



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**POSTOPERATİF FALLOT TETRALOJİLİ HASTALARDA
UZUN DÖNEMDE ORTAYA ÇIKABİLECEK DİSRİTMİ
RİSKİ ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?**

[TIPTA UZMANLIK TEZİ]

Dr. Melda Fatma DERVİŞ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Kemal NİŞLİ

İSTANBUL

2022



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**POSTOPERATİF FALLOT TETRALOJİLİ HASTALARDA
UZUN DÖNEMDE ORTAYA ÇIKABİLECEK DİSRİTMİ
RİSKİ ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?**

[TIPTA UZMANLIK TEZİ]

Dr. Melda Fatma DERVİŞ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Kemal NİŞLİ

İSTANBUL

2022

ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübeleri ile iyi bir çocuk hekimi olabilmem için asistanlığım süresince emeği geçen başta Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Zeynep Karakaş olmak üzere, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Kemal Nişli'ye,

Tez çalışmam boyunca bana destek veren Çocuk Kardiyoloji ekibinden Gülnur Kürkçü, Melek Kadiğ, Fatma Karakaş, Arzu Aksu, Ferhat Dadaş'a

Zorlu pediatri asistanlığı süresince beraber öğrendiğimiz, her geçen gün artan güçlüklerle birlik olup göğüs gerdiğimiz, aynı öğretim çatısı altında olmaktan mutluluk duyduğum ve güç bulduğum, Dr. Pelin Cansu Turan başta olmak üzere eşkıdemlerim Dr. Elnur Karimov, Dr. Ahmet Sert, Dr. Zehra Aslı İşeri Küskü, Dr. Buket Uğurtay, Dr. Hilal Parıldar Tiryaki ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve klinik yaklaşımlarından faydalandığım Dr. Duygu Tunçel başta olmak üzere tüm değerli uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşire, sekreter ve personelimize,

Tezimde bana destek olan, beni hep mutlu eden ve gülümseten eşim Emir'e,

Her daim yanımda olan ağabeyime,

Hayatımın her döneminde katkılarını esirgemeyen, yaşadığım tüm zorluklarda destek olan, beni sevgi ile büyüten canım annem ve babama en içten teşekkürlerimi sunuyorum...

Dr. Melda Fatma Derviş

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	1
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Patofizyoloji	8
2.2. Klinik Özellikler.....	8
2.3. Hipersiyanotik Nöbetler (Spell’ler).....	9
2.4. Tanı.....	10
2.5. Elektrokardiyogram Bulguları.....	12
2.6. Kardiyak Kateterizasyon.....	13
2.7. Ek Görüntüleme Yöntemleri	14
2.8. Tedavi.....	14
2.8.1. Cerrahi Düzeltme	15
2.8.2. Tam Onarım	16
2.9. Aritmiler	17
2.9.1. İnsidans ve Risk Faktörleri.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Hasta Seçimi.....	19
3.2. İncelenen Parametreler	20
3.2.1. Elektrokardiyogram.....	20
3.2.2. Ekokardiyografi.....	20

3.2.3. Holter.....	20
3.3. Verilerin İstatiksel Analizi	21
3.4. Etik Onayı	21
3.5. Mali Destek	21
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	26
5.1. Perioperatif aritmiler	26
5.2. Geç başlangıçlı aritmiler	28
6. SONUÇ	32
7. KAYNAKÇA	34

KISALTMALAR

ASD	Atriyal septal defekt
AVSD	Atriyoventriküler septal defekt
BT	Bilgisayarlı tomografi
ECMO	Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
FQRS	Fragmente QRS
HR	Hazard oranı
IV	İntravenöz
JET	Kavşak ektopik taşikardisi
LAD	Sol ön inen arter
LV	Sol ventrikül
LVEDD	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MAPCA	Major aortapulmoner kollatereal arterler
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
PA	Pulmoner arter
PD	P dalga dispersiyonu
PDA	Patent duktus arteriyozus
PVR	Pulmoner kapak implantasyonu
QTC	Düzeltilmiş Qt
QTD	Qt dispersiyonu
RBBB	Sağ dal bloğu
RV	Sağ ventrikül
RVEDD	Sağ ventrikül diyastol sonu çapı
RVOT	Sağ ventrikül çıkım yolu
SVR	Sistemik vasküler direnç
TDR	Transmural repolarizasyon dağılımı
TOF	Fallot tetralojisi
TP-E	Tepeden uca T dalgası aralığı
VSD	Ventriküler septal defekt
VT	Ventriküler taşikardi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Gruplar arası veriler
Tablo 2.	Postoperatif Fallot tetralojili hastalarının ekokardiyografi bulguları
Tablo 3.	Gruplar arası EKG değişkenleri
Tablo 4.	Dal bloğu olmayan hastaların normal popülasyon ile karşılaştırılması
Tablo 5.	Postoperatif Fallot tetralojili hastalarının operasyon zamanı ile EKG verilerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Fallot tetralojisi onarımından sonra tipik EKG. QRSd 180 ms olan RBBB
----------	---



POSTOPERATİF FALLOT TETRALOJİLİ HASTALARDA UZUN DÖNEMDE ORTAYA ÇIKABİLECEK DİSRİTMİ RİSKİ ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?

ÖZET

Giriş ve Amaç: Fallot tetralojisi (TOF) hastaları, başarılı tamir edilse bile artmış kardiyovasküler olay oranına sahiptir. Bu hastalarda supraventriküler ve ventriküler aritmileri ön görebilmek önem arz etmektedir. Çalışmamızda, kliniğimizde TOF cerrahisi geçiren hastaların daha önceki çalışmalarda aritmi risk belirleyicisi olduğu kanıtlanan elektrokardiyografik parametreleri ile sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunun elektrokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda postoperatif TOF olarak takip edilen 5 yaş ve daha büyük hastalarda gelişebilecek aritmiler ve risk faktörleri retrospektif olarak incelendi.

Ünitemizde 21.03.1997 ve 21.08.2015 tarihleri arasında tanı alan 100 hasta dosyası tarandı. Taranan hastaların 12'si kontrole çağırıldığında hayatını kaybettiklerine dair bilgi edinildi. Komorbitesi mevcut olan 8 hasta ve arşiv kaydına hastane bilgi sisteminden veya dosyalarından ulaşılamayan 16 hasta çalışmadan çıkarıldı. Kalan 64 hasta çalışmaya alındı. Rutin sağlıklı çocuk poliklinik kontrollerinde elektrokardiyogram çekilen benzer yaş grubu ve bilinen herhangi bir hastalığı olmayan hastalardan 80 hasta kontrol grubu olarak alındı.

Veriler, bilgisayar ortamında İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programıyla değerlendirildi. Anlamlılık için $p < 0.05$ düzeyi kabul edildi.

Bulgular: Postoperatif TOF nedeniyle takip edilen 64 hasta 34 (%53) erkek, ortalama yaş 14 (10-17) çalışmaya dahil edilerek analiz yapıldı. Sağlıklı gruba 80 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu ile sağlıklı grup arasında yaş cinsiyet ve kilo-boy persentilleri gibi demografik parametreler arasında istatistiksel açıdan fark izlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda postoperatif TOF grubunda elektrokardiyografik parametrelere göre ventriküler ve supraventriküler aritmi riskinde artma olduğu gözlendi. Bu hastaların uzun dönem takiplerinde aritmiler açısından yakın takip edilmeleri gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Fallot tetralojisi, aritmi, P dalga dispersiyonu, Qt dispersiyonu, fragmente QRS, ocuk



CAN THE LONG-TERM RISK OF DYSRHYTHMIA BE PREDICTED IN PATIENTS WITH POSTOPERATIVE TETRATOLOGY OF FALLOT?

ABSTRACT

Purpose: Tetralogy of Fallot (TOF) patients have an increased rate of cardiovascular incidents, even with successful repair. It is essential to predict the supraventricular and ventricular arrhythmia among these patients. In this study, it is aimed to compare the electrocardiographic parameters of the patients who underwent TOF surgery in our clinic proven to be arrhythmia risk determinants in previous studies and the electrocardiographic parameters of the healthy control group.

Materials and methods: This study analyzes arrhythmias and risk factors that are likely to develop in patients aged 5 years and older who have been followed up with postoperative TOF retrospectively in the Department of Pediatric Cardiology, Istanbul University, Faculty of Medicine.

100 patients' files which are diagnosed in our unit between 21.03.1997 and 21.08.2015 have been scanned. Among these patients, it is acknowledged that 12 of the patients died when called for a control. 8 patients with comorbidity and 16 patients who do not have files in the archives and patient record database have been excluded. Remaining 64 patients are included in this study. 80 patients of the same age group without any known disease and whose electrocardiograms were taken in routine pediatric outpatient clinic controls, were selected as the control group.

All data has been evaluated with Statistical software package (IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program. A p-value <0.05 is considered as significant.

Results: The 64 patients with postoperative TOF, 34 (53%) males with an average of 14 years old (10-17) are included in the study and analyzed. 80 patients have been included in the healthy group. There was no significant difference observed between the patient group and healthy group in terms of demographic parameters such as age, gender and weight-height percentiles.

Conclusion: *In this study, it has been observed that an increased risk of ventricular and supraventricular arrhythmia in the postoperative TOF group through electrocardiographic parameters. These patients should be followed closely in terms of arrhythmia in long term controls.*

Key Words: *Tetralogy of Fallot, arrhythmia, P-wave dispersion, QT dispersion, Fragmented QRS, children*



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fallot tetralojisi (TOF) en sık görülen siyanotik konjenital kalp hastalığıdır. TOF tanılı hastaların cerrahi tedavisi düşük mortalite ve morbidite ile yapılmaktadır. Hastalığın cerrahi tedavisi günümüzde 3 aylıktan itibaren yapılabilir. Bu hastalığın tıbbi ve cerrahi tedavisinde iyileşmeye rağmen, TOF onarımı olan hastalar kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski altındadır. Sonuç olarak, bu popülasyonda kardiyovasküler ölüm açısından yüksek risk taşıyan hastaları belirlemek ve tedavi etmek için risk sınıflandırması önemlidir. Erişkin yaşa ulaşmış hastalarda aritmiler mortalite ve morbiditenin nedenlerindendir. Cerrahi olarak tam düzeltme ameliyatı yapılmış hastalarda orta ve geç dönemde sağ ventrikül dilatasyonu ve fibrozisi gelişmektedir. Ventriküler fibrozis ve skar gelişimi, cerrahi insizyon ve/veya pulmoner yetersizliğe bağlı sağ kalp boşluklarındaki dilatasyon sonucu oluşmaktadır. TOF'li hastaların cerrahi yönetimindeki gelişmeler, uzun vadeli prognozlarını büyük ölçüde iyileştirmiştir. Bununla birlikte, yaşamı tehdit eden aritmiler ve ani kardiyak ölüm (SCD) riski, TOF'nin düzeltilmesinden sonra hala devam etmektedir. Miyokardiyal skar ve bir aritmojenik odak gelişmesinin, bu popülasyonda ventriküler aritmiler ve SCD için önemli bir tetikleyici olduğu düşünülmektedir ve potansiyel riskleri belirlemek için önemlidir.

Aritmiler ciddi morbidite ve mortalite nedeni olduğu için öngörülmesi ve tedavi edilmesi önem taşımaktadır. Araştırmamızın amacı tam düzeltme ameliyatı yapılmış TOF tanılı hastalarda oluşabilecek aritmilerin öngörülmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Fallot tetralojisi (TOF); sağ ventrikül çıkım yolu (RVOT) darlığı, ventriküler septal defekt (VSD), ata binen aorta, sağ ventrikül (RV) hipertrofisi olmak üzere dört anatomik özelliği kapsayan siyanotik bir doğumsal kalp hastalığıdır (1). Fallot tetralojisi konjenital kalp hastalıklarının %7-10'unu oluşturur (2, 3). Yaşamın ilk yılında müdahale gerektiren en yaygın doğumsal kalp hastalıklarından birisidir (4). Fallot tetralojisi erkek ve kadın cinsiyette eşit oranda görülmektedir (5).

Fallot tetralojisine sebep olan embriyolojik anormalliğin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu hastalarda gelişim sırasında infundibular septumun anterior ve sefalad deviasyonu mevcuttur. Bu durum, aort kökünün ata biner şekli almasına ve ardından RVOT obstrüksiyonuna yol açan malalignment VSD ile sonuçlanır. Sistemik RV sistolik basıncı ile büyük VSD ve RVOT obstrüksiyonuna bir yanıt olarak RV hipertrofisi ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Fallot tetralojisi olan hastalarında VSD, sıklıkla septumun perimembranöz bölgesinde, tek bir büyük yapıda olup subaortik yerleşim göstermektedir. Bazı vakalarda VSD, musküler septuma kadar uzanabilmektedir. Nadiren başka musküler VSD'ler de eşlik edebilmektedir (6).

Sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu genellikle birden fazla seviyede olmaktadır. Bu bölgedeki kas bantlarının hipertrofisi, subvalvar obstrüksiyonu daha da belirgin hale getirebilmektedir. Pulmoner kapak genellikle hipoplaziktir, ancak bazı durumlarda normal boyutta olabilmektedir. Pulmoner kapağın kendisi sıklıkla biküspit ve stenotiktir. Ana pulmoner arterde (PA) supralvalvüler daralma nadir değildir. Ayrıca PA dallarında periferik darlıklar da olabilmektedir. Pulmoner arterler hipoplazik olabilir veya proksimal PA dallarında darlıklar görülebilir. Duktus arteriyozusun sol PA'ya giriş yeri stenoz için sık görülen bir yerdir (7). Ata binen aort, aortun sol ventrikül (LV) yerine VSD üzerinden RV'ye doğru yer değiştirdiği doğumsal bir anomalidir. Bu durum, her iki ventrikülden aortaya kan akışına yol açmaktadır.

Fallot tetralojisi olan hastalarında ek olarak bazı ilişkili kardiyak anomaliler de yer almaktadır. Bu anomaliler TOF hastalarının yaklaşık %40'ında görülmektedir (8). Tedaviyi etkilediği için TOF'li bir hastayı değerlendirirken bu anomalileri saptamak önem arz etmektedir.

- Hastaların yaklaşık %25'inde sağ aortik ark bulunur. Bu, palyatif şant ameliyatı planlandığı zaman özellikle önemlidir.
 - Sağ koroner arterden kaynaklanan sol ön inen arter (LAD) gibi koroner arter anormallikleri hastaların yaklaşık %10'unda görülür (8, 9). Bu koroner anomalide LAD seyri esnasında doğrudan RVOT'u çaprazlayacağı için, onarım öncesi belirlenmesi önemlidir.
 - Hastalarda ameliyattan önce veya ameliyat sırasında dikkat gerektirebilecek önemli aortikopulmoner kollateral damarlar olabilir.
 - Patent duktus arteriyozus (PDA), çoklu VSD'ler ve komplet atriyoventriküler septal defekt mevcut olabilir.
 - Aort kapak prolapsusu nedeniyle aort kapak yetersizliği eşlik edebilir.
- Fallot tetralojisi tipik olarak başka anomaliler olmaksızın sporadik olarak ortaya çıkar. Sendromik olmayan TOF hastalarına yönelik araştırmalarda aşağıdaki genetik anormallikleri bildirmiştir:
- Sendromik olmayan TOF'lu 114 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların yüzde 4'ünde kardiyak gelişimde rolü olduğu görülen transkripsiyon faktörü NKX2.5'te mutasyonlar vardır (10).

Sendromik olmayan TOF hastaları ve ebeveynleri ile ilgili genom çapında yapılan araştırmalarda, sporadik TOF vakalarının yaklaşık yüzde 10'unda de novo kopya sayısı varyantlarının mevcut olduğu tahmin edilirken, bu oran kontrollerde birkaç kromozomal lokasyonda yüzde 0,1'den azdır (11). Fallot tetralojisi TBX1 ve ZFPM2'deki mutasyonlarla ilişkilendirmiştir (12-14)

- TOF gelişme riskinin artmasıyla MTHFR polimorfizmi ilişkilendirilmiştir (15).

Bu mutasyonların ve polimorfizmlerin TOF'nin evrimindeki rolünü belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. TOF'li hastaların yaklaşık yüzde 15'i ilişkili sendromlarla başvurur (12, 16-22).

- Down sendromu (Trizomi 21).
- Alagille sendromu (JAG1'deki mutasyonlar). Alagille sendromunun başka kanıtı olmaksızın JAG1 mutasyonlarının tek belirtisi olarak TOF de bildirilmiştir (23).
- DiGeorge ve velokardiyofasiyal sendromlar (22q11 kromozomunda delesyon). Ekstrakardiyak anomalisi olmayan çocuklarda 22q11 kromozomunun ikinci bölgesinde TOF için duyarlılık genleri olabilir ve 22q11.2 delesyon sendromu, TOF'li birçok yetişkin hastada saptanamaz (21, 24, 25).

2.1. Patofizyoloji

Fallot tetralojisinin fizyolojik sonuçları büyük ölçüde RVOT obstrüksiyonunun derecesine bağlıdır. Ventriküler septal defekt tipik olarak geniş olduğu için, sağ ventriküldeki basınç LV basıncına eşittir. Sonuç olarak, VSD boyunca kan akışının yönü, VSD'nin boyutuna göre değil, kan akışı için en az direnç gösteren yola göre belirlenecektir. Daralmış RVOT boyunca kan akışına direnç, aorttan sistemik dolaşıma akış direncinden daha azsa, kan LV'den RV'ye ve pulmoner yatağa doğru, soldan sağa şant yapacaktır. Bu durumda ağırlıklı olarak soldan sağa şant vardır ve hasta klinik olarak asiyanotik olacaktır. Sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu derecesi arttıkça pulmoner yatağa kan akışına direnç de artar belli bir eşik değeri geçtikten sonra kanın VSD üzerinden RV'den LV'ye geçmesi ve en az dirençli yol haline gelen aorttan çıkmasına yol açacaktır. VSD boyunca bu sağdan sola şant, büyük miktarda desatüre kanın sistemik dolaşıma geçmesi ile sonuçlanır ve siyanoza neden olur. Opere TOF'li hastalarda kronik siyanoz eritrositoz ile sonuçlanabilir. Fallot tetralojisinin fizyolojik özelliklerinden biri, RVOT obstrüksiyonunun dinamik olmasıdır. Minimal siyanozlu bir birey, sağdan sola şantta bir artış ve siyanoz gelişimi ile birlikte RVOT obstrüksiyonunda dinamik bir artış geliştirebilir. En dramatik durumda, derin siyanoz ile RVOT'de neredeyse tamamen obstrüksiyon meydana gelebilir. Buna "hipersiyanotik nöbet (spell)" denir.

2.2. Klinik Özellikler

Obstetrik ultrason taramasındaki gelişmelerle birlikte, TOF'li birçok bebeğe doğum öncesi tanı konabilmektedir. Etkilenen bazı yenidoğanlar nabız oksimetre tarama testinin anormal çıkması sonucu ileri değerlendirme ile tespit edilebilecektir.

Doğum öncesi tanı konmamış hastalar için doğum sonrasında klinik, RVOT darlığının derecesine bağlıdır:

- Şiddetli RVOT obstrüksiyonu ve yetersiz pulmoner kan akımı olan tanı konmamış bebekler tipik olarak yenidoğan döneminde derin siyanoz ile semptom verir ve müdahale gerektirir.
- Hafif ila orta derecede RVOT obstrüksiyonu ve dengeli pulmoner ve sistemik kan akımı olan bebekler başlangıçta asemptomatik olabilir. Muayene sırasında üfürüm saptanması ile sevk edildiği kardiyoloji kliniğinde teşhis edilebilirler. Bu çocuklara "pembe Fallot" denir. Önemli nokta ise, RVOT darlığının derecesi zamanla ilerleyicidir. Başlangıçta asemptomatik ve asiyanotik bir çocukta kademeli olarak

siyanoz gelişebilir ve/veya yavaş yavaş artan RVOT obstrüksiyonu; heyecan, ajitasyon veya hipovolemi dönemlerinde ani ve dinamik olarak arttığında hipersiyanotik ("spell") nöbetleri gelişebilir.

- Minimal obstrüksiyonu olan bebekler de başlangıçta asemptomatiktir. Başlangıçta yüksek olan perinatal pulmoner vasküler direnç gerilediğinde doğumdan sonraki ilk dört ila altı hafta içinde pulmoner dolaşım artar ve kalp yetersizliği semptomları meydana gelebilir.

Genel olarak, siyanoz ne kadar erken başlarsa, şiddetli RVOT obstrüksiyonu olma olasılığı o kadar yüksektir.

Opere edilmemiş TOF tanılı daha büyük çocuklar, genellikle bir dereceye kadar başlangıç siyanozuyla ortaya çıkabilir ve sıklıkla hipersiyanotik atakları önlemek için kendi aktivitelerini sınırlar.

2.3. Hipersiyanotik Nöbetler (Spell'ler)

Opere edilmemiş TOF'li hastalar, şiddetli siyanoz ile RVOT'nin dinamik obstrüksiyonu olabileceği epizodik hipersiyanotik ("spell") nöbetler için risk altındadır. Artmış infundibular kontraktilite, periferik vazodilatasyon, hiperventilasyon ve RV mekanoreseptörlerinin uyarılması dahil olmak üzere bir dizi mekanizma olmasına rağmen, kesin etiyojisi belirsizdir (26).

Hipersiyanotik nöbet tipik olarak bebek ajite olduğunda veya üzülduğünde ortaya çıkar. Ağrı, ateş, anemi ve hipovolemi durumunda ve ayrıca defekasyon veya beslenmeden sonra (veya düzeltilmemiş TOF'li daha büyük çocuklarda şiddetli egzersizden sonra) ortaya çıkabilirler (27). Sabahları ve beslendikten sonra daha sık olmakla beraber günün herhangi bir saatinde meydana gelebilirler (8).

Hipersiyanotik nöbetler hiperpne (hızlı ve derin solunum), sinirlilik, avutulamayan ağlama ve ilerleyici şiddetli siyanoz ile karakterizedir. Spell yaşayan daha büyük bir çocuk genellikle iyileşmek için çömelir. Akut epizod sırasındaki muayene, kalp üfürümünün şiddetinin azaldığını ortaya çıkarabilir. Bazı ataklar kendiliğinden düzelebilsede, uzun süreli nöbetler bilinç kaybına ve kalp durmasına kadar ilerleyebilir. Akut dönem ve bebekler için acil müdahale esastır ve hipersiyanotik ataklarla başvuran çocuklar potansiyel olarak yaşamı tehdit eden nöksleri önlemek için cerrahi müdahale için sevk edilmelidir.

Muayenede, TOF'li hastalar genellikle rahattır ve aktif şikayetleri yoktur. Bununla birlikte, hipersiyanotik nöbet sırasında, hiperpneik hale gelirler ve bebekler sıklıkla ajite olurlar. Siyanoz varsa en kolay tırnak yataklarında ve dudaklarda görülür. Hepatomegali nadirdir. Sıçrayıcı nabızların varlığı, belirgin bir PDA veya aortikopulmoner kollaterallerin varlığını düşündürmesine rağmen, periferik nabızlar genellikle normaldir. Oskültasyonda, ilk kalp sesi normaldir ve ikinci kalp sesi, pulmonik bileşen nadiren duyulduğundan en sık tektir. Üçüncü ve dördüncü kalp sesleri nadirdir. Sternum sol sınırı boyunca erken sistolik klik sesi duyulabilir, bunun dilate çıkan aortaya bağlı olduğu düşünülür.

Fallot tetralojisindeki üfürüm, VSD'den değil, esas olarak RVOT obstrüksiyonundan kaynaklanır. Üfürüm tipik olarak sert bir ejeksiyon kalitesine sahip sistolik, kreşendo-dekreşendo üfürümdür; muayenede sol orta-üst sternal sınır boyunca en iyi şekilde değerlendirilir. Üfürüm hem darlığın derecesine hem de darlık boyunca kan akışının miktarına bağlıdır. Fallot tetralojisinde izole valvüler pulmoner stenozun aksine, kanın VSD'den sağdan sola şantına bağlı olarak obstrüksiyon arttıkça RVOT boyunca akış miktarı azalacaktır. Böylece RVOT darlığı arttıkça üfürüm daha yumuşak hale gelecektir. Şiddetli hipersiyanotik (spell) nöbetler sırasında, darlıktan belirgin şekilde azalmış kan akım nedeniyle üfürüm kaybolabilir.

2.4. Tanı

Fallot tetralojisi tanısı genellikle ekokardiyografi (EKO) ile konur (28-30). Fallot tetralojisi değerlendirmesi sırasında sıklıkla yapılan diğer testler arasında elektrokardiyogram (EKG) ve göğüs radyografisi bulunur. Elektrokardiyografi ve telegrafiden elde edilen bulgular genellikle TOF tanısı için düşündürücüdür ancak kesin değildir. Kardiyak kateterizasyon bazen anatomiye ve hemodinamik değişiklikleri daha ayrıntılı olarak tanımlamak için gereklidir.

Doğum öncesi tarama ve fetal EKO'daki gelişmeler sayesinde TOF'nin doğum öncesi tanı oranlarında artışa yol açmıştır. Özellikle duktal açıklığı sürdürmek için prostaglandin tedavisi gerektiren ciddi RVOT darlığı saptanması açısından fetal EKO önem arz etmektedir.

Hastaların değerlendirmesinde çoğunlukla transtorasik EKO yeterlidir, ancak bazen transözofageal EKO ile transtorasik EKO'nun yetersiz olduğu durumlarda net cevaplar alınabilir. Ekokardiyografi (epikardiyal veya transözofageal) ayrıca düzeltici cerrahi sırasında, özellikle VSD kapatmanın tam olup olmadığını kontrol etmede ve RVOT'nin değerlendirilmesinde kullanılır. Postoperatif dönemde EKO, LV ve RV fonksiyonlarını, atriyoventriküler kapakları ve RVOT durumunu değerlendirmek için rutin olarak kullanılır. Postoperatif uzun dönem takipte ise özellikle ciddi pulmoner yetersizlik olan hastaların RV

fonksiyonlarının ve geç komplikasyonların izlenmesinde önemli rol oynar. Major aortopulmoner kollateral arterlerin (MAPCA) varlığı genellikle renkli doppler EKO ile tespit edilebilir, ancak seyrini ve dağılımını tam olarak tanımlamak için ek görüntüleme gerekmektedir.

Ekokardiyografide değerlendirilmesi gereken parametreler;

- Ventriküler septal defekterin yeri ve sayısı
- Sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonunun anatomisi ve şiddeti
- Koroner arter ve aortik ark anatomisi
- İlişkili anomalilerin varlığı olmalıdır.

Ekokardiyografik değerlendirmede ek olarak;

Karakteristik geniş malalignment VSD farklı EKO pencerelerinden değerlendirilmelidir. Aortanın dekstropozisyon derecesi en iyi parasternal uzun eksen ve apikal pencerelerde değerlendirilebilir. Defektin membranöz septumdan triküspit kapağın altından infrakristal bölgeye uzanması parasternal kısa eksen pencerede iyi görülmektedir; suprakristal bölgeye genişleme varsa bu kesitte de görülebilmektedir. Defektin posterior olarak inlet septuma veya apikal olarak trabeküler septuma doğru potansiyel uzantısı apikal pencerelerde incelenebilir; inlet septumun daha kaudal görünümünden ön açılı görümlere kadar seri görüntüleme düzlemleri boyunca taranır. Hem mitral hem de triküspit kapaklarla devamlılık içinde olan aorta incelenir. Subkostal görüntüleme, VSD'nin sınırlarını daha iyi tanımlanmasına yardımcı olabilir. Defektin, triküspit ve aort kapakları ile arasındaki ilişkinin daha iyi bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Transdüserin koronal görünümünden saat yönünün tersine döndürülmesiyle elde edilen subkostal görünüm, defektin suprakristal bölgeye olası herhangi bir uzantısını belirlemede de yardımcı olur. Bu lezyonda nadir görülen restriktif VSD vakalarında, bu görünüm ayrıca anormal triküspit kapak yapılarını da tanımlar (31, 32).

Sağ ventrikül çıkım yolu darlığı; RVOT'deki obstrüksiyon seviyeleri ve darlığın şiddeti EKO ile değerlendirilir. Parasternal kısa eksen, subkostal koronal ve sagittal görünümle infundibulum ile pulmoner kapağın en iyi şekilde incelenmesini sağlar. Bu görüntüler, konal septumun anterior deviasyonunu ve infundibular obstrüksiyona katkıda bulunan infundibular kas demetlerini göstermektedir. Genellikle hipoplastik pulmoner anulusun boyutu, hastanın vücut yüzey alanına göre normal değerlerle karşılaştırılabilir. Bu, transannüler bir yama için potansiyel ihtiyacı belirlemek açısından önemlidir. Pulmoner kapak kalınlaşmış görünebilir ve sistolde bombeleşme (dome) olabilir.

Pulmoner arterler; ana pulmoner arterin boyutu ve anatomisi, pulmoner arter konfluansı ve proksimal pulmoner arter dalları da parasternal kısa eksen görünümünde

değerlendirilebilir. Proksimal pulmoner arterleri, yüksek parasternal görünümünde ve suprasternal çentik uzun ve kısa eksen görünümünde, probu sol ve sağ göğse yönlendirerek mümkün olduğunca distaline kadar değerlendirilmelidir.

Koroner arterler; TOF'lu hastalarda proksimal koroner anatomi ekokardiyografik olarak tanımlanmalıdır. Kısa eksen görünümünde koroner anatomiye incelemeye ek olarak, probu parasternal uzun ve kısa eksen görünümünde pulmoner çıkım yolunun önüne doğru açılarak görüntülenmelidir (33-35). Bu, sağ koroner arterden çıkan LAD veya koroner anatomideki varyasyonların tanımlanmasına izin verir; bu durumda RVOT'yi çaprazlayan koroner dallar, RVOT obstrüksiyonunun giderilmesine yönelik cerrahi yaklaşımı zorlaştırır.

Aortik ark; aortikopulmoner kollateraller ve patent duktus arteriyozus dahil olmak üzere ek potansiyel pulmoner kan akımı kaynaklarının varlığının belirlenmesinde de önemlidir. Asendan aortada dilatasyon olabilir.

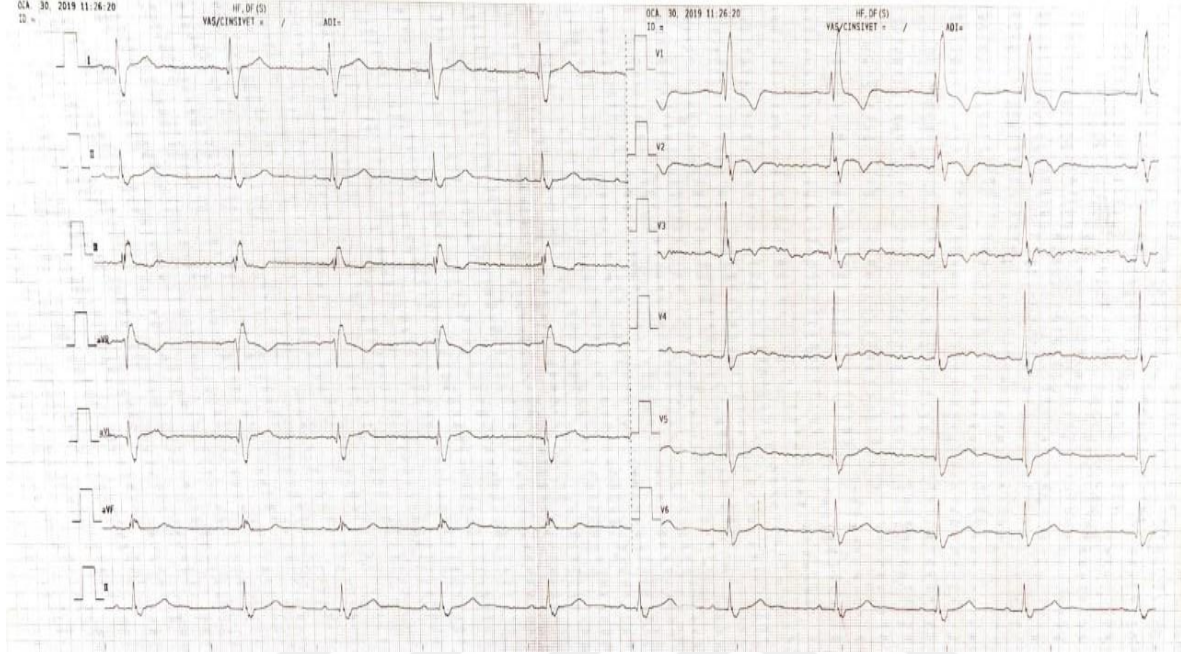
Atriyal ve ventriküler septum; TOF tanılı hastaların EKO değerlendirmesi hem iki boyutlu görüntüleme hem de atriyal septum ve ventriküler septumun çoklu görüntüleme düzlemlerinde renkli doppler kullanılarak gerçekleştirilir. Bu değerlendirme ek atriyal septal defekt (ASD) ve VSD'leri tanımlar. Ayrıca pulmoner ve sistemik venöz dönüşün potansiyel anormalliklerini, sol taraftaki obstrüktif lezyonların nadir görülen formlarını değerlendirmede yardımcı olur.

Ekokardiyografi ile hemodinamik değerlendirme; geniş VSD, RV ve LV basınçlarının eşitlenmesine neden olur. Şantın yönü ve derecesi, sistemik ve pulmoner kan akımı büyük ölçüde RVOT obstrüksiyonunun şiddeti ile belirlenir. RVOT'de ölçülen pik akım hızına uygulanan modifiye Bernoulli denklemi, çıkım yolu gradiyentini hesaplamak için kullanılabilir. Pulmoner arter basıncı, RVOT'deki gradyent sistemik kan basıncından çıkararak tahmin edilebilir. Modifiye Bernoulli denklemi, tünel benzeri ve/veya çoklu obstrüksiyon seviyelerinde geçerli olmasada, bu yöntemle elde edilen değerler, kardiyak kateterizasyon laboratuvarında elde edilen değerlerle koreledir.

2.5. Elektrokardiyogram Bulguları

Preoperatif olarak, TOF'deki EKG, sinüs ritmi, karakteristik olarak normal veya sağ aks sapması ve sağ ventrikül hipertrofisi bulgularını gösterir. Daha önce bahsedildiği gibi, atriyoventriküler septal defekt (AVSD) ile ilişkili TOF'de sol eksen sapması olabilir. TOF'nin cerrahi onarımı sıklıkla kalbin ileti yollarını bozar ve sonrasında hastaların >%90'ında sağ dal bloğu (RBBB) meydana gelir (36-39). (Şekil 1) Ancak bu, transatriyal ve transpulmoner onarım

yapılan hastalarda daha az belirgin hale gelmiştir. Rezidüel pulmoner yetersizlik olan hastalarda, QRS süresi zamanla artma eğiliminde olup, hastalığın prognozu üzerine etkili olduğuna yönelik yayınlar mevcuttur (40, 41).



Şekil 1. TOF onarımı sonrası tipik EKG bulguları, RBBB paterni (hasta arşivi).

2.6. Kardiyak Kateterizasyon

Birçok hastada EKO anatomiye ortaya çıkarabilsede, anatomiye daha ayrıntılı olarak tanımlamak için kardiyak kateterizasyon gerekli olabilir. Sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu, periferik PA darlığı veya hipoplazisi, koroner arter anatomisi, aortikopulmoner kollaterallerin varlığı ve ilave VSD'lerin varlığının değerlendirilmesinde özellikle yararlıdır. Kateterizasyondaki hemodinamik bulgular tipik olarak normal veya sadece hafif yükselmiş dolum basınçlarını ortaya çıkarır. Geniş VSD'nin varlığı nedeniyle LV ve RV sistolik basınçları eşit ve sistemiktir. Pulmoner arter basınçları normal veya düşüktür. Anjiyografik değerlendirme, ihtiyaç duyulan bilgilere yönelik olmalıdır. Sağ ventrikülografi ile pulmoner arter dallarının anatomisinin yanı sıra RVOT obstrüksiyonu seviyeleri yeterli şekilde görüntülenmektedir. Fallot tetralojisi tanılı bazı hastalarda kalp kateterizasyonu tedavi amaçlı da yapılabilir. Pulmoner balon valvüloplasti ile pulmoner akım iyileştirilebilir ve transannüler yama onarımı ihtiyacını azaltabilecek pulmoner kapak anulus boyutunda bir artış sağlanabilir (42, 43). Sağ ventrikül çıkım yoluna veya patent duktus arteriyozusa stent implantasyonu da

perinatal dönemde pulmoner kan akışını artırmak ve tam onarımın daha sonraki bir yaşa ve daha büyük tartıya ertelenmesine izin vermek için kullanılmaktadır.

2.7. Ek Görüntüleme Yöntemleri

Ekokardiyografinin sağladığının ötesinde ek anatomik bilgilerin gerekli olduğu durumlarda, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) faydalı olabilir (44).

Yüksek çözünürlüklü BT taramaları, düşük radyasyona maruziyeti ile genellikle bebeklerde bile anestezi olmadan gerçekleştirilebilir. Bunun dışında mükemmel intrakardiyak ve ekstrakardiyak anatomik ayrıntı sağlamaktadır. Bilgisayarlı tomografi periferik pulmoner arter anatomisini ve kollateral damar dağılımını değerlendirirken faydalı olabilir.

Kardiyak MRG, klinik karar vermede faydalı olabilecek ek anatomik detay ve hacimsel ve hemodinamik ölçümler sağlar. Pulmoner atrezisi olan TOF hastalarında ve MAPCA'sı olan hastalarda sıklıkla kardiyak kateterizasyon yapılır ve bazı birimlerde preoperatif değerlendirmenin zorunlu bir parçası olarak kabul edilir. Manyetik rezonans görüntüleme, birincil tanıda anjiyografiyi tamamlayabilir ve hatta yerini alabilirken, aynı zamanda, özellikle daha büyük adolesanlarda ve onarılmış TOF'li erişkinlerde, postoperatif takibin önemli bir bileşeni haline gelmiştir. Uzun dönem takipte kalp sistolik fonksiyonların ve kalp boşluklarının hacimlerinin ve pulmoner yetersizliğin derecesini kantitatif olarak değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır.

2.8. Tedavi

Şiddetli RVOT obstrüksiyonun ve derin hipokseminin olduğu hastalarda cerrahi onarıma kadar duktal açıklığı ve pulmoner akışı sürdürmek için intravenöz prostaglandin tedavisi gerekebilir (45). Duktus bağımlılığı olan yenidoğanlarda tam onarımdan önce erken palyatif müdahaleye (örn., palyatif şant yerleştirme veya duktal stentleme) ihtiyaç duyulabilir (46).

Hipersiyanotik spell'lerin yönetimi, hızlı ve agresif, adım adım bir yaklaşım gerektirir:

- Hastayı diz göğüs pozisyonuna getirilir. Bu manevra ile sistemik vasküler direnç (SVR) arttırılarak kanın RV'den, aort yerine pulmoner dolaşıma yönlendirilmesi sağlanır.

- Hastaya oksijen desteği başlanır. Oksijenin pulmoner vazodilatör ve sistemik bir vazokonstriktör olmasından faydalanılarak rahatlama sağlanmaya çalışılır.
- Bunlar başarısız olursa, intravenöz (IV) sıvı bolusu (normal salin 10 ila 20 mL/kg) başlanır. Sıvılar RV dolumunu ve pulmoner akışı iyileştirir. Hastaya ek olarak narkotik tedavi (tipik olarak IV morfin (0,1 mg/kg/doz)) başlanır. İntravenöz girişimin başarısız olduğu durumlarda intranazal fentanil veya midazolam başarılı müdahaleler olarak tanımlanmıştır (47, 48).
- Yukarıdaki önlemler başarısız olursa, IV yoldan beta bloker tedavi (örneğin, propranolol, 0,1 mg/kg/doz veya esmolol, 0,1 mg/kg/doz) başlanır. Kısa süreli tedavilerin yetersiz kalması durumunda sürekli IV esmolol infüzyonu (50-75 mcg/kg/dk) başlanabilir. Beta bloker tedavinin varsayılan mekanizması RVOT'deki dinamik darlığın azalması, taşikardinin azaltılarak diyastol süresinin uzaması sonucu ventriküler dolumun artmasıdır.
- Beta bloker tedavisi yetersizse IV fenilefrin uygulanır (doz başına 5 ila 20 mcg/kg bolus dozu, ardından sürekli infüzyon). Fenilefrin, SVR'yi yükselterek pulmoner dolaşımın artmasına neden olmaktadır.
- Tüm bu önlemler başarısız olursa, acil tam cerrahi onarım veya acil bir aortikopulmoner şant gereklidir.

Kalp yetersizliği; Minimal RVOT obstrüksiyonu ve pulmoner kan akışının arttığı bazı hastalarda kalp yetersizliği semptomları gelişebilir. Digoksin ve bir kıvrım diüretiği (örn. furosemid) içeren farmakolojik tedavi gerektirebilir. Diğer kalp yetersizliği türlerinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri, SVR'yi azaltabildikleri ve hipersiyanotik (spell) nöbet riskini arttırdığı için TOF'ye bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda genellikle kullanılmaz (49).

Antibiyotik profilaksisi; Amerikan Kalp Derneği'nin düzeltilmemiş siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan tüm hastalara yönelik kılavuzlarına göre, cerrahi düzeltme yapılana kadar bakteriyel endokarditi önlemek için antibiyotik profilaksisi uygulanır (50).

2.8.1. Cerrahi Düzeltme

Fallot tetralojisi tanılı hastaların çoğu, bir yaşına kadar (tipik olarak altı aylıktan sonra) tam onarım ameliyatı olurlar (51). Daha az oranda ise cerrahi onarımdan önce palyatif şant veya duktal stent gerekir. Şiddetli RVOT darlığı veya daha az yaygın olarak tıbbi olarak dirençli

hipersiyanotik spell'ler nedeniyle şant veya stent gerekli olabilir. Şantlar veya stentler, düşük tartılı bebekler (örneğin, erken doğmuş bebekler), hipoplastik pulmoner arterler veya koroner arter anomalisi nedeniyle başlangıçta tam onarım için kabul edilemeyen bebeklerde de kullanılabilir.

2.8.2. Tam Onarım

Tam düzeltme ameliyatı, TOF tanılı çoğu hasta için tercih edilen tedavi yöntemidir.

Cerrahi onarımın amaçları:

- Sağ ventrikül çıkım yolu darlıklarının giderilmesi
- Pulmoner ve sistemik dolaşım arasında tam ayırım
- Sağ ventrikül işlevinin korunması
- Pulmoner kapak yetersizliğini en aza indirmek

Ameliyat, VSD'nin yama ile kapatılması ve RVOT'nin genişletilerek darlığın giderilmesinden oluşur. RVOT genişletilmesi, pulmoner darlığı gidererek, infundibular ve sub-infundibular kas dokularını rezeke ederek ve gerekirse transannüler bir yama ile yapılır. Mümkün olduğunda, geç ventriküler aritmiler için risk taşıyan ventrikülotomiden kaçınmak amacıyla RVOT'ye erişmek ve VSD'yi kapatmak için transatriyal yaklaşım kullanılır (52).

Yeterli pulmoner anulüs boyutuna sahip bireylere "kapak koruyucu yaklaşım" uygulanır (9). Alternatif bir cerrahi prosedür, RV'den distal ana PA'ya kapaklı bir konduit yerleştirilmesidir (53). Pulmoner yetersizliği azaltmak amacıyla transanüler yama sırasında RVOT'ye bir monokusp kapak da yerleştirilebilir. Ancak bu kapakçıkların varlığının pulmoner yetersizliğin postoperatif seyrini veya şiddetini etkileyip etkilemediği açık değildir.

Tarihsel olarak, TOF onarımı iki aşamalı prosedürle gerçekleştirilmekteydi; Erken bebeklik döneminde palyatif bir şant, ardından çocukluk döneminde intrakardiyak onarımdır. Ancak çoğu merkezde bu yaklaşımın yerini primer intrakardiyak onarım almıştır. Palyatif şantlar, birincil onarımın mümkün olmadığı durumlar için ayrılmıştır.

2.9. Aritmiler

2.9.1. İnsidans ve Risk Faktörleri

Fallot tetralojisi için cerrahi onarımı takiben hastalar atriyal ve ventriküler aritmi gelişme riski altındadır. Onarılmış TOF'li (ortalama yaş 36,8 yıl) 566 yetişkin hastanın çok merkezli, kesitsel bir çalışmasında, yüzde 43'ünde sürekli bir aritmi veya aritmi müdahalesi vardır (54). Aritmilerin sıklığı 45 yaşından sonra belirgin şekilde artmıştır. Bu kohortta atriyal aritmi prevalansı %20 ve ventriküler aritmi %15 idi. Ortalama 21 yıl takip edilen 793 hastadan (ortalama onarım yaşı 8,2 yıl) oluşan ikinci bir çokmerkezli seride, 33 hastada sürekli monomorfik ventriküler taşikardi (VT) izlendi, 29'unda yeni başlayan sürekli atriyal aritmi veya fibrilasyon geliştiği ve 16'sında ise ani kardiyak ölüm olguları bildirilmiştir (40).

Aritmi tipine göre rapor edilen risk faktörleri şunları içerir:

- Ventriküler taşikardi; Artan kardiyak operasyon sayısı, LV diyastolik disfonksiyonu, pulmoner regürjitasyon, uzamış QRS süresi ve ileri yaşta onarımdır (40, 53-55).
- Atriyal taşikardi (AT); Tüm AT'ler için, artan kardiyak operasyon sayısı ve ileri yaşta onarımdır (40, 54).

Belirli AT için risk faktörleri aşağıdaki gibidir:

- Atriyal fibrilasyon/flutter; Sol atriyal dilatasyon, düşük LV ejeksiyon fraksiyonu ve triküspit kapak yetersizliği sebep olabilir (54).
- İntraatriyal reentran taşikardi; Sağ atriyal genişleme ve hipertansiyon sebep olabilir (54).

Elektrokardiyografi, TOF onarımını takiben tipik olarak bir RBBB paterni gösterdiğinden, bu hastalardaki atriyal taşikardilerin çoğu, spesifik mekanizmalarından bağımsız olarak karmaşıktır. Ventriküler taşikardiler, genellikle RV'den kaynaklandığı için tipik bir sol dal bloğu paterni gösterebilir. Ancak istmustan iletinin yönüne bağlı olarak RV'den köken almasına rağmen RBBB paterni de görülebilir.

Elektrokardiyograma ilişkin bulgular: Elektrokardiyografi yaygın olarak kullanılan, noninvaziv ve düşük maliyetli bir tanı ve değerlendirme aracıdır. Elektrokardiyografide değerlendirilen QRS kompleksi, QT dispersiyonu (QTd), P dalga dispersiyonu (Pd), tepeden uca T dalgası (Tp-e) aralığı ve Tp-e/QTc oranı ventriküler repolarizasyon anormalliklerinin, kardiyak aritmiler ile ilişkili olduğu saptanmıştır (56, 57).

Anormal QT veya P dalgası süresi, artan AF riski ile ilişkilidir.

Düzeltilmiş QT aralığı: Konjenital uzun QT sendromu veya kısa QT sendromu olan kişilerde AF riski yüksektir (58, 59). Düzeltilmiş QT aralığı (QTc) ile genel popülasyonda AF riski arasında bir ilişki olup olmadığı konusu, büyük Kopenhag bölgesinde başlangıç AF'si olmayan 281.277 birey üzerinde yapılan ve ilk EKG'den medyan 5,7 yıl boyunca takip edilen bir çalışmada ele alınmıştır (60). QTc değeri <372 ms (1. persentil) veya ≥ 419 ms (60. persentil) olan kişilerde, referans grupla (411 ila 419 ms) karşılaştırıldığında yüksek risk (düzeltilmiş hazard oranları [HRs] 1,45 ila 1,44) saptandı.

Düzeltilmiş JT aralığı JTc olarak tanımlanır. QTc-QRS Süresi (JTc = QTc-QRS süresi) olarak hesaplanır.

Fragmente geniş QRS (fQRS), bir koroner bölgeye (anterior, lateral veya inferior) karşılık gelen iki bitişik derivasyonda R veya S dalgasında iki veya daha fazla çentik olarak tanımlanır. Çentikler en az 40 m s ile ayrılmalıdır (61).

P dalgası süresi: P dalgası süresi ile atriyal fibrilasyon (AF) riski arasındaki ilişki, yaklaşık 285.933 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada değerlendirildi ve bu çalışmada 9550 hastada medyan 6,7 yıllık takip döneminde AF geliştiği saptandı (62). Referans grubuyla karşılaştırıldığında (100 ila 105 milisaniye [ms]), çok kısa (≤ 89 ms; HR 1,6), orta (112 ila 119 ms; HR 1,22), uzun (120 ila 129; HR 1,5) ve çok uzun P dalga süresi (≥ 130 ms; HR 2,06) artmış bir riske sahiptir.

P dispersiyonu: Elektrokardiyorafide en uzun P dalgası ile en kısa P dalgası süresi arasındaki fark olarak tanımlanmıştır. Bazı çalışmalarda P dispersiyonu arttıkça atriyal aritmi gelişme riskinde artış saptanmıştır.

QT intervali ve T dalgası yüzey EKG'sinde ventriküler repolarizasyon gösterir ve ayrıca ventriküler repolarizasyon anormallikleri aritmileri öngörmede önemlidir. QT dispersiyonu (QTd) en uzun QT intervali ve en kısa QT intervali arasındaki farka denir. QTd ne kadar fazla ise ventriküler repolarizasyon homojenitesi o kadar azdır ve ventriküler instabilite o kadar fazladır. T dalgasının tepe noktası ile sonu arasındaki Tp-e aralığı, toplam repolarizasyon dağılımının bir indeksidir (63, 64).

Tp-e aralığı ile Tp-e/QTc: Tp-e aralığı ile Tp-e/QTc oranındaki artış ile ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riski arasında ilişki bulunmuştur (65). Üç baskın miyokardiyal hücre tipinin repolarizasyon zaman sürecindeki farklılıkların, EKG'de T dalgasının kaydedilmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Üç hücre tipinde faz 2 ve 3'ün farklı repolarizasyon zaman sürecinin bir sonucu olarak gelişen voltaj gradyanları, M bölgesinin her iki tarafında, kısmen T dalgasının kaydedilmesinden sorumlu olan zıt voltaj gradyanlarına yol

açar (66). Dik bir T dalgası durumunda, epikardiyal yanıt repolarize olan en erken yanıttır ve M hücre aksiyon potansiyeli en geç olandır. Koroner perfüze wedge preparasyonunda epikardiyal aksiyon potansiyelinin repolarizasyonu T dalgasının zirvesi ile çakışır ve M hücrelerinin repolarizasyonu T dalgasının sonu ile çakışır. T dalgası, transmural repolarizasyon dağılımının (TDR) bir ölçüsünü sağlar. Prekordiyal EKG derivasyonlarındaki Tp-e aralığının transmural repolarizasyon dispersiyonunun yansıttığı düşünülmüştür (67).

Daha yeni çalışmalar, negatif, bifazik ve trifazik T dalgaları dahil olmak üzere daha karmaşık T dalgaları durumunda TDR tahmini için yönlendirmelerde bulunmuştur (68). Bu gibi durumlarda, T dalgasının ilk bileşeninin en alt noktasından T dalgasının sonuna kadar olan aralığın, TDR'nin elektrokardiyografik bir yaklaşımını sağladığı gösterilmiştir. Ancak Tp-e aralığı kalp hızı ve vücut ağırlığından etkilenebilir. Tp-e/QT oranı, bu etki olmaksızın ventriküler repolarizasyonu yansıtan yeni bir belirteçtir (69).

Çalışmamızda, kliniğimizde TOF cerrahisi geçiren hastaların daha önceki çalışmalarda aritmi risk belirleyicisi olduğu kanıtlanan elektrokardiyografik parametreleri ile sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunun elektrokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda postoperatif TOF olarak takip edilen 5 yaş ve daha büyük hastalarda gelişebilecek aritmiler ve risk faktörleri retrospektif olarak incelendi.

Ünitemizde 21.03.1997 ve 21.08.2015 tarihleri arasında tanı alan 100 hasta dosyası tarandı. Taranan hastaların 12'si kontrole çağırıldığında hayatını kaybettiklerine dair bilgi edinildi. Komorbitesi mevcut olan 8 hasta ve arşiv kaydına hastane bilgi sisteminden veya dosyalarından ulaşılamayan 16 hasta çalışmadan çıkarıldı. Kalan 64 hasta çalışmaya alındı. Rutin sağlıklı çocuk poliklinik kontrollerinde elektrokardiyogram çekilen benzer yaş grubu ve bilinen herhangi bir hastalığı olmayan hastalardan 80 hasta kontrol grubu olarak alındı.

3.2. İncelenen Parametreler

3.2.1. Elektrokardiyogram

Yüzey EKG'si 12 derivasyonlu (Suzuken Company, Kenz Cardico Model ECG-1215, Tokyo, Japonya) supin pozisyonda, 50 mm/s kâğıt hızı ve 10 mm/mV ile postoperatif TOF hastalarına yapıldı. Beş yaşından küçük, 24 yaşından büyük olan, takiplerinde nedeni bilinmeyen ölüm durumu olan, komorbitesi dolayısıyla aritmiye yatkınlığı olan ve bilgilerinde eksiklik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ölçümler, hasta verilerine kör olan iki farklı araştırmacı tarafından bir yazılım kullanılarak x400 % büyütmeden sonra yapıldı. QT aralığı; QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçüldü ve ayrıca düzeltilmiş QT (QTc) Bazett formülü kullanılarak hesaplandı. ($QTc = QT/\sqrt{RR \text{ interval}}$) (70). Tp-e, T dalgasının zirvesinden T dalgasının sonuna kadar ölçüldü ve prekordiyal derivasyonlardan gerçekleştirildi ve her derivasyon ve ölçüm için en az üç okumanın ortalama değeri hesaplandı. Ayrıca maksimum ve minimum Tp-e aralığı arasındaki fark olarak Tp-e dispersiyonu hesaplandı. Son olarak bu ölçümlerden Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranı elde edildi. Gözlemciler arası varyasyon katsayısı %2,9 idi.

3.2.2. Ekokardiyografi

Hastalara 2.5-4 MHz dönüştürücülerle donatılmış GE Vivid S5 Vingmed sistem 5 (GE Healthcare, Horten, Norveç) ile her hastaya transtorasik ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Parasternal uzun eksen görüntüsünden sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sağ ventrikül diyastol sonu çapı (RVEDD) ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), apikal 4 boşluk görünümünden modifiye Simpson yöntemi kullanılarak hesaplandı (16). Parasternal kısa eksen görüntüsünden RVOT gradiyenti ve pulmoner yetersizlik ölçüldü.

3.2.3. Holter

Hastalara SCHILLER medilog AR model Holter cihazı ile 24 saatlik Holter çekildi.

3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.-75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdelikler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Fisher Exact Ki-kar, Yates Kikare ve Monte Carlo analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotez testlerinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için anlamlı kabul edildi.

3.4. Etik Onayı

Çalışmamız için İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 22.01.2021 tarihinde 2021/102 dosya numarası ile 03 sayılı toplantıda görüşülerek, 28.01.2021'de 52475 sayılı kararla etik kurul onayı alındı.

3.5. Mali Destek

Mali destek alınmamıştır. Çalışmanın giderleri (kırtasiye, iletişim giderleri) araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

4. BULGULAR

Toplam 100 hasta dosyası incelendi. Taranan hastaların 12'si kontrole çağırıldığında hayatını kaybettiklerine dair bilgi edinildi. Komorbitesi mevcut olan 8 hasta ve 16 hastanın arşiv kaydına hastane bilgi sisteminden veya dosyalarından ulaşamadığı için çalışmadan çıkarıldı.

Postoperatif TOF nedeniyle takip edilen 64 hasta 34 (%53) erkek, ortalama yaş 14 (10-17) çalışmaya dahil edilerek analiz yapıldı. Sağlıklı gruba 80 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu ile sağlıklı grup arasında yaş, cinsiyet ve kilo-boy persentilleri gibi demografik parametreler arasında istatistiksel açıdan fark izlenmedi. (Tablo 1)

Tablo 1: Gruplar arası veriler

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Yaş	14 (10-17)	12 (10-14)	0,05
Kilo	49,95 ($\pm 22,04$)	44,42 ($\pm 12,33$)	0,10
Boy	150,94 ($\pm 22,73$)	148,79 ($\pm 13,72$)	0,09
Cinsiyet (Erkek)	34 (%53)	36 (%45)	0,40

Hastaların kardiyak fonksiyon değerlendirmesi transtorasik EKO ile yapıldı. Hastaların EKO bulgularında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (64,08 ($\pm 6,08$)), sol ventrikül diyastol sonu çapı 35,89 ($\pm 6,28$) mm, sağ ventrikül diyastol sonu çapı 35,16 ($\pm 5,99$) mm saptandı. Sağ ventrikül çıkım yolu değerlendirmesinde ortalama gradient 23,14 mmHg ($\pm 9,62$) ölçüldü. Hastaların 16'sında (%47) hafif, 10'unda (%29,4) orta, 8'inde (%23,9) serbest PY izlendi. (Tablo 2)

Tablo 2: Postoperatif Fallot tetralojili hastalarının ekokardiyografi bulguları

	Değerler
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu	64,08 ($\pm 6,08$)
Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı (mm)	35,89 ($\pm 6,28$)
Sağ Ventrikül Diyastol Sonu Çapı (mm)	35,16 ($\pm 5,99$)
Sağ Ventrikül Çıkım Yolu Gradienti(mmHg)	23,14 ($\pm 9,62$)
Pulmoner Yetersizlik	
Hafif	16 (%47)
Orta	10 (%29,4)
Serbest	8 (%23,6)

Elektrokardiyogramda DII derivasyonundan ölçülen P dalgası amplitüdü postoperatif TOF hasta grubunda 1,2 (1,00-1,57) mm saptanmış olup, sağlıklı hasta grubunda ise 0,80 (0,64-1,00) mm saptanmıştır. İki grup arasından istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p < 0,01$).

Her iki grup arasında en düşük P dalgası mesafeleri arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0,01$). Postoperatif TOF grubunda minimum P dalga mesafesi 52,19 ($\pm 15,88$) ms, kontrol grubunda ise 70,90 ($\pm 9,00$) ms olarak bulunmuştur. Postoperatif TOF grubunda maksimum P dalgası mesafesi 78,44 ($\pm 18,78$) ms, kontrol grubunda ise 82,10 (7,74) ms bulunmuştur. Her iki

grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,14$). Postoperatif TOF grubunda P dispersiyonu 25,50 (18,45-33,80) ms, kontrol grubunda ise 12,00 (8,00-16,00) ms bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,01$).

Postoperatif TOF grubunda en düşük Tp-e süresi 58,81 ($\pm 8,81$) ms, sağlıklı grubunda ise 60,20 ($\pm 6,68$) ms bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,28$). Postoperatif TOF grubunda maksimum Tp-e süresi 79,30 (72,00-91,05) ms, kontrol grubunda ise 72,00 (68,00-78,00) ms bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,01$). Postoperatif TOF grubunda Tp-e dispersiyonu 21,50 (14,60-30,00) ms, sağlıklı popülasyon grubunda ise 12,00 (8,00-16,00) ms bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,01$).

Postoperatif TOF grubunda QRS süresi 119,50 (90,25-134,75) ms, sağlıklı popülasyonda ise 85,00 (78,25-92,00) ms bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,01$). (Tablo 3)

Tablo 3: Gruplar arası EKG değişkenleri

	Grup 1	Grup 2	P değeri
P amp (mm)	1,2 (1,00-1,57)	0,80 (0,64-1,00)	<0,01
Pmin (ms)	52,19 ($\pm 15,88$)	70,90 ($\pm 9,00$)	<0,01
Pmax (ms)	78,44 ($\pm 18,78$)	82,10 (7,74)	0,14
Pdis (ms)	25,50 (18,45-33,80)	12,00 (8,00-16,00)	<0,01
Tp-emin (ms)	58,81 ($\pm 8,81$)	60,20 ($\pm 6,68$)	0,28
Tp-emax (ms)	79,30 (72,00-91,05)	72,00 (68,00-78,00)	<0,01
Tp-edis (ms)	21,50 (14,60-30,00)	12,00 (8,00-16,00)	0,01
QRS süresi (ms)	119,50 (90,25-134,75)	85,00 (78,25-92,00)	<0,01

QT mesafesi içeren EKG parametrelerinde dal bloğu olan hastalar analizlere dahil edilmedi. Postoperatif TOF grubunda minimum QT mesafesi 312,92 ($\pm 34,47$) ms, kontrol grubunda ise 335,90 ($\pm 24,43$) ms bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan fark izlenmiştir ($p<0,01$). Maksimum QT mesafesi postoperatif TOF grubunda 352,02 ($\pm 41,65$) ms bulunmuştur. Sağlıklı popülasyon grubunda ise 350,50 ($\pm 23,10$) ms bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark izlenmemiştir ($p=0,84$).

QT dispersiyonu değerlendirmesinde ise postoperatif TOF grubunda 37,60 (27,40-51,00) ms, kontrol grubunda ise 12,00 (8,00-20,00) ms saptanmıştır. QT dispersiyonu sağlıklı popölasyon grubunda belirgin olarak daha kısadır ($p<0,01$).

Elektrokardiyogram parametrelerinde dal bloğu olan postoperatif TOF grubunda JTc 329,62 ($\pm 42,68$) ms bulunmuştur.

Minimum ve maksimum QTc mesafeleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir. QTc dispersiyonu ise postoperatif TOF grubunda 43,65 (31,00-63,73) ms iken kontrol grubunda 14,93 (10,14-22,56) ms saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,01$).

Gruplar arasında Tp-emax/QTmax ve Tp-emax/ QTcmax parametrelerinde istatistiksel açıdan fark izlenmemiştir. (Tablo 4)

Tablo 4: Dal bloğu olmayan hastaların normal popölasyon ile karşılaştırılması

	Grup 1 (n=32)	Grup 2 (n=80)	P değeri
QTmin (ms)	312,92 ($\pm 34,47$)	335,90 ($\pm 24,43$)	<0,01
QTmax (ms)	352,02 ($\pm 41,65$)	350,50 ($\pm 23,10$)	0,84
QTdis (ms)	37,60 (27,40-51,00)	12,00 (8,00-20,00)	<0,01
QTcmin (ms)	383,15 ($\pm 31,66$)	397,82 ($\pm 22,07$)	0,02
QTcmax (ms)	427,74 ($\pm 46,40$)	415,22 ($\pm 21,02$)	0,15
QTcdis (ms)	43,65 (31,00-63,73)	14,93 (10,14-22,56)	<0,01
Tp-emax/QTmax	0,22 ($\pm 0,044$)	0,20 (0,023)	0,051
Tp-emax/ QTcmax	0,18 ($\pm 0,031$)	0,17 (0,018)	0,16

Postoperatif TOF hastalarında tam düzeltme operasyonu zamanına göre EKG parametrelerindeki farklılıklar araştırıldı. Postoperatif TOF hastalarının total düzeltme ameliyatlarının ortalama $24,03 \pm 1,89$ ay olduğu saptandı. Operasyon zamanı olarak hastalar 24. aya göre 2 gruba ayrıldı. Sadece minimum QTc mesafesinde gruplar arasında istatistiksel açıdan fark izlendi ($p=0,03$). 24 aydan önce opere edilen hastalarda minimum QTc mesafesi 394,20 ($\pm 32,66$) ms iken 24 aydan sonra opere edilen hastalarda 370,63 ($\pm 26,17$) ms saptanmış olup P değeri 0,03 bulunmuştur. (Tablo 5)

Tablo 5: Postoperatif Fallot tetralojili hastalarının operasyon zamanı ile EKG verilerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (<24 ay)	Grup 2 (≥24 ay)	P değeri
QTmin (ms)	323,05 (±37,03)	301,44 (±28,26)	0,07
QTcmin (ms)	394,20 (±32,66)	370,63 (±26,17)	0,03
QTmax (ms)	358,82 (±49,48)	342,08 (±25,11)	0,21
QTcmax (ms)	437,01 (±56,07)	414,19 (±22,61)	0,17
QTdis (ms)	38,00 (31,70-59,00)	33,00 (19,80-41,60)	0,14
QTcdis (ms)	49,30 (36,39-66,16)	38,11 (23,01-57,84)	0,18
P amp (mm)	0,88 (0,65-1,00)	0,78 (0,60-1,01)	0,78
Pdis (ms)	26,20 (15,80-36,40)	25,10 (19,50-33,05)	0,98
Tp-emax (ms)	81,72 (72,00-89,45)	79,50 (72,30-92,00)	0,61
Tp-edis (ms)	22,78 (13,65-28,95)	22,00 (17,15-34,00)	0,57
Fragmante QRS (Var)	23 (%76,7)	25 (%73,5)	0,77

Çalışmamıza dahil edilen 60 hastaya transannüler yama ile, 3 hastaya kondiüt ile, 1 hastaya kapak korunarak tam düzeltme ameliyatı yapılmıştır. Hastalardan 17'sine palyatif olarak modifiye Blalock Taussig şantı yapılmıştır. Hastaların 33'ünün operasyon zamanı (≥24 ay) olarak saptandı.

Hastalar aritmi saptanması açısından her poliklinik vizitinde 12 derivasyonlu EKG ile değerlendirildi. Ek olarak hastalara 24 saatlik EKG Holter tetkiki uygulandı. Hastalarda anlamlı supraventriküler ve/veya ventriküler taşikardi izlenmedi. Bir hastada 2724 sayıda polimorfik ventriküler ekstrasistol (VES), VES yüzdesi 2,3 saptandı. Diğer bir hastada 2580 sayıda polimorfik VES, VES yüzdesi 5 olarak saptandı aynı zamanda bu hastada 4745 sayıda atriyal ekstrasistol izlendi.

Postoperatif TOF hastalarının 47'sinde fQRS mevcuttu. Yetişkin yaşta fQRS'in ani ölümle ilişkisi bulunmuştur, miyokardiyal skar veya homojen olmayan miyokardiyal iletimi temsil eder. Hastalarda kötü prognoz belirteçidir (61).

Ekokardiyografik incelemede sağ kalp boşlukları geniş olan 14 hasta kardiyak MRG ile değerlendirildi. Hastaların 4'ünde fibrozis saptandı. Altı hasta pulmoner kapak

takılması kriterlerini karşılamaktaydı. Bu hastalardan 2'sine transkateter pulmoner kapak implantasyonu (PVR) yapıldı. Dört hasta transkateter PVR'ye uygun olmadığı için kapaklı konduit ile cerrahi olarak tedavi edildi.

5. TARTIŞMA

Doktor Lillihei tarafından 1955 yılında TOF'nin ilk cerrahi onarımından bu yana, cerrahi yaklaşım konusunda birçok ilerleme kaydedilmiştir ve optimal onarım için zamanlama ve teknik konusunda hala bir fikir birliği olmamasına rağmen bu hastalar yetişkinlik dönemine kadar hayatta kalmaktadır (71). Ne yazık ki, TOF'nin cerrahi onarımını takiben hala önemli morbidite ve mortalite vardır ve morbiditenin büyük bir kısmı hem atriyal hem de ventriküler aritmilerle ilgilidir. Bu aritmiler, cerrahi skar çevresindeki hasarlı miyokardın neden olduğu re-entran taşikardilerin, rezidüel kardiyak lezyonlara bağlı hemodinamik düzensizliklerin neden olduğu miyokardiyal fibrozisin veya primer miyokardiyal hastalığın sonucu olabilir. Bu nedenle, TOF hastalarında cerrahi onarımından sonra çocukların ve yetişkinlerin yönetimi için aritmi sürveyansı kritik öneme sahiptir. Bu hastalardaki en belirgin hemodinamik bozukluk, sağ ventrikül hacmi ve pulmoner yetmezlik ve/veya stenozdan kaynaklanan aşırı basınç yüklenmesidir. Her hastada bir dereceye kadar sağ ventrikül çıkım yolu disfonksiyonu olacaktır ve bunlar zamanla kötüleşme eğilimindedir. Pulmoner yetersizlik sağ ventrikülün aşırı hacim yüklenmesine neden olarak sağ ventrikül genişlemesine neden olur. Bu durum ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon anormalliklerine yol açarak ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm riskini arttırmaya sebep olabilir (72, 73). Ayrıca hastalar, sol ventrikül sistolik fonksiyonunda azalma, ventriküler taşikardi ve ani kardiyak ölüme yatkın olabilirler (74). Bu hasta popülasyonundaki araştırmaların çoğu, ani ölüme yol açabilen ventriküler aritmilere odaklanmıştır; bununla birlikte bu hastalar, özellikle yaşlı bireylerde atriyal flutter ve fibrilasyon gibi supraventriküler re-entran aritmiler geliştirme riski altındadır.

5.1. Perioperatif aritmiler

Modern çağda, TOF geç yaşta cerrahi onarımı yapıldığında morbidite ve mortalitenin arttığı bilinmektedir (75). Bazı merkezler neonatal onarımı savunurken, diğer merkezler yetersiz pulmoner kan akımı olan hastalarda palyatif prosedürler (modifiye Blalock Taussig şantı, RVOT stenti, PDA stenti) uygulayabilmektedir (76, 77). Her iki yaklaşım da düşük

postoperatif mortaliteye ve eşit uzun dönem sonuçlara sahiptir (78). Çalışmamızda postoperatif TOF hastalarında tam düzeltme operasyonu zamanına göre EKG parametrelerindeki farklılıklar incelendi. Operasyon zamanı olarak 24 ay sınır kabul edildi. Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon arasında geçen süre olarak minimum QTc mesafesinde gruplar arasında istatistiksel açıdan fark izlendi ($p=0,03$). QTc dispersiyonunda anlamlı fark saptanmamıştır.

Fizik muayenenin yanı sıra ileri tetkik amaçlı ile hasta, doğumdan kısa bir süre sonra EKG ve EKO ile değerlendirilmelidir. Fallot tetralojisi DiGeorge, Velo-Cardio-Facial ve Alagille sendromu gibi diğer organ sistemlerini ve elektrolit regülasyonunu etkileyebilecek başka komorbiditelere ve dolayısıyla aritmilere yatkınlığa sahip olabilen genetik sendromlarla ilişkilidir. Çalışmamıza komorbitesi dolayısıyla aritmiye yatkınlığı olan TOF hastaları dahil edilmemiştir.

Ameliyat dönemi, doğuştan kalp hastalığı olan yenidoğanı, aritmi eğilimini daha da artıran çok çeşitli fizyolojik ve fizyolojik olmayan olaylara maruz bırakır. Normal elektrolit ve pH dengesini korumak için özenli bakım, müdahale ve bakım gerektiren artık hemodinamik lezyonların olmaması sağlanmalıdır. Sinüs ritmi, perioperatif aritmi gelişme riskini en aza indirmek için kritik öneme sahiptir. Metabolik ortamın normalleşmesine rağmen aritmiler devam ederse, antiaritmik ilaçlar gerekli olabilir, ancak bu aritmiler genellikle ameliyatı takip eden birkaç ay içinde düzelir. Fallot tetralojisinin onarımını takiben yönetilmesi zor olan bir durum postoperatif ortaya çıkan kavşak ektopik taşikardisidir (JET). Ventriküler septal defekt onarımını takiben veya atriyoventriküler düğümüne yakın traksiyon uygulandığında atriyoventriküler düğümün ve bununla ilişkili iletim dokusunun zedelenmesine bağlı olarak ortaya çıkar ve genellikle hemodinamik bozulmaya sebep olur. Bu zedelenme, atriyoventriküler düğümün uyarılabilirliğine neden olur ve atriyoventriküler ayrışma ile hızlı bir dar kompleks taşikardi ile sonuçlanır (ventriküler hız, atriyal hızı aşar). Hastanın operasyon sırasında bypass süresinin uzaması JET için riski arttırır (79). Hastalarda ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gibi mekanik destek gerektirebilecek kadar derin hemodinamik bozulma olabilir. Kavşak ektopik taşikardisi genellikle ameliyattan sonraki ilk 24-48 saat içinde ortaya çıkar ve agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. İnotropoların kesilmesi ve hastanın soğutulması yararlıdır. Genel bir yaklaşım olarak, hastanın 35.5°C 'nin altına soğutulmasından kaçınılmalıdır. Yüksek hızda atriyal pacing ile genellikle atriyoventriküler senkronizasyonu yeniden sağlamaya çalışılır ve bu, JET hızı ilaçlar ve diğer önlemlerle yavaşlatılabildiği sürece başarılıdır. Asidoz ve elektrolitlerin düzeltilmesi anahtar stratejilerdir. Toler edilirse özellikle

magnezyum verilmelidir. Bu yöntemler işe yaramazsa, iv amiodaron derhal başlatılmalıdır. Hemodinamisi bozulmuş bir yenidoğanda iv amiodaron uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Amiodaron yükleme dozunda (5 mg/kg) verilmelidir. Bebeklere önceden kalsiyum bolus verilmesi hızlı amiodaron uygulamasıyla görülebilen hipotansiyonu sıklıkla önler. Prokainamid, JET'i tedavi etmek için kullanılabilecek ikinci bir ajandır (80). Deksmetomidinin ameliyat sonrası JET'e yararlı olabileceğine dair artan kanıtlar vardır (81). Atrioventriküler blok, özellikle ventriküler septal defektin kapatılması sırasında atrioventriküler düğümün mekanik yaralanması nedeniyle cerrahiyi takiben de oluşabilir. Atrioventriküler iletim postoperatif 10. günde geri dönmezse, kalıcı bir epikardiyal pacing sistemi yerleştirilmelidir (82). Geç başlangıçlı atrioventriküler blok geçmişte bu hastalarda ani kardiyak ölümün ana nedeni olduğu düşünülse de, böyle değildir (83).

5.2. Geç başlangıçlı aritmiler

Fallot tetralojisinin onarımını takiben ergenler ve yetişkinler, geç başlangıçlı supraventriküler ve ventriküler aritmiler geliştirmeye eğilimlidir. Aritmiler ilk 2 dekatta nispeten nadirdirler (54). Bununla birlikte, bu hastalar geç yetişkinlik dönemine kadar hayatta kaldıklarından, aritmi insidansı yüksek hale gelir ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Fallot tetralojisinin cerrahi onarımından sonra hastalarda en sık ölüm nedeni, ventriküler aritmilerden kaynaklandığı düşünülen ani kardiyak ölümdür (40, 84). Bununla birlikte, ani ölüm insidansı, yıllık %0,15 gibi düşük bir orandır (85). Yakın tarihli bir çokmerkezli çalışmada, onarılmış TOF'lu yetişkinlerin %30 'unda sürekli bir aritmi vardı (54). Bunların çoğu atriyalı. İntraatriyal re-entran taşikardi ve atriyal fibrilasyon en sık görülen atriyal aritmiler olup, atriyal fibrilasyon 55 yaş üstündeki hasta grubunda daha yaygındı. Çalışmamızda atriyum depolarizasyonunu gösteren P dalga değişiklikleri ile ilgili diğer çalışmalarla uyumlu olarak postoperatif TOF hasta grubunda P dalgası amplitüdü 1,2 (1,00-1,57) mm saptanmış olup, sağlıklı grupta ise 0,80 (0,64-1,00) mm saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,01$). Postoperatif TOF grubunda P dispersiyonu 25,50 (18,45-33,80) ms, kontrol grubunda ise 12,00 (8,00-16,00) ms bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,01$). Hastalar supraventriküler aritmiler açısından poliklinik takiplerinde 12 derivasyonlu EKG ve 24 saatlik EKG Holter ile takip edilmelidir.

Daha önceki onarımlar transventriküler yaklaşım kullanılarak yapıldı. Daha geç yaşta onarılan veya daha uzun kardiyopulmoner bypass süresi olan hastalar erken dönemde

postoperatif mortalite için risk faktörleri oluşturabilir (86). Transannüler yama kullanımının geç ventriküler aritmilerin gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (40). Çalışmamıza dahil edilen 60 hastaya transannüler yama ile, 3 hastaya kondiüt ile, 1 hastaya kapak korunarak tam düzeltme ameliyatı yapılmıştır. Bununla birlikte, özellikle ventriküler aritmiler ve ani ölüm olmak üzere aritmi riski taşıyan hastaların erken teşhisi zor olmaya devam etmektedir. Bazı çalışmalarda, hangi TOF hasta grubunda birincil korunma amaçlı implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör implantasyonu yapılması gerektiğine yönelik bazı elektrofizyolojik, hemodinamik ve klinik özelliklerin tanımlanması amaçlanmıştır. Bu risk faktörleri arasında daha büyük yaşta cerrahi düzeltme, birincil onarım sırasında transannüler yama kullanımı, orta ila şiddetli pulmoner yetersizlik, ventriküler taşikardi öyküsü, QRS süresi >180 ms ve sol ventrikül sistolik ve /veya diyastolik disfonksiyon mevcuttur (40). Ek olarak, en az orta derecede triküspit yetersizliği olan hastalar ve sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu varlığı, atriyal aritmilerin gelişimi ile ilişkilidir (40, 83). Bu nedenle, özellikle yetişkin olduklarında bu hastaların yönetiminde, risk faktörlerini belirlemeye odaklanmak gerekmektedir. Bir hasta belirli bir zamanda kriterleri karşılamayabilir veya bir seferde yüksek riskli olarak kabul edilebilir olsada, sonraki yıllarda bu durum değişiklik gösterebilir. Bu hastaların uzun dönem takibinde, öncelikle EKO olmak üzere, non-invaziv görüntüleme esas olmakla birlikte, kardiyak manyetik rezonans, ventriküler aritmin gelişiminde önemli değişkenler olan sağ ventrikül hacimlerini, diyastolik ve sistolik fonksiyonu daha doğru bir şekilde ölçebilmektedir (87). Ek olarak, kardiyak manyetik rezonans ile ventriküler aritmiler için bir substrat olan fibrozisin derecesi kolaylıkla karakterize edilebilir (88). Çalışmamızda ekokardiyografik incelemede sağ kalp boşlukları geniş olan 14 hasta kardiyak MRG ile değerlendirildi. Hastaların 4'ünde fibrozis saptandı. Altı hasta pulmoner kapak takılması kriterlerini karşılamaktaydı. Bu hastalardan 2'sine transkateter pulmoner kapak implantasyonu (PVR) yapıldı. Dört hasta transkateter PVR'ye uygun olmadığı için kapaklı konduit ile cerrahi olarak tedavi edildi. Hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon aritmi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur ve her çalışmada değerlendirilmelidir (89).

Sağ ventrikül dilatasyonu ilerledikçe mekanik-elektriksel etkileşimler sonucunda QRS süresi artar (72, 73). Sağ ventrikül genişlemesine ek olarak, TOF onarımını takiben sağ ventrikülün elektriksel hastalığına katkıda bulunan bölgesel duvar hareket anormallikleri sıklıkla görülür (90). Ventriküler kitle ve fonksiyonunun da heterojen depolarizasyon/repolarizasyona neden olarak QRS süresinde uzamaya neden olduğu gösterilmiştir (91). Çok sayıda çalışma, yüzey elektrokardiyogramında sağ ventrikülün genel

sağlığı için kabul edilebilecek 180ms'lik bir QRS süresinin ventriküler aritmiler ve ani ölüm ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sağ ventrikülün zamanla ilerleyici hipertrofi, fibrozis, dilatasyon ve disfonksiyona maruz kalması nedeniyle, QRS giderek daha uzun olabilir. Birkaç çalışma, pulmoner kapak yetersizliğini düzeltmenin hemodinamik bozuklukların ilerlemesini ve buna bağlı QRS süresinin uzamasını yavaşlatabileceğini göstermiştir (92). Çalışmamızda postoperatif TOF grubunda QRS süresi 119,50 (90,25-134,75) ms, sağlıklı popülasyonda ise 85,00 (78,25-92,00) ms bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,01$).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, sinyal ortalama elektrokardiyogram kullanımının, ventriküler aritmilerin gelişiminin temel yüzey EKG'de ki mutlak QRS süresinden daha fazla tahmin edici olduğu gösterildi (93). Mikrovolt T-dalgası alternanları, repolarizasyon homojenliğinin bir ölçüsü ve ventriküler repolarizasyon anormalliklerini belirlemek için başka bir belirteç olan QT/QTc dispersiyonu, P dalga dağılımı ve Tp-e/QTc oranını postoperatif TOF olan hastalarda çalışılan diğer EKG modaliteleridir. Ancak daha üstün oldukları gösterilmemiştir. Ventriküler aritmi riskini öngörmede QRS süresi en sık kullanılan belirteçtir (94, 95). Çalışmamızda ventriküler repolarizasyon anormalliklerini gösteren QTd ve Tp-e/QTc oranlarında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. QTc dispersiyonu ise postoperatif TOF grubunda 43,65 (31,00-63,73) ms iken kontrol grubunda 14,93 (10,14-22,56) ms saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,01$).

Başlangıç EKG'sine ek olarak, ayaktan 24 saatlik EKG holter monitörizasyonu, bu hastalarda, özellikle asemptomatik hastalarda aritmileri saptamak için yararlı bir yardımcı araç olabilir (96). Yapılan bir çalışmada, TOF onarımını takiben çoğunluğu asemptomatik olarak izlenen hastaların %40 kadarında Holterde aritmi olduğunu göstermiştir (97). Bu nedenle özellikle aritmi riskinin daha yüksek olduğu yaşlı hastalarda olmak üzere hastalarda takip sırasında rutin olarak kullanılmalıdır. Bununla birlikte, hangi hastaların ani ölüme yol açacağını tahmin etmede Holterlerin çok spesifik olduğu gösterilmemiştir (98). Çalışmamızda hasta popülasyonumuzun erişkin yaşta olmadığı göz önüne alınarak yapılan 24 saatlik EKG Holter tetkikinde anlamlı supraventriküler ve/veya ventriküler taşikardi izlenmedi. Bir hastada 2724 sayıda polimorfik ventriküler ekstrasistol (VES), VES yüzdesi 2,3 saptandı. Diğer bir hastada 2580 sayıda polimorfik VES, VES yüzdesi 5 olarak saptandı aynı zamanda bu hastada 4745 sayıda atriyal ekstrasistol izlendi.

Garson tarafından 1979'da yapılan bir çalışmada erken ventriküler ekstrasistollerin varlığı ani ölümün bir belirteci olarak tanımlanmıştır (99). Fallot tetralojisi onarımı sonrası 217 adolesan ve genç erişkinden 21'inde istirahat elektrokardiyogramında VES'e rastlandığı kaydedilmiştir. Bu hastalardan yedisinde ani kardiyak ölüm meydana gelirken, kalan 186 hastada ani ölüm görülmedi. Bu hastalarda daha belirgin sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu vardı ve erken ventriküler kasılmaların kötüleşen hemodinamik durum için bir belirteç olması muhtemeldir.

Harrison ve arkadaşları sık prematüre ventriküler kasılmaların varlığının sürekli ventriküler taşikardi gelişimini öngördüğünü göstermişlerdir (55). Bu nedenle VES yüzdesi ve sıklığı artışında, klinisyen ventriküler aritmi, ani ölüm eğilimi ve sağ ventrikül anormalliklerini değerlendirmek için dikkatli olmalıdır.

Egzersiz stres testi, TOF'nin onarılmasından sonra daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde kullanılmaktadır. Aritmiler genellikle egzersiz testi sırasında görülür ve sıklığı %73'e kadar çıkabilmektedir (100). Ventriküler taşikardi daha yaşlı hastalarda ve sağ ventrikül basıncı daha yüksek olan hastalarda görülmesine rağmen, hiçbir çalışma egzersize bağlı aritmilerin ani ölümü öngördüğünü gösterememiştir (101, 102).

İnvaziv elektrofizyoloji çalışmaları, ani ölüm riski yüksek olan hastaları belirlemeye yardımcı olabilmektedir. Khairy ve arkadaşlarının çok merkezli bir retrospektif incelemesinde, 252 onarılmış TOF hastasının %35'inde programlı ventriküler stimülasyon ile ventriküler aritmi indüklendi ve istatistiksel analizlerde indüklenebilir sürekli ventriküler taşikardinin, klinik ventriküler taşikardi veya ani kardiyak ölüm gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı (103). Hem atriyal hem de ventriküler ablasyonlar, bu hastalarda yaygın olarak görülen re-entran aritmiler için kritik olan voltaj haritalaması ile aktivasyon paternlerini ve skar alanlarını doğru bir şekilde tanımlamak için 3-D elektroanatomik haritalama kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu teknoloji kullanılarak, postoperatif atriyal taşikardi ablasyonlarında %98'e varan akut başarı gösterilmiştir, ancak nüks sıktır (104). Ventriküler aritmilerin ablasyonu için Fallot tetralojisinin cerrahi onarımını takiben dört kritik ventriküler taşikardi kaynağı mevcuttur. Bunlar, RVOT yaması, triküspit anulus, ventrikülotomiye bağlı sağ ventrikül skarı ve ventriküler septal defekt skarıdır (105).

Ventriküler aritmi ve ani ölüm riski taşıyan hastalar için yönetim stratejisi riski azaltmaya yönelik olmalıdır. Pulmoner yetersizliği olan hastalarda pulmoner kapak replasmanı

ile sağ ventrikül boyutlarında azalma ve QRS süresinde de stabilizasyon sağlandığı açıkça gösterilmiştir (92). Bazı çalışmalarda, şiddetli sağ ventrikül genişlemesinin (170 ml/m²) olması durumunda pulmoner kapak replasmanı yapılsa bile takibinde hacimde düzelme olmadığı ve bu nedenle ani kardiyak ölüme azalma sağlanamadığı gösterilmiştir (87, 106). Pulmoner kapak replasmanlarının zamanlamasını tanımlamaya yardımcı olan birkaç kılavuz yayınlanmıştır (50, 107, 108). Bunun ventriküler aritmi ve ani ölüm riskini değiştirip değiştirmediği hala tartışmalıdır. Gatzoulis ve ark. geniş bir kohortta pulmoner kapak replasmanı sonrasında hastalarda ani ölüm olmadığını büyük bir kohortta göstermişlerdir (73). Ancak, daha yakın tarihli, geriye dönük, tek-kurumsal, eşleşme kontrollü bir çalışma, geç pulmoner kapak replasmanı sonrası hastalarda ventriküler taşikardi veya sağkalımda bir azalma göstermedi (109). Bununla birlikte, sağ ventrikül boyutunun ve fonksiyonunun korunması aritmi substratı ve hemodinamikleri iyileştirmek, pulmoner kapak replasmanının zamanlamasını belirlemede zorunludur. Pulmoner kapak replasmanı sırasında intraoperatif kriyoablatif teknikler uygulanabilir, bu da gelecekteki aritmi riskini daha da azaltabilir (110).

6. SONUÇ

Fallot tetralojisi tanılı olan hastaların cerrahi ve tıbbi tedavisinde muazzam ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, aritmi gelişimi ve ani ölüm riski önemli olmaya devam etmektedir. Pulmoner yetersizliğin RV genişlemesine yol açtığı ve bunun da bu hastaları aritmilere yatkın hale getiren skar ve elektriksel değişikliklerle sonuçlandığı açıktır. Pulmoner kapak replasmanı için en uygun zamanlama hala tartışmalıdır. Ayrıca aritmileri olan, özellikle ventriküler aritmileri olan hastaların ideal yönetim stratejisi tartışılabilir. Hem kateterizasyon laboratuvarında hem de intraoperatif olarak aritmilerin kateter ablasyon teknolojisi gelişmiştir ve aritmilerin tedavisi için gerekli bileşenlerdir. Ek olarak, implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör implantasyonu, ani ölümü önlemenin en etkili yolu olmaya devam etmektedir, ancak hangi hasta grubunun bundan fayda gördüğü net değildir. Bildiğimiz kadarıyla çocuklarda postoperatif TOF hastalarında geniş kapsamlı yapılan az sayıda çalışma mevcuttur. Sonuç olarak çalışmamızda hastalarımızda anlamlı aritmi saptanmamıştır. Ancak hasta popülasyonumuzun erişkin yaşta olmadığı göz önüne alınmalıdır.

Kliniğimizde TOF cerrahisi geçiren hastaların daha önceki çalışmalarda aritmi risk belirleyicisi olduğu kanıtlanan elektrokardiyografik parametreleri olan;

- ❖ P dispersiyonu,
- ❖ P dalgası amplitüdü,
- ❖ Tp-e dispersiyonu,
- ❖ QRS süresi,
- ❖ QT mesafesi,
- ❖ QT dispersiyonu,
- ❖ QTc dispersiyonu,

Sağlıklı çocuklarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir. Daha çok hasta katılımlı ve uzun süreli izlemin olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet*. 2009;374:1462-71.
2. Improved national prevalence estimates for 18 selected major birth defects--United States, 1999-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;54:1301-5.
3. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr*. 2008;153:807-13.
4. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics*. 1980;65:375-461.
5. JK P. The Clinical Recognition of Congenital Heart Disease. In: Perloff's Clinical Recognition of Congenital Heart Disease 1994;4:317.
6. Wise-Faberowski L, Asija R, McElhinney DB. Tetralogy of Fallot: Everything you wanted to know but were afraid to ask. *Paediatr Anaesth*. 2019;29:475-82.
7. Babu B, Caldarone CA. Management of tetralogy of Fallot with unilateral absence of pulmonary artery: an overview. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2014;70-9.
8. Keane JF LJ, Fyler DC (Eds). Tetralogy of Fallot. In: Nadas' pediatric cardiology. 2006;2:559.
9. Dabizzi RP, Caprioli G, Aiazzi L, Castelli C, Baldrighi G, Parenzan L, et al. Distribution and anomalies of coronary arteries in tetralogy of fallot. *Circulation*. 1980;61:95-102.
10. Goldmuntz E, Geiger E, Benson DW. NKX2.5 mutations in patients with tetralogy of fallot. *Circulation*. 2001;104:2565-8.
11. Greenway SC, Pereira AC, Lin JC, DePalma SR, Israel SJ, Mesquita SM, et al. De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet*. 2009;41:931-5.
12. Di Felice V, Zummo G. Tetralogy of fallot as a model to study cardiac progenitor cell migration and differentiation during heart development. *Trends Cardiovasc Med*. 2009;19:130-5.
13. Griffin HR, Töpf A, Glen E, Zweier C, Stuart AG, Parsons J, et al. Systematic survey of variants in TBX1 in non-syndromic tetralogy of Fallot identifies a novel 57 base pair deletion that reduces transcriptional activity but finds no evidence for association with common variants. *Heart*. 2010;96:1651-5.
14. Rauch R, Hofbeck M, Zweier C, Koch A, Zink S, Trautmann U, et al. Comprehensive genotype-phenotype analysis in 230 patients with tetralogy of Fallot. *J Med Genet*. 2010;47:321-31.

15. Marinho C, Alho I, Guerra A, Rego C, Areias J, Bicho M. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a susceptibility gene for tetralogy of Fallot. *Rev Port Cardiol.* 2009;28:809-12.
16. Kramer HH, Majewski F, Trampisch HJ, Rammos S, Bourgeois M. Malformation patterns in children with congenital heart disease. *Am J Dis Child.* 1987;141:789-95.
17. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1998;80:213-7.
18. Krantz ID, Smith R, Colliton RP, Tinkel H, Zackai EH, Piccoli DA, et al. Jagged1 mutations in patients ascertained with isolated congenital heart defects. *Am J Med Genet.* 1999;84:56-60.
19. Takahashi K, Kido S, Hoshino K, Ogawa K, Ohashi H, Fukushima Y. Frequency of a 22q11 deletion in patients with conotruncal cardiac malformations: a prospective study. *Eur J Pediatr.* 1995;154:878-81.
20. Webber SA, Hatchwell E, Barber JC, Daubeney PE, Crolla JA, Salmon AP, et al. Importance of microdeletions of chromosomal region 22q11 as a cause of selected malformations of the ventricular outflow tracts and aortic arch: a three-year prospective study. *J Pediatr.* 1996;129:26-32.
21. Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L, et al. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:492-8.
22. Lammer EJ, Chak JS, Iovannisci DM, Schultz K, Osoegawa K, Yang W, et al. Chromosomal abnormalities among children born with conotruncal cardiac defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85:30-5.
23. Bauer RC, Laney AO, Smith R, Gerfen J, Morrisette JJ, Woyciechowski S, et al. Jagged1 (JAG1) mutations in patients with tetralogy of Fallot or pulmonic stenosis. *Hum Mutat.* 2010;31:594-601.
24. Kessler-Icekson G, Birk E, Weintraub AY, Barhum Y, Kotlyar V, Schlesinger H, et al. Association of tetralogy of Fallot with a distinct region of del22q11.2. *Am J Med Genet.* 2002;107:294-8.
25. Bristow JD, Bernstein HS. Counseling families with chromosome 22q11 deletions: the catch in CATCH-22. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:499-501.
26. Kothari SS. Mechanism of cyanotic spells in tetralogy of Fallot--the missing link? *Int J Cardiol.* 1992;37:1-5.

27. Arthur Garson J, J. Timothy Bricker, David J. Fisher, and Steven R. Neish Williams & Wilkins. History and physical examination of the cardiovascular system. The science and practice of pediatric cardiology. 1998:693.
28. Bhat AH, Kehl DW, Tacy TA, Moon-Grady AJ, Hornberger LK. Diagnosis of tetralogy of Fallot and its variants in the late first and early second trimester: details of initial assessment and comparison with later fetal diagnosis. *Echocardiography*. 2013;30:81-7.
29. Pepas LP, Savis A, Jones A, Sharland GK, Tulloh RM, Simpson JM. An echocardiographic study of tetralogy of Fallot in the fetus and infant. *Cardiol Young*. 2003;13:240-7.
30. Monaco M, Williams I. Tetralogy of Fallot: fetal diagnosis to surgical correction. *Minerva Pediatr*. 2012;64:461-70.
31. Flanagan MF, Foran RB, Van Praagh R, Jonas R, Sanders SP. Tetralogy of Fallot with obstruction of the ventricular septal defect: spectrum of echocardiographic findings. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:386-95.
32. Musewe NN, Smallhorn JF, Moes CA, Freedom RM, Trusler GA. Echocardiographic evaluation of obstructive mechanism of tetralogy of Fallot with restrictive ventricular septal defect. *Am J Cardiol*. 1988;61:664-8.
33. Berry JM, Jr., Einzig S, Krabill KA, Bass JL. Evaluation of coronary artery anatomy in patients with tetralogy of Fallot by two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1988;78:149-56.
34. Caldwell RL, Ensing GJ. Coronary artery abnormalities in children. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:259-68.
35. Jureidini SB, Appleton RS, Nouri S. Detection of coronary artery abnormalities in tetralogy of Fallot by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:960-7.
36. Alexiou C, Mahmoud H, Al-Khaddour A, Gnanapragasam J, Salmon AP, Keeton BR, et al. Outcome after repair of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:494-500.
37. Khoury GH, Dushane JW, Ongley PA. The preoperative and postoperative vectorcardiogram in tetralogy of Fallot. *Circulation*. 1965;31:85-94.
38. Ooi A, Moorjani N, Baliulis G, Keeton BR, Salmon AP, Monro JL, et al. Medium term outcome for infant repair in tetralogy of Fallot: Indicators for timing of surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:917-22.

39. Wolff GS, Rowland TW, Ellison RC. Surgically induced right bundle-branch block with left anterior hemiblock. An ominous sign in postoperative tetralogy of Fallot. *Circulation*. 1972;46:587-94.
40. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet*. 2000;356:975-81.
41. Wall K, Oddsson H, Ternstedt BM, Jonzon A, Nylander E, Schollin J. Thirty-year electrocardiographic follow-up after repair of tetralogy of Fallot or atrial septal defect. *J Electrocardiol*. 2007;40:214-7.
42. Sreeram N, Saleem M, Jackson M, Peart I, McKay R, Arnold R, et al. Results of balloon pulmonary valvuloplasty as a palliative procedure in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:159-65.
43. Massoud I, Imam A, Mabrouk A, Boutros N, Kassem A, Daouod A, et al. Palliative balloon valvoplasty of the pulmonary valve in tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*. 1999;9:24-36.
44. Lapierre C, Dubois J, Rypens F, Raboisson MJ, Déry J. Tetralogy of Fallot: Preoperative assessment with MR and CT imaging. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97:531-41.
45. Abe K, Shimada Y, Takezawa J, Oka N, Yoshiya I. Long-term administration of prostaglandin E1: report of two cases with tetralogy of Fallot and esophageal atresia. *Crit Care Med*. 1982;10:155-8.
46. Rehman R, Marhisham MC, Alwi M. Stenting the complex patent ductus arteriosus in tetralogy of Fallot with pulmonary atresia: challenges and outcomes. *Future Cardiol*. 2018;14:55-73.
47. Tsze DS, Vitberg YM, Berezow J, Starc TJ, Dayan PS. Treatment of tetralogy of Fallot hypoxic spell with intranasal fentanyl. *Pediatrics*. 2014;134:e266-9.
48. Montero JV, Nieto EM, Vallejo IR, Montero SV. Intranasal midazolam for the emergency management of hypercyanotic spells in tetralogy of Fallot. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31:269-71.
49. Chiu SN, Wu MH. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with repaired tetralogy of Fallot: When and how. *Int J Cardiol*. 2018;272:88-9.
50. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With

Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:e143-e263.

51. Al Habib HF, Jacobs JP, Mavroudis C, Tchervenkov CI, O'Brien SM, Mohammadi S, et al. Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the Society of Thoracic Surgeons Database. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:813-9; discussion 9-20.

52. Airan B, Choudhary SK, Kumar HV, Talwar S, Dhareshwar J, Juneja R, et al. Total transatrial correction of tetralogy of Fallot: no outflow patch technique. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1316-21; discussion 21.

53. Chan KC, Fyfe DA, McKay CA, Sade RM, Crawford FA. Right ventricular outflow reconstruction with cryopreserved homografts in pediatric patients: intermediate-term follow-up with serial echocardiographic assessment. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:483-9.

54. Khairy P, Aboulhosen J, Gurvitz MZ, Opatowsky AR, Mongeon FP, Kay J, et al. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation*. 2010;122:868-75.

55. Harrison DA, Harris L, Siu SC, MacLoughlin CJ, Connelly MS, Webb GD, et al. Sustained ventricular tachycardia in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1368-73.

56. Xia Y, Liang Y, Kongstad O, Liao Q, Holm M, Olsson B, et al. In vivo validation of the coincidence of the peak and end of the T wave with full repolarization of the epicardium and endocardium in swine. *Heart Rhythm*. 2005;2:162-9.

57. Perzanowski C, Ho AT, Jacobson AK. Increased P-wave dispersion predicts recurrent atrial fibrillation after cardioversion. *J Electrocardiol*. 2005;38:43-6.

58. Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2008;5:704-9.

59. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:587-95.

60. Nielsen JB, Graff C, Pietersen A, Lind B, Struijk JJ, Olesen MS, et al. J-shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation: results from the Copenhagen ECG study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2557-64.

61. Jain R, Singh R, Yamini S, Das MK. Fragmented ECG as a risk marker in cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10:277-86.

62. Nielsen JB, Kühl JT, Pietersen A, Graff C, Lind B, Struijk JJ, et al. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm*. 2015;12:1887-95.
63. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol*. 2008;41:575-80.
64. Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, Burashnikov A, Viskin S, Shimizu W, et al. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm*. 2007;4:1114-6; author reply 6-9.
65. Tanriverdi Z, Besli F, Gungoren F. The evaluation of Tp-e interval after transcatheter aortic valve implantation. *J Electrocardiol*. 2018;51:573.
66. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation*. 1998;98:1928-36.
67. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko VV, et al. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:1124-52.
68. Emori T, Antzelevitch C. Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I(Kr) and I(Ks) block. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:1369-78.
69. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008;41:567-74.
70. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:333-6.
71. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Read RC, Aust JB, Dewall RA, et al. Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects; report of first ten cases. *Ann Surg*. 1955;142:418-42.
72. Abd El Rahman MY, Abdul-Khaliq H, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, Gutberlet M, Lange PE. Relation between right ventricular enlargement, QRS duration, and right ventricular function in patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation after surgical repair. *Heart*. 2000;84:416-20.
73. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation*. 1995;92:231-7.
74. Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1675-80.

75. Van Arsdell GS, Maharaj GS, Tom J, Rao VK, Coles JG, Freedom RM, et al. What is the optimal age for repair of tetralogy of Fallot? *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):Iii123-9.
76. Hirsch JC, Mosca RS, Bove EL. Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonate: results in the modern era. *Ann Surg*. 2000;232:508-14.
77. Morales DL, Zafar F, Fraser CD, Jr. Tetralogy of Fallot repair: the Right Ventricle Infundibulum Sparing (RVIS) strategy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2009:54-8.
78. Kanter KR, Kogon BE, Kirshbom PM, Carlock PR. Symptomatic neonatal tetralogy of Fallot: repair or shunt? *Ann Thorac Surg*. 2010;89:858-63.
79. Hoffman TM, Bush DM, Wernovsky G, Cohen MI, Wieand TS, Gaynor JW, et al. Postoperative junctional ectopic tachycardia in children: incidence, risk factors, and treatment. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1607-11.
80. Mandapati R, Byrum CJ, Kavey RE, Smith FC, Kveselis DA, Hannan WP, et al. Procainamide for rate control of postsurgical junctional tachycardia. *Pediatr Cardiol*. 2000;21:123-8.
81. Chrysostomou C, Beerman L, Shiderly D, Berry D, Morell VO, Munoz R. Dexmedetomidine: a novel drug for the treatment of atrial and junctional tachyarrhythmias during the perioperative period for congenital cardiac surgery: a preliminary study. *Anesth Analg*. 2008;107:1514-22.
82. Epstein AE DJ, Ellenbogen KA, et al. . Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force of Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:e1–e62.
83. Quattlebaum TG, Varghese J, Neill CA, Donahoo JS. Sudden death among postoperative patients with tetralogy of Fallot: a follow-up study of 243 patients for an average of twelve years. *Circulation*. 1976;54:289-93.
84. Khairy P, Dore A, Talajic M, Dubuc M, Poirier N, Roy D, et al. Arrhythmias in adult congenital heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006;4:83-95.
85. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:245-51.
86. Hamada H, Terai M, Jibiki T, Nakamura T, Gatzoulis MA, Niwa K. Influence of early repair of tetralogy of fallot without an outflow patch on late arrhythmias and sudden death: a 27-year follow-up study following a uniform surgical approach. *Cardiol Young*. 2002;12:345-51.

87. Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ, Landzberg MJ, Walsh EP, Lock JE, et al. Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after tetralogy of Fallot repair. *Heart*. 2008;94:211-6.
88. Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, Moon JC, Goktekin O, Davlouros PA, et al. Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation*. 2006;113:405-13.
89. Aboulhosn JA, Lluri G, Gurvitz MZ, Khairy P, Mongeon FP, Kay J, et al. Left and right ventricular diastolic function in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Can J Cardiol*. 2013;29:866-72.
90. Vogel M, Sponring J, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Regional wall motion and abnormalities of electrical depolarization and repolarization in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2001;103:1669-73.
91. Helbing WA, Roest AA, Niezen RA, Vliegen HW, Hazekamp MG, Ottenkamp J, et al. ECG predictors of ventricular arrhythmias and biventricular size and wall mass in tetralogy of Fallot with pulmonary regurgitation. *Heart*. 2002;88:515-9.
92. Alelign Y, Eyvazian VA, Reardon L, Aboulhosn J, Moore JP, Lluri G. The effects of pulmonary valve replacement on QRS duration in repaired tetralogy of Fallot patients with pulmonary regurgitation. *J Electrocardiol*. 2019;54:36-9.
93. Russo G, Folino AF, Mazzotti E, Rebellato L, Daliento L. Comparison between QRS duration at standard ECG and signal-averaging ECG for arrhythmic risk stratification after surgical repair of tetralogy of fallot. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:288-92.
94. Chiu SN, Chiu HH, Wang JK, Lin MT, Chen CA, Wu ET, et al. Increased microvolt T-wave alternans in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol*. 2012;159:220-4.
95. Berul CI, Hill SL, Geggel RL, Hijazi ZM, Marx GR, Rhodes J, et al. Electrocardiographic markers of late sudden death risk in postoperative tetralogy of Fallot children. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1997;8:1349-56.
96. Czosek RJ, Anderson J, Khoury PR, Knilans TK, Spar DS, Marino BS. Utility of ambulatory monitoring in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2013;111:723-30.
97. Rodriguez FH, Moodie DS, Neeland M, Adams GJ, Snyder CS. Identifying arrhythmias in adults with congenital heart disease by 24-h ambulatory electrocardiography. *Pediatr Cardiol*. 2012;33:591-5.

98. Cullen S, Celermajer DS, Franklin RC, Hallidie-Smith KA, Deanfield JE. Prognostic significance of ventricular arrhythmia after repair of tetralogy of Fallot: a 12-year prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1151-5.
99. Garson A, Jr., Nihill MR, McNamara DG, Cooley DA. Status of the adult and adolescent after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 1979;59:1232-40.
100. Roos-Hesselink J, Perloff MG, McGhie J, Spitaels S. Atrial arrhythmias in adults after repair of tetralogy of Fallot. Correlations with clinical, exercise, and echocardiographic findings. *Circulation*. 1995;91:2214-9.
101. Wessel HU, Paul MH. Exercise studies in tetralogy of Fallot: a review. *Pediatr Cardiol*. 1999;20:39-47; discussion 8.
102. Garson A, Jr., Gillette PC, Gutgesell HP, McNamara DG. Stress-induced ventricular arrhythmia after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 1980;46:1006-12.
103. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Lucron H, Lambert J, Marçon F, et al. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. *Circulation*. 2004;109:1994-2000.
104. De Groot NM, Lukac P, Schalij MJ, Makowski K, Szili-Torok T, Jordaens L, et al. Long-term outcome of ablative therapy of post-operative atrial tachyarrhythmias in patients with tetralogy of Fallot: a European multi-centre study. *Europace*. 2012;14:522-7.
105. Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bartelings MM, Tedrow UB, Koplan BA, Soejima K, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease: electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. *Circulation*. 2007;116:2241-52.
106. Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb G. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol*. 2005;95:779-82.
107. Silversides CK, Kiess M, Beauchesne L, Bradley T, Connelly M, Niwa K, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: outflow tract obstruction, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot, Ebstein anomaly and Marfan's syndrome. *Can J Cardiol*. 2010;26:e80-97.
108. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915-57.

109. Harrild DM, Berul CI, Cecchin F, Geva T, Gauvreau K, Pigula F, et al. Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot: impact on survival and ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009;119:445-51.
110. Therrien J, Siu SC, Harris L, Dore A, Niwa K, Janousek J, et al. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2001;103:2489-94.

