

## İFLAS EDEN FONTAN DOLAŞIMI “GÜNCEL CERRAHİ VE MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ”

### *FAILING FONTAN CIRCULATION “CURRENT OPTIONS FOR SURGICAL AND MEDICAL THERAPY”*

Buğra HARMANDAR\*

#### ÖZET

Tek ventrikül anatomisine sahip hastalarda uygulanan Fontan operasyonu sistemik venöz kanın pulmoner venöz dolaşımdan ayrılmasını sağlayarak bu hasta grubunun tedavisinde çığır açmıştır. Hastaya spesifik faktörlerin tanımlanması, uygulanan cerrahi tekniklerdeki modifikasyonlar ve ameliyat sonrası bakımdaki ilerlemeler sayesinde günümüzde Fontan operasyonu sonrası sağkalım oranı yükselmiştir. Fontan operasyonu sonrası erken veya geç dönemde Fontan dolaşımının iflası meydana gelebilir. İlerleyici ventriküler disfonksiyon, disritmi, ilerleyici hipoksemi, siyanoz, pulmoner vasküler rezistansta artma veya protein kaybettiren enteropati gelişebilen bu hasta grubu günümüzde daha fazla görülmektedir. Bu makalede Fontan dolaşımının iflasına yol açan nedenler ve bu durumlarda uygulanabilecek cerrahi veya medikal tedavi seçenekleri tartışılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Fontan, Tek ventrikül, Protein-kaybettiren enteropati, İflas eden Fontan dolaşımı

#### ABSTRACT

Fontan operation broke fresh ground in the treatment of patients with single ventricle anatomy by separating the systemic venous blood from pulmonary venous circulation. Survival rate following Fontan operation improved recently due to the discovery of patient specific factors, modifications in surgical techniques and improvement in postoperative patient care. Failure of Fontan circulation may happen in early or late follow-up period following Fontan operation. Progressive ventricular dysfunction, dysrhythmia, progressive hypoxemia, cyanosis, increase in pulmonary vascular resistance or protein-losing enteropathy may be observed in this patient group which is more frequently encountered at present. Conditions causing failure of Fontan circulation and the surgical or medical treatment options are discussed in this article.

**Keywords:** Fontan, Single ventricle, Protein-losing enteropathy, Failing Fontan circulation

#### İflas eden Fontan dolaşımı

30 yılı aşkın bir süredir sistemik venöz kanın pulmoner venöz dolaşımdan ayrılması ile tek ventrikül anatomisine sahip hastalarda palyasyon sağlanabileceği bilinmektedir. Fontan operasyonu olarak bilinen bu cerrahi prosedürün başarısı uygun hasta seçimine bağlıdır. Pulmoner arter basıncı ile rezistansının ve ventrikül diyastol sonu basıncının düşük olduğu, ventrikül fonksiyonlarının iyi, pulmoner arter anatomisinde distorsiyon, atrioventriküler kapaklarda stenoz veya yetersizliğin bulunmadığı hastalarda sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir. İyi hasta seçimine rağmen yine de Fontan sirkülasyonunun iflası ile karşılaşmaktadır. Günümüze kadar Fontan operasyonlarında uygulanan modifikasyonlar ile erken postoperatif mortalite %20'lerden %2'nin altına

düşürülmüştür (1-2). Fontan operasyonlarına uygulanan bu modifikasyonlar arasında aşamalı Fontan, lateral tünel Fontan prosedürü, ekstrakardiyak Fontan prosedürü ve baffle fenestrasyonu bulunmaktadır. Fontan operasyonuna aşamalı geçiş yapılan hastalarda erken dönemde alınan iyi sonuçlar neticesinde geç dönem mortalitede azalma meydana gelmiştir.

#### Fontan dolaşımının iflasına yol açan nedenler

Daha önceden öngörülemeyen risk faktörleri veya cerrahi esnasında meydana gelen miyokardiyal hasar nedeniyle Fontan prosedürü sonrasında erken dönemde akut dolaşım yetersizliği meydana gelebilir. Pulmoner arter çaplarının küçük olması, pulmoner vasküler rezistansın 4 wood ünitenin üzerinde olması, ameliyat öncesi pulmoner arter basıncının 15 mmHg'nin üzerinde

**Date received/Dergiye geldiği tarih: 01.06.2012 - Dergiye kabul edildiği tarih: 30.12.2013**

\* Dr.Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Kalp Cerrahisi Kliniği  
İstanbul  
(İletişim kurulacak yazar: dr.bugra@gmail.com)

olması ve venö-venöz kollaterallerin bulunması bu hasta grubunda yüksek risk faktörleridir (3). Fontan dolaşımının geç iflasi ise aritmi, atrioventriküler kapak yetersizliği, pulmoner venöz obstrüksiyon, pulmoner arter stenozu, Fontan tüneli içerisinde bir obstrüksiyon veya aortopulmoner kollateral arterler gibi pekçok farklı duruma bağlı olarak meydana gelebilir. Bu hasta grubunda geç dönemde meydana gelen ölümler ilerleyici kalp yetersizliği, disritmiler ve tromboembolizm ile ilişkili iken morbidite ise atriyal aritmiler, protein kaybettiren enteropati, karaciğer disfonksiyonu, konjestif kalp yetersizliği, ilerleyici ventriküler disfonksiyon ve inmeye bağlıdır (2). Postoperatif erken dönem hemodinaminin çok iyi olması veya fenestrasyon yapılmış olması da hastayı geç dönemde gelişebilecek fonksiyonel bozulmadan koruyamamaktadır (4).

İflas eden Fontan dolaşımında tanı ve tedavi şekline karar verme

Fontan dolaşımı iflas ettiğinde öncelikle cerrahi veya girişimsel olarak düzeltilebilecek anatomik anormalliklerin araştırılması için ekokardiyografi ve kardiyak kataterizasyon yapılması gereklidir. Bu hastalarda gelişen yüksek venöz basıncın atrioventriküler kapak yetersizliği, pulmoner venöz obstrüksiyon, pulmoner arter stenozu veya Fontan tüneli içerisinde meydana gelen bir obstrüksiyon nedeniyle oluşup oluşmadığına bakılmalıdır. Aortopulmoner kollateral arterlerin var olup olmadığı araştırılmalı ve Fontan fenestrasyonu değerlendirilmelidir. Anatomik komplikasyonlar veya aritmilerin yokluğunda, iflas eden Fontan dolaşımının tedavisi çok zordur. Bu hastalarda sıklıkla ventriküler disfonksiyon, ilerleyici hipoksemi ve protein kaybettiren enteropati gibi eşlik eden komplikasyonlar mevcuttur.

İflas eden Fontan dolaşımında tedavi seçenekleri

a. Ventriküler disfonksiyon

İflas eden Fontan dolaşımında, sistolik ve/veya diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunur. Fontan dolaşımının iflasi meydana geldiğinde fonksiyonel kapasitede düşme, egzersiz intoleransı, dispne, yorgunluk ve senkop belirtileri görülür (5).

Sistemik ventrikülün sistolik veya diyastolik disfonksiyonunda transplantasyon dışında uygulanabilecek yalnızca birkaç cerrahi seçenek bulunmaktadır. Bu seçeneklerden en sık uygulananı daha önceden yapılmış olan atriopulmoner bağlantıların kavopulmoner bağlantıya dönüştürülmesidir. Kavopulmoner bağlantı intra-atriyal lateral tünel veya ekstrakardiyak tip Fontan prosedürü ile sağlanır (6). Kavopulmoner bağlantının teorik olarak enerji kaybını azaltma avantajına ilaveten koroner sinüsün de pulmoner venöz tarafta birakılması ile koroner sinüs kanının düşük venöz basınca karşı rahat drene olmasını sağlama avantajı vardır (7). Koroner sinüs drenajının rahat olması daha iyi bir koroner perfüzyon sağlar ve transkoroner basınç gradientinin de azalması ile miyokardiyal ödemin azalmasını sağlar (8). Bu prosedür ile bazı hastalarda belirgin klinik düzelmeye sağlanmıştır (9). Fontan baffle'ında oluşturulacak bir

fenestrasyon veya küçük bir fenestrasyonun balon dilatasyonu veya stent implantasyonu ile genişletilmesi kardiyak debiyi arttırabilir, santral venöz basınçları düşürebilir ve yalnızca arteriyel saturasyon kaybı ile kardiyak performansta artışa yol açabilir (10). Erişkinlerde geniş QRS kompleksli kalp yetersizliğinde uygulanan kardiyak resenkronizasyon terapisi de pediatrik yaş grubunda sınırlı sayıda hastaya uygulanmış olup iyi sonuçlar alınmıştır (11-12). Fontan operasyonu sonrası kardiyak yetersizlik gelişen ve takiplerinde multi-organ yetersizliğine giren diğer bir hastada ise sağ kalp için uygulanan destek cihazı ile hastanın durumunun belirgin olarak düzeldiği ve kalp nakli için uygun bir konuma geldiği bildirilmiştir (13). Benzer şekilde fenestre Fontan operasyonu uygulanan 18 aylık bir hastada gelişen ventriküler yetersizlikte ise "Berlin Heart" kardiyak destek cihazı kullanılmış ve bu cihazla yapılan 6 aylık destek sonrasında hastanın destek cihazından ayrıldığı bildirilmiştir (14). İflas eden Fontan dolaşımına hastalarda geçici kavopulmoner destek olarak kullanılacak pervaneli bir pompa cihazı üzerinde ise çalışmalar devam etmektedir (15). Anatomik komplikasyonlar veya aritmilerin yokluğunda, iflas eden Fontan dolaşımının tedavisi için Fontan bağlantısının iptal edilmesi düşünülebilir. Bu durumda mortalite nispeten yüksek olup %30 ile 65 arasında değişmektedir (16-17).

Fontan prosedürü sonrasında kalp yetersizliği gelişen her hasta için kardiyak transplantasyon düşünülebilir. Nitekim, donör azlığı, organ bekleme sürecinin uzun olması ve böyle kompleks ve düşük hasta grubunda kardiyak transplantasyonunun yüksek risk taşıması nedeniyle alternatif tedavi türleri araştırılmaktadır.

Fontan dolaşımının iflasi meydana geldiğinde eğer ciddi ventriküler disfonksiyon mevcutsa medikal tedavide intravenöz inotropikler kullanılabilir. Yine bu durumda kullanılabilen fosfodiesteraz inhibitörleri ise miyokard üzerinde inotropik etki yanısıra diyastolik gevsemeyi sağlayıcı etki de gösterirler. Aynı zamanda vazodilatör özellikleri de bulunan bu fosfodiesteraz inhibitörlerinden "milrinon ve amrinon" iflas eden Fontan dolaşımına gelişen hastalarda erken postoperatif düşük kardiyak debi sendromunun önlenmesi ve tedavisinde başarılıdır (18-19). Milrinon tedavisinin kronik kullanımı üzerine yapılan birkaç çalışmada konjestif kalp yetersizliği bulunan hastalarda semptomatik rahatlamının sağlanabileceği gösterilmiştir (20-21).

Her ne kadar faydası kanıtlanmamış olsa da, iflas eden Fontan dolaşımına hastaların tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri de kullanılmaktadır (22). Kronik kalp yetersizliği bulunan erişkinlerde, beta-bloke edici ajanlar ACE inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artış, kalp yetersizliği semptomlarında azalma gözlenmiş ve mortalite oranı azalmıştır (23). Pediatrik kalp yetersizliğinde karvedilol'un sağladığı beta-bloke edici etki üzerine yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların 2/3'ünde klinik düzelmeye gözlenmiştir. Bu çalışmadaki hastaların yalnızca %20'sinde konjenital kalp hastalığı ve %11'inde geçirilmiş Fontan prosedürü bulunmaktadır (24).

Kalp yetersizliğinin olmadığı durumlarda dahi kavopulmoner anastomoz yapılan hastalarda renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu gözlenmektedir. Spirinolakton ile elde edilen aldosteron antagonizması iflas eden Fontan fizyolojili hastaların tedavisinde daha uygun görünmektedir. Nitekim spirinolakton zayıf bir diüretiktir ve genellikle bir lup diüretiği ile birlikte kullanılmaktadır.

Beyin natriüretik peptid (BNP), duvar gerilimine yanıt olarak ventriküler miyositler tarafından üretilir. BNP'nin vasküler tonus ve sıvı hemostazının düzenlenmesinde görev aldığı gösterilmiştir. BNP refleksi taşikardiye yol açmadan arteriyel ve venöz dilatasyona, koroner yatakta vazodilatasyon ve ventriküler relaksasyona neden olarak kardiyak debiyi artırır (25). Rekombinant B-tipi bir natriüretik peptid olup fonksiyonel olarak BNP ile tamamen aynı olan "nesiritid" günümüzde erişkinlerde akut dekompanse kalp yetersizliğinde kullanılmaktadır. Pediatrik hasta grubunda yalnızca akut kalp yetersizliğinde nesiritid kullanımı ile ilgili kısıtlı tecrübe mevcut olup kronik kalp yetersizliğinde kullanımı ile ilgili veri yoktur (26).

#### b. Hipoksemi

Atriyal seviyede rezidüel şant olmasa dahi Fontan operasyonu sonrasında arteriyel oksijen saturasyonunun %90'lar civarında olduğu hafif hipoksemi sık olarak görülür (27). Bu desatürasyonun, pulmoner venöz atriya dönen koroner sinüs kanından, arteriyovenöz şantlardan veya akciğer içerisindeki ventilasyon/perfüzyon dengesizliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hem istirahat hem de egzersizle desatürasyon oluşması genellikle rezidüel anatomik şantları gösterir. Bu şantlar persistan atriyal seviye şantları, baffle fenestrasyonu veya venövenöz kollateraller nedeniyle meydana gelmekte olup, ilerleyici ventriküler disfonksiyon varlığında daha belirgindir. Bidireksiyonel kavopulmoner anastomoz sonrasında tek ventrikül hastalarında venövenöz kollateral kan damarlarının etkisi büyüktür. Çoğu venövenöz kollateral damar vücut üst kısmındaki dolaşımı vena kava inferiora boşaltmakta olduğu için Fontan operasyonu sonrasında arteriyel saturasyon üzerine olan etkileri minimaldir. Nitekim, venövenöz kollateral damarların doğrudan sol atriyum veya pulmoner venöz dolaşıma drene olmaları da mümkündür. Bu durum arteriyel desatürasyon için bir kaynak oluşturabileceğinden Fontan operasyonu sonrası aşırı hipoksemik hastalarda bu durumun varlığı araştırılmalı ve mevcutsa bu damarların katater embolizasyonu düşünülmelidir. Orta-ciddi hipoksemili hastaların tedavisinde ilave oksijen verilmesi faydalı olabilir.

Fontan operasyonu sonrasında bazı hastalarda belirgin siyanoz meydana gelebilir veya var olan siyanoz artabilir. Bu durum sistemik venöz dolaşım ile pulmoner venöz dolaşım arasında gelişen kollateraller ile, intra-atriyal sistemik venöz baffle ile pulmoner venöz atriyum (sağ atriyum) arasındaki bir bağlantı ile veya pulmoner arteriyovenöz malformasyonlar ile açıklanabilir. Kardiyak kataterizasyon veya operasyonlar esnasında küçük bir sol süperior vena kava fark edilmemiş olabilir. Glenn veya Fontan

prosedürlerinden sonra koroner sinüse drene olan bu sol süperior vena kava nedeniyle sistemik venöz basınçlar artabilir ve pulmoner venöz atriyum dilate olarak belirgin sağ-sol şant meydana gelebilir. Fontan prosedürü sonrasında geç dönemde sistemik venöz sistemden pulmoner venöz sisteme kollateral bağlantılar meydana gelerek belirgin siyanozu yol açabilir (28). Bu kollaterallerin çoğunluğu katater işlemleri ile büyük oranda oklüde edilebilmektedir. İntra-atriyal baffle ve pulmoner venöz atriyum arasındaki geçiş genellikle daha önceden süperior vena kavanın sağ atriya döndüğü yer etrafında meydana gelmektedir. Bu alanda pekçok pektinat adele bulunmakta olup bu pektinat adeler intra-atriyal baffle ile pulmoner venöz atriyum arasında bağlantı oluşturan küçük açıklıkların meydana gelmesine yol açmaktadır. Bu açıklıkların re-operasyonda veya kardiyak kataterizasyon esnasında bulunması çok zordur. İntra-atriyal baffle'in tamamen iptal edilmesi ve ekstrakardiyak tip Fontan operasyonuna çevrilmesi bu sağ-sol şantın önlenmesi için en iyi tedavi yöntemidir. Klasik bir Glenn şant operasyonu ile süperior vena kava kanının tamamen sağ pulmoner artere yönlendirildiği hastalarda ise inferior vena kava sadece sol pulmoner artere yönlendirilmiş olabilir. Bu durumda hepatik venöz kanın sağ akciğere uğramaması pulmoner arteriyovenöz fistüllerin gelişimi için bir risk faktörüdür. Devamlılığı olmayan pulmoner arterlerin yeniden rekonstrükte edilmesi zaman içerisinde bu sorunu çözebilir. Nitekim, operasyondan sonraki erken dönemde kan akışı sağ akciğeri daha fazla tercih edebilir çünkü gelişmiş olan fistüller nedeniyle bu akciğerde pulmoner vasküler rezistans nispeten daha düşüktür. Bu durum erken postoperatif dönemde oksijen saturasyonlarının ameliyat öncesine göre daha düşük olmasına yol açabilmektedir.

#### c. Atriyovenriküler kapak yetersizliği veya stenozu

Pekçok kompleks tek ventrikül fizyolojisine sahip hastada heterotaksi sendromunun bir parçası olarak veya dengeli olmayan bir atriyovenriküler (AV) septal defekt ile birlikte ortak AV kapak bulunabilir. Bu hastalar geç dönemde AV kapak yetersizliği geliştirebilirler. Her ne kadar zor olsa da, bu hasta grubunda kapak tamirinin belirgin faydası vardır. Eğer ortak AV kapakta mevcut orifislerden biri küçük ise, küçük orifis tamamen kapatılarak geniş orifisteki kleft tamir edilebilir. Sirküler bir anüloplasti veya diğer klasik tekniklerle tamir yapılabilir. AV kapak stenozu nadirdir fakat mevcut olduğunda kapak yetersizliği oluşturmadan tamir etmek gerçekten çok zordur. Nihayetinde, AV kapağın replasmanı gerekli olabilir (28).

#### d. Subaortik stenoz

Tek ventrikül fizyolojisi ile birlikte aort koarktasyonu ve pulmoner kan akımında artış bulunan hastalarda genellikle koarktasyonun tamiri ile birlikte pulmoner arterin bantlanması uygulanır. Bu cerrahi girişim sonrası geç dönemde sistemik ventrikül hipertrofiye olduğunda ve hacim yükü azaldığında belirgin subaortik darlık gelişebilir. Bu tablo özellikle sol ventrikülün aortaya devamlılığı bir ventriküler septal defekt veya bulboventriküler foramen aracılığıyla olduğu büyük

arter transpozisyonlu hastalarda görülmektedir (29). Yapılacak bir Damus-Kaye-Stansel operasyonu ile subaortik darlığın bypass edilmesi düşünülebilir. Fakat Fontan operasyonu sonrasında geç dönemde proksimal pulmoner arter ve kapak bu operasyona uygun değildir. Bu durumda, subaortik obstrüksiyon bulboventriküler foramen genişletilerek açılabilir. Maalesef, bu girişim nispeten yüksek oranda ileti sistemi hasarı riski taşımaktadır. Diğer bir seçenek ise sol ventrikül-aorta arası kondüit yerleştirilmesidir.

### e. Pulmoner venöz dönüş obstrüksiyonu

Atriopulmoner tip Fontan prosedürü uygulanan hastalarda geç dönemde gelişebilen pulmoner venöz dönüş obstrüksiyonu nedeniyle Fontan dolaşımı iflas edebilir. Bu durum sıklıkla sağ atriyumun dilate olarak sağ pulmoner venler üzerine bası oluşturması sonucunda meydana gelir. Sağ pulmoner venlere bası, sağ atriyum ve atriyal septumun posteriorunda pulmoner venlerin sol atriyuma giriş yerlerinde meydana gelmektedir (30). Atriopulmoner bağlantının kavopulmoner bağlantıya çevrilmesi (lateral tünel veya ekstrakardiyak) bu problem için uygun bir çözümdür. Heterotaksi sendromlarının bir parçası olarak pulmoner venöz dönüş anomalisinin tamiri geç dönemde pulmoner venöz obstrüksiyona yol açabilir. Nitekim, bu durumda pulmoner venlerdeki darlık hayatın ilk yılı içerisinde meydana gelir. Daha geç dönemde oluşursa, bu problemi stenoz seviyesinde direkt yaklaşımla veya daha önceden tarif edilmiş olan “dikişsiz teknik” ile tamir etmek mümkündür (1).

### f. Pulmoner vasküler rezistans artışı

Fontan palyasyonunun uygulandığı esnada ölçülen pulmoner vasküler rezistans indeksinin (PVRI) ve pulmoner arter basıncının uygun olduğu bazı Fontan hastalarında, Fontan operasyonu sonrasında pulmoner vasküler rezistans artışı bildirilmiştir. Klinik belirtileri arasında düşük kardiyak debi, aşırı hipoksemi veya protein kaybettiren enteropati (PKE) bulunabilir. Bu durumun hangi mekanizmayla oluştuğu açık değilse de muhtemelen Fontan operasyonundan sonra pulsatil kan akımının kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Pulsatil akımın, damar duvarında gerilme ile birlikte endojen nitrik oksit salınımını ve bu sayede pulmoner vasküler tonusu sağladığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada ekzojen nitrik oksit uygulanımı ile bazal PVRI'nin azaldığı görülmüş ve bu durum Fontan dolaşımında endotelial disfonksiyonun var olabileceğini düşündürmüştür (31). İflas eden Fontan fizyolojili hastalarda nitrik oksit sentazın aşırı üretimi, pulmoner vasküler yapıya uygulanan immün boyama ile gösterilmiştir (32). Benzer şekilde endotel kaynaklı güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in düzeylerinde de artış olduğu gösterilmiştir (33). Her ne kadar çalışılmamış olsa da, bosentan, prostasiklin veya sildenafil gibi pulmoner vazodilatör ajanlar ile yapılan farmakolojik tedavi de iflas eden Fontan dolaşımli hastalarda yüksek pulmoner vasküler rezistansın zararlı etkilerini azaltma konusunda faydalı olabilir.

### g. Atriyal aritmiler

Fontan prosedürü sonrasındaki 10 yıl içerisinde hastaların %50'sinde atriyal aritmi gelişir. Bu

aritmilerin büyük çoğunluğu atriyal flutter veya intra-atriyal re-entrant taşikardi şeklindedir. Atriyal aritmiler atriopulmoner bağlantı bulunan hastalarda daha sık olarak görülmektedir (1). Sağ atriyumdaki dikiş hatları bu aritmilerin oluşması için birer kaynak oluşturur. Kalp kapağı gibi doğal yapılar tarafından çevrelenen bu dokular re-entrant dolaşım potansiyeli taşırlar. Sağ atriyal distansiyon ve hipertansiyon ile birlikte sinüs düğümü disfonksiyonu ve yavaş ileti alanları da Fontan prosedürü sonrasında meydana gelecek atriyal aritmileri tetikleyebilir. Ritm bozukluğu veya ritm bozukluğunu kontrol altına almak için gerekli olan medikal tedavi hayatı kısıtlayıcı veya ölümcül bir problem haline gelebilir (34). Atriyal aritmilerin klinik tablonun önemli bir bölümünü oluşturduğu Fontan revizyonlarında aritmiye müdahale edilmesi de gereklidir. Her ne kadar, atriyal flutter tedavisinde radyofrekans ablasyon uygun görülse de başarısı sınırlı olup tekrar ortaya çıkma oranı yüksektir (35). Bu tekrarlamalar atriyal adalenin kalınlaşması, ablasyon yapılan yolun genişliği, kataterin ileti yoluna ulaşabilirliği ve pekçok dolaşım yolunun mevcudiyetine bağlı olarak oluşmaktadır. Fontan dolaşımının yalnızca atriopulmoner bağlantıdan kavopulmoner bağlantıya dönüştürülmesi sağ atriyum basıncını ve büyüklüğünü azaltarak aritmi insidansını düşürür. Her ne kadar, aritmi tedavisinde ilerlemeler olmuş olsa da, aritmiye neden olan kaynaklar (dikiş hatları nedeniyle korunmuş koridorlar) yerlerinde bırakıldığı için tekrarlama oranı çok yüksektir (30).

### h. Protein kaybettiren enteropati

Protein kaybettiren enteropati (PKE), intestinal protein kaybı ile hipoalbuminemiye yol açan bir fenomen olup başyürekli bir Fontan operasyonu sonrasında üstesinden gelinmesi zor bir komplikasyondur. Fontan palyasyonundaki modifikasyonlara rağmen PKE %3-15 arası bir insidanda görülmeye devam etmekte olup teşhis edildikten sonra 2 yıllık %30 ve 5 yıllık %50 mortalite değerlerine sahiptir (36-37). PKE'de asemptomatik klinik seyirden kronik düşünlüğe kadar değişebilen farklı tablolarla karşılaşılabilir. PKE genellikle Fontan palyasyonu sonrasındaki 2. veya 3. yıllarda görülmeye başlansa da, 1 ay kadar erken yada 2 dekad kadar geç de başlayabilir (10). Sistemik venöz basınçların kronik olarak yüksek seyretmesini takiben vena kava inferior ve portal ven basınçlarının artması PKE'nin temel nedeni olarak görülmektedir. Abdominal venöz basınçlardaki bu yükselme muhtemelen intestinal konjesyon, lenfatik obstrüksiyon ve enterik protein kaybına yol açmaktadır (10). Tek ventrikül fizyolojisindeki hastalarda sıklıkla ventriküler kompliansta bozulma ve diastolik disfonksiyon meydana gelir. Bu durum kardiyak debiyi düşürür. Artmış venöz basınçlarda veya venöz basınçların Fontan fizyolojisi için normal olarak değerlendirildiği durumlarda dahi (<15 mmHg) düşük kardiyak debi mevcudiyeti mezenterik iskemiye yakınlık oluşturur. Mezenterik iskemi intestinal mukozal hasara ve enterik protein kaybının başlamasına yol açar. PKE'nin patogenezi tarif eden bu mantıklı açıklamalara rağmen, PKE'li hastaların hepsinde sistemik venöz basınçlarda yükselme bulunmamaktadır (10). Kabul edilebilir seviyelerdeki Fontan hemodinamilerine sahip

hastalarda dahi enfeksiyonlara bağlı enflamasyon nedeniyle veya bilinmeyen etiyojilere bağlı olarak epitelyal membran hasarı meydana gelebilir (38).

PKE gelişen hastalarda total pulmoner vasküler rezistansın ve sağ atriyal basınçların artmış olması ortak bir bulgu değildir. Uzamış ekstrakorporeal dolaşımın PKE oluşumu riski ile ilişkisi de açık değildir. Nitekim, ekstrakorporeal dolaşımın uzun olduğu pek çok konjenital kalp cerrahisi operasyonunda PKE gelişmemektedir (36).

Enterik protein kaybına bağlı olarak vasküler onkotik basıncın azalması sonucu meydana gelen sıvı retansiyonu en sık görülen klinik tablodur. Hipoalbuminemi, hipoproteinemi ve dışkıda  $\alpha$ 1-antitripsin eksikliği ile tanı konulur. Hastalarda sıklıkla görülen semptomlar periferik ödem, asit, kronik diyare, hipokalsemi veya plevral effüzyonlar nedeniyle oluşan solunum sıkıntısıdır. PKE'nin daha ciddi formlarında, antikoagulan proteinlerin kronik kaybı kazanılmış hiperkoagülabilité durumuna ve tromboembolik komplikasyonlara yol açabilir. Benzer şekilde, immünglobulinin kronik kaybı kazanılmış immün yetersizlik nedeniyle enfeksiyona yol açabilir. İntestinal lenfanjiyektazi neticesinde lenfosit sayısı azalabilir (10,37). Nihayetinde, PKE'de kronik malnütrisyon ve somatik gelişme geriliği gelişebilir.

PKE'nin medikal tedavisi üç aşamalı olup bu aşamalar ventriküler disfonksiyonun düzeltilmesi, membran stabilizasyonu ve protein dengesinin diyet desteği veya protein replasman tedavisi ile sağlanmasından oluşur. Hemodinamik yaklaşım sıklıkla diürezin artırılması ve artyükün azaltılması ve/veya inotropik destek ile kardiyak debinin artırılması üzerinde yoğunlaşmaktadır. Yapılan bir çalışmada, PKE gelişen Fontan hastalarında uygulanan artyük azaltılması, diüretikler, digoksin ve albümin replasmanı ile hastaların %54'ünde kısmen veya tamamen düzelme gözlenmiş olup kalan %46 hastanın kaybedildiği bildirilmiştir (10).

Aldosteron reseptör antagonistleri, sodyum ve su retansiyonunu arttırarak konjestif kardiyomiyopati tedavisinde faydalı etkiler sağlarlar. PKE'li hastalarla ilgili bildirilen pek çok vaka takdiminde spirinolakton tedavisi ile intestinal protein kaybının azaldığı gösterilmiştir (39-40).

Otoimmün veya enflamatuvar hadiselerin bulunduğu, sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz ve alerjik gastroenteropati gibi hastalıkları bulunan hastalarda PKE geliştiği tarif edilmiştir (19,41). Bu durum bazı PKE vakalarının enflamatuvar yanıtı bağlı olarak gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Pek çok olgu sunumunda kortikosteroidlerin uygulanımı ile PKE'nin azaltılabildiği bildirilmiştir. PKE'yi hangi steroidlerin hangi mekanizmayla azalttığı açık değildir. Nitekim, biyopsi ile steroidlerin intestinal lenfanjiyektaziyi azalttığı gösterilmiştir. Bu durum steroidlerin intestinal kapiller ve lenfatik membranların stabilizasyonu üzerinden etki ettiğini düşündürmektedir (33,41).

Fontan fiziolojisine sahip hastalarda yüksek venöz basınçlar nedeniyle oluşan kronik intestinal vasküler konjesyonun heparin sülfatın üretimi ve dağıtılması ile etkelediği ileri sürülmektedir (42). Bu sülfatlı

glikozaminoglikanların albümin kayıplarını düzenlediği gösterilmiştir (43). Bu durum PKE'li hastalarda görülen enterik heparin sülfat eksikliğini açıklayabilmektedir. Heparin tedavisi ile yapılan sınırlı sayıda çalışmada semptomlarda dramatik iyileşme, serum protein düzeylerinde artış ve enterik protein kaybında azalma olduğu gözlenmiştir (44-45). Bu hasta grubunda fraksiyone heparinin kullanımı üzerine yeterince çalışma bulunmamaktadır.

Hipoproteinemi ve onkotik basınçta azalma PKE'deki temel sorunlardır. Sıklıkla albümin tedavisi ile birlikte yoğun diüretik uygulaması, periferik ödemin, plevral effüzyonların ve protein kaybını daha çok arttıran intestinal ödemin gerilemesi için gereklidir. Nitekim, iflas eden Fontan dolaşımına bir hastada albümin verilmesinin beslenme açısından faydası yoktur. Bu nedenle tedavi mutlaka yüksek proteinli bir diyetle kombine edilmelidir. Enterik protein kayıplarının yanı sıra PKE'li hastalarda intestinal lenfatik dilatasyona bağlı olarak yağ malabsorbsiyonu da bulunabilir. Bu nedenle, yüksek proteine ilave olarak orta zincirli trigliseritlerden zengin bir diyet, daha iyi bir nütrisyonel denge sağlar (37). Muhtemelen bu strateji ile lenfatik konjesyon ve takiben enterik protein kaybı azalacaktır.

PKE'li hastalarda diğer bir bulgu olan hipokalsemi, hipoproteinemiye takiben serum kalsiyum seviyesinin düşmesi ile ilişkilidir. PKE'li hastalarda görülen yağ malabsorbsiyonuna bağlı olarak gelişen vitamin D yetersizliği de hipokalsemi gelişimine katkıda bulunur. Vitamin D desteği ile beraber veya tek başına kalsiyum replasmanı yapılmasının PKE'li hastalarda semptomları azalttığı gösterilmiştir. Lenfosit ve immünglobulin kaybına bağlı olarak gelişen immün yetersizlik PKE'nin diğer bir komplikasyonudur. Kronik immün yetersizlik gelişimi bu hastalarda daha fazla mukozal hasarın oluşmasına yol açar. Her ne kadar sonuçları geçici olsa da, PKE'li hastalarda intravenöz immünglobulin uygulaması ile enfeksiyon riskinin azaltılabileceği bildirilmiştir (46). PKE tarafından tetiklenen immün yetersizliğin tedavisinde aşı uygulaması, yakın takip ve enfeksiyonların hızlı teşhis ve tedavisi önemli yer tutmaktadır.

## SONUÇ

Tek ventriküllü hastaların aşamalı cerrahi palyasyonunda uygulanan modifikasyonlarla Fontan operasyonu sonrası sağkalım oranı açıkça artmıştır. Bu hastalardan elde edilen uzun süreli tecrübe ile iflas eden Fontan dolaşımına bulunan hastaların tanınması kolaylaşmıştır. İflas eden Fontan dolaşımının tedavisi; konjestif kalp yetersizliği, pulmoner vasküler rezistans artışı gibi patolojilerin medikal tedavileri ile obstrüksiyonların cerrahi olarak düzeltilmesini, ritm bozukluklarının düzeltilmesini veya gerektiğinde fenestrasyon yapılmasını içermelidir. Nitekim, geç dönemde kalp yetersizliği gelişen hastalar hala bulunmaktadır. Bu hastalara nihayetinde kardiyak transplantasyon yapılması gerekebilmektedir fakat kalp donörünün kısıtlı olması nedeniyle transplantasyona alternatif yaklaşımlar da araştırılmaktadır. İflas eden Fontan dolaşımına bulunan hastaların tedavisinde uygulanabilecek prosedürlerin ömür boyu palyasyon sağlayıp

sağlamayacağı veya nihai transplantasyona gidiş sürecini uzatıp uzatmayacağı bilinmemektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Stamm C, Friehs I, Mayer JE, Zurakowski D, Triedman JK, Moran AM, et al. Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:28–41.
2. Mair DD, Puga FJ, Danielson GK. The Fontan procedure for tricuspid atresia: early and late results of a 25-year experience with 216 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:933–9.
3. Burkhart HM, Dearani JA, Mair DD, Warnes CA, Rowland CC, Schaff HV, et al. The modified Fontan procedure: early and late results in 132 adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1252–9.
4. Gentles TL, Gauvreau K, Mayer JE, Fishberger SB, Burnett J, Colan SD, et al. Functional outcome after the Fontan operation: factors influencing late morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:392–403.
5. Sensaki H, Masutani S, Kobayashi J, Kobayashi T, Sasaki N, Asano H, et al. Ventricular afterload and ventricular work in Fontan circulation: comparison with normal two-ventricle circulation and single-ventricle circulation with Blalock–Taussig shunts. *Circulation* 2002;105:2885–92.
6. Tireli E, Ugurlucan M, Basaran M, Kafali E, Harmandar B, Sayin OA, et al. Extracardiac Fontan operation without cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 2006;47:699–704.
7. de Leval MR, Kilner P, Gewilling M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:682–95.
8. Miura T, Hiramatsu T, Forbes JM, Mayer JE Jr. Effects of elevated coronary sinus pressure on coronary blood flow and left ventricular function: implications after the Fontan operation. *Circulation* 1995;92:298–303.
9. Marcelletti CF, Hanley FL, Mavroudis C, McElhinney DB, Abella RF, Marianeschi SM, et al. Revision of previous Fontan connections to total extracardiac cavopulmonary anastomosis: a multicenter experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:340–6.
10. Merten L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewilling M. Protein losing enteropathy after the Fontan operation: an international multi-center study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1063–73.
11. Gerber TC, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lloyd MA, Zehr KJ, Tajik AJ, et al. Left ventricular and biventricular pacing in congestive heart failure. *Mayo Clinic Proc* 2001;76:803–12.
12. Sojak V, Mazic U, Cesen M, Schrader J, Danojevic N. Cardiac Resynchronization Therapy for the Failing Fontan Patient. *Ann Thorac Surg* 2008;85:2136–8.
13. Prêtre R, Häussler A, Bettex D, Genoni M. Right-Sided Univentricular Cardiac Assistance in a Failing Fontan Circulation. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1018–20.
14. Cardarelli MG, Salim M, Love J, Simone S, Tumulty J, Conway D, et al. Berlin Heart as a Bridge to Recovery for a Failing Fontan. *Ann Thorac Surg* 2009;87:943–6.
15. Throckmorton AL, Ballman KK, Myers CD, Frankel SH, Brown JW, Rodefeld MD. Performance of a 3-Bladed Propeller Pump to Provide Cavopulmonary Assist in the Failing Fontan Circulation. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1343–7.
16. DeLeon SY, Ilbawi MN, Idriss FS, Muster AJ, Gidding SS, Berry TE, et al. Persistent low cardiac output after the Fontan operation: should takedown be considered? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:402–5.
17. Mayer JE Jr, Bridges ND, Lock JE, Hanley FL, Jonas RA, Castaneda AR. Factors associated with marked reduction in mortality for Fontan operations in patients with single ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;10:444–5.
18. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 2003;107:996–1002.
19. Sorensen GK, Ramamoorthy C, Lynn AM, French J, Stevenson JG. Hemodynamic effects of amrinone in children after Fontan surgery. *Anesth Analg* 1996;82:241–6.
20. Cesario D, Clark J, Maisel A. Beneficial effects of intermittent home administration of the inotrope/vasodilator milrinone in patients with end-stage congestive heart failure: a preliminary study. *Am Heart J* 1998;135:121–9.
21. López-Candales A, Vora T, Gibbons W, Carron C, Simmons P, Schwartz J. Symptomatic improvement in patients treated with intermittent infusion of inotropes: a double-blind placebo controlled pilot study. *J Med* 2002;33:129–46.
22. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–77.
23. Kukin ML. Beta-blockers in chronic heart failure: considerations for selecting an agent. *Mayo Clinic Proc* 2002;77:1199–206.
24. Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, Shaddy RE, Pahl E, Blume ED, et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001;138:505–11.
25. Fonarow G. B-type natriuretic peptide: spectrum of application. Nesiritide (recombinant BNP) for heart failure. *Heart Failure Rev* 2003;8:321–5.
26. Marshall J, Berkenbosch JW, Russo P, Tobias JD. Preliminary experience with nesiritide in the pediatric population. *J Intens Care Med* 2004;19:164–70.

27. Gewillig M. The Fontan circulation: late functional results. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 1994;6:56–63.
28. Vargas FJ, Mayer JE, Jonas RA, Castaneda AR. Atrioventricular valve repair or replacement in atriopulmonary anastomosis: surgical considerations. *Ann Thorac Surg* 1987;43:403–5.
29. Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JR, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD. Subaortic stenosis, the univentricular heart and banding of the pulmonary artery: an analysis of 43 patients with univentricular heart palliated by pulmonary artery banding. *Circulation* 1986;73:758–64.
30. Kreutzer J, Keane JF, Lock JE, Walsh EP, Jonas RA, Castañeda AR, et al. Conversion of modified Fontan procedure to lateral atrial tunnel cavopulmonary anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1169–76.
31. Khambadkone S, Li J, de Leval MR, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation. *Circulation* 2003;107:3204–8.
32. Lévy M, Danel C, Laval AM, Leca F, Vouhé PR, Israël-Biet D. Nitric oxide synthase expression by pulmonary arteries: a predictive marker of Fontan procedure outcome? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1083–90.
33. Rothman A, Mayer JE, Freed MD. Treatment of chronic pleural effusions after the Fontan procedure with prednisone. *Am J Cardiol* 1987;60:408–9.
34. Garson A Jr, Bink-Boelkens M, Hesslein PS, Hordof AJ, Keane JF, Neches WH, et al. Atrial flutter in the young: a collaborative study of 380 cases. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:871–8.
35. Triedman JK, Bergau DM, Saul JP, Epstein MR, Walsh EP. Efficacy of radiofrequency ablation for control of intraatrial reentrant tachycardia in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1032–8.
36. Powell AJ, Gauvreau K, Jenkins KJ, Blume ED, Mayer JE, Lock JE. Perioperative risk factors for development of protein-losing enteropathy following a Fontan procedure. *Am J Cardiol* 2001;88:1206–9.
37. Rychik J, Spray TL. Strategies to treat protein-losing enteropathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2002;5:3–11.
38. Lenz D, Hamsch J, Schneider P, Häusler HJ, Sauer U, Hess J, et al. Protein-losing enteropathy in patients with Fontan circulation: is it triggered by infection? *Crit Care* 2003;7:185–90.
39. Ringel RE, Peddy SB. Effect of high-dose spironolactone on protein-losing enteropathy in patients with Fontan palliation of complex congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003;91:1031–2.
40. Stier CT Jr, Koenig S, Lee DY, Chawla M, Frishman WH. Aldosterone and aldosterone antagonism in cardiovascular disease: focus on eplerenone (Inspra). *Heart Dis* 2003;5:102–18.
41. Therrien J, Webb GD, Gatzoulis MA. Reversal of protein losing enteropathy with prednisone in adults with modified Fontan operations: long term palliation or bridge to cardiac transplantation? *Heart* 1999;82:241–3.
42. Ghanayem NS, Berger S, Tweddell JS. Medical Management of the Failing Fontan. *Pediatr Cardiol* 2007;28:465–71.
43. Murch SH, Winyard PJD, Koletzko S, Wehner B, Cheema HA, Risdon RA, et al. Congenital enterocyte heparan sulfate deficiency with massive albumin loss, secretory diarrhea, and malnutrition. *Lancet* 1996;347:1299–301.
44. Bendayán I, Casaldaliga J, Castelló F, Miró L. Heparin therapy and reversal of protein-losing enteropathy in a case with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2000;21:267–8.
45. Donnelly JP, Rosenthal A, Castle VP, Holmes RD. Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *J Pediatr* 1997;130:474–8.
46. Chakrabarti S, Keeton BR, Salmon AP, Vettukattil JJ. Acquired combined immunodeficiency associated with protein losing enteropathy complicating Fontan operation. *Heart* 2003;89:1130–1.