

Postoperative junctional ectopic tachycardia and ivabradine overview

 Yunus Emre Sari

Department of Pediatric Cardiology, University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Arrhythmias are common complications following congenital heart disease surgeries. Postoperative junctional ectopic tachycardia (PJET) is the most frequently encountered arrhythmia after pediatric congenital heart surgery. While it is generally self-limiting, it frequently leads to hemodynamic instability and reduced cardiac output. Amiodarone, the most commonly used antiarrhythmic for its treatment, carries significant risks of hemodynamic and proarrhythmic side effects. Ivabradine targets the I_f ion current, which is present in high concentrations in the sinoatrial (SA) node. The I_f current is crucial for initiating and sustaining slow diastolic depolarization due to its unique characteristics and its role in facilitating sodium influx into cells. Ivabradine selectively inhibits the I_f current in a dose-dependent manner. This property has facilitated the inclusion of ivabradine in clinical trials. Initially, it was successfully employed in a case of congenital JET resistant to other traditional therapies. Subsequently, its efficacy in infants with PJET has been demonstrated through case reports. This review assesses literature on PJET and ivabradine, focusing on the use of ivabradine during PJET episodes.

Keywords: Amiodarone; arrhythmia; ivabradine; JET; PJET; tachycardia.

Cite this article as: Sari YE. Postoperative junctional ectopic tachycardia and ivabradine overview. Jour Umraniye Pediatr 2023;3(3):131–137.

ORCID ID

Y.E.S.: 0000-0002-2414-4610

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Received (Başvuru): 06.01.2024 **Accepted (Kabul):** 22.01.2024 **Online (Online yayınlanma):** 05.02.2024

Correspondence (İletişim): Dr. Yunus Emre Sari. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Phone (Tel): +90 216 632 18 18 - 4782 **e-mail (e-posta):** dr.yesari@gmail.com

© Copyright 2023 by İstanbul Provincial Directorate of Health - Available online at www.umraniyepediatri.com

Postoperatif junctional ektopik taşikardi ve ivabradine genel bakış

ÖZET

Aritmiler, konjenital kalp hastalığı ameliyatlarından sonra sık görülen komplikasyonlardır. Postoperatif junctional ektopik taşikardi (PJET), çocuklarda konjenital kalp cerrahisi sonrası en sık görülen aritmilerdendir. Genellikle kendi kendini sınırlar; ancak sıklıkla hemodinamik dengesizliğe ve düşük kalp debisine neden olur. Tedavisinde en yaygın kullanılan antiaritmik ilaç olan amiodaron, önemli hemodinamik ve proaritmik yan etkileri ile bilinir. İvabradin, sinoatriyal (SA) düğümde yüksek seviyelerde bulunan I^f iyon akımı üzerinde etki eder. I^f akımı, kendine özgü özellikleri ve hücre içine sodyum akımını sağlamasıyla, yavaş diyastolik depolarizasyonda ve devamında ana rol oynar. İvabradin, I^f akımını doza bağımlı bir şekilde seçici olarak inhibe eder. Bu özelliği, ivabradini klinik çalışmalarda kullanılabilir kılmıştır. Bu özellik sayesinde, ilk olarak diğer klasik tedavilere dirençli konjenital JET vakasında başarıyla kullanılmıştır. Daha sonrasında vaka raporları aracılığıyla PJET'li infantlarda etkinliği gösterilmiştir. Bu derlemede, literatür bilgileri PJET ve ivabradin hakkında genel bilgiler ile PJET sırasında ivabradin kullanımı hakkında gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Amiodaron; aritmi; ivabradin; JET; PJET; taşikardi.

GİRİŞ

Junctional ektopik taşikardi (JET), doğumda ortaya çıkan primer idiyopatik bir aritmi veya konjenital kalp hastalığının cerrahi olarak düzeltilmesini takiben ortaya çıkan sekonder postoperatif (PJET) bir aritmi olabilir. Konjenital JET, PJET'ten daha az görülür. Konjenital JET kardiyomyopati, kalp yetmezliği ve ventriküler fibrilasyon gibi hayatı tehdit eden kardiyovasküler komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Bu sebeple yüksek mortalite ile ilişkilidir. Aksine, PJET genellikle daha az karmaşık bir klinik seyir izler ve geçici bir aritmidir (1).

Aritmiler konjenital kalp hastalığı ameliyatlarından sonra sık görülen komplikasyonlardır (2). PJET ise çocuklarda konjenital kalp cerrahisi sonrasında en sık görülen aritmidir (3). Genellikle kendi kendini sınırlamasına rağmen, sıklıkla hemodinamik dengesizlik ve düşük kalp debisi ile sonuçlanabilir (4).

PJET'in altında yatan elektrofizyolojik mekanizma atriyoventriküler (AV) düğüm/His demetinin artmış otomatikliği ile ilgilidir. PJET'in mekanik travma, gerilme, iskemi, reperfüzyon hasarı ve dolaşımdaki katekolaminlerin artışının bir kombinasyonu ile tetiklendiği düşünülmektedir (5). Son hayvan çalışmaları, funny akım kanallarının (I^f kanalı) kavşak taşikardisinin kökeninde kilit bir rol oynadığını belgelemiştir (6).

PJET insidansının çeşitli kardiyak cerrahi ünitelerinde %0,01 gibi düşük bir orandan %10,2 gibi yüksek bir orana kadar değiştiği bildirilmiştir (7). PJET ile kalp cerrahisini takip eden ilk 72 saatte en sık karşılaşıldığı bildirilmektedir (8). PJET, daha yaygın olan re-entran taşiaritmilerin aksine adenozeine yanıt vermemesi ve geleneksel antiaritmik tedaviye zayıf yanıt vermesi ile karakterizedir (9). PJET tipik olarak kendi kendini sınırlayan bir seyir izler ve bu durum ritmin sinüse çevrilme zorunluluğunu ortadan kaldırarak hız kontrolünün hemodinamik olarak daha önemli olduğunu gösterir. Hız kontrolü, hemodinamiye katkı sağlama ve pacing yolu ile AV senkronizasyonu sağlaması nedeni ile PJET tedavisinde ilk basamak olmuştur (10).

PJET tedavisinde en yaygın kullanılan anti-aritmik ajan olan amiodaron önemli hemodinamik ve pro-aritmik yan etki potansiyeline sahiptir (11). İntravenöz amiodaron, miyokardiyal depres-

yonu atfedilen hipotansiyon ve yardımcı çözücü polisorbata 80'in neden olduğu vazodilatasyon dahil olmak üzere önemli yan etkilerle ilişkilidir (12, 13).

Son zamanlarda, deksmedetomidinin JET'in tedavisinde ve önlenmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir (14). Deksmetomidin kullanımında akut fazda bildirilen en yaygın istenmeyen etki bradikardidir. Geçici epikardiyal pacing telleri olan post-operatif bir hastada, bu durum atriyal pacing ile kolayca yönetilebilir (7).

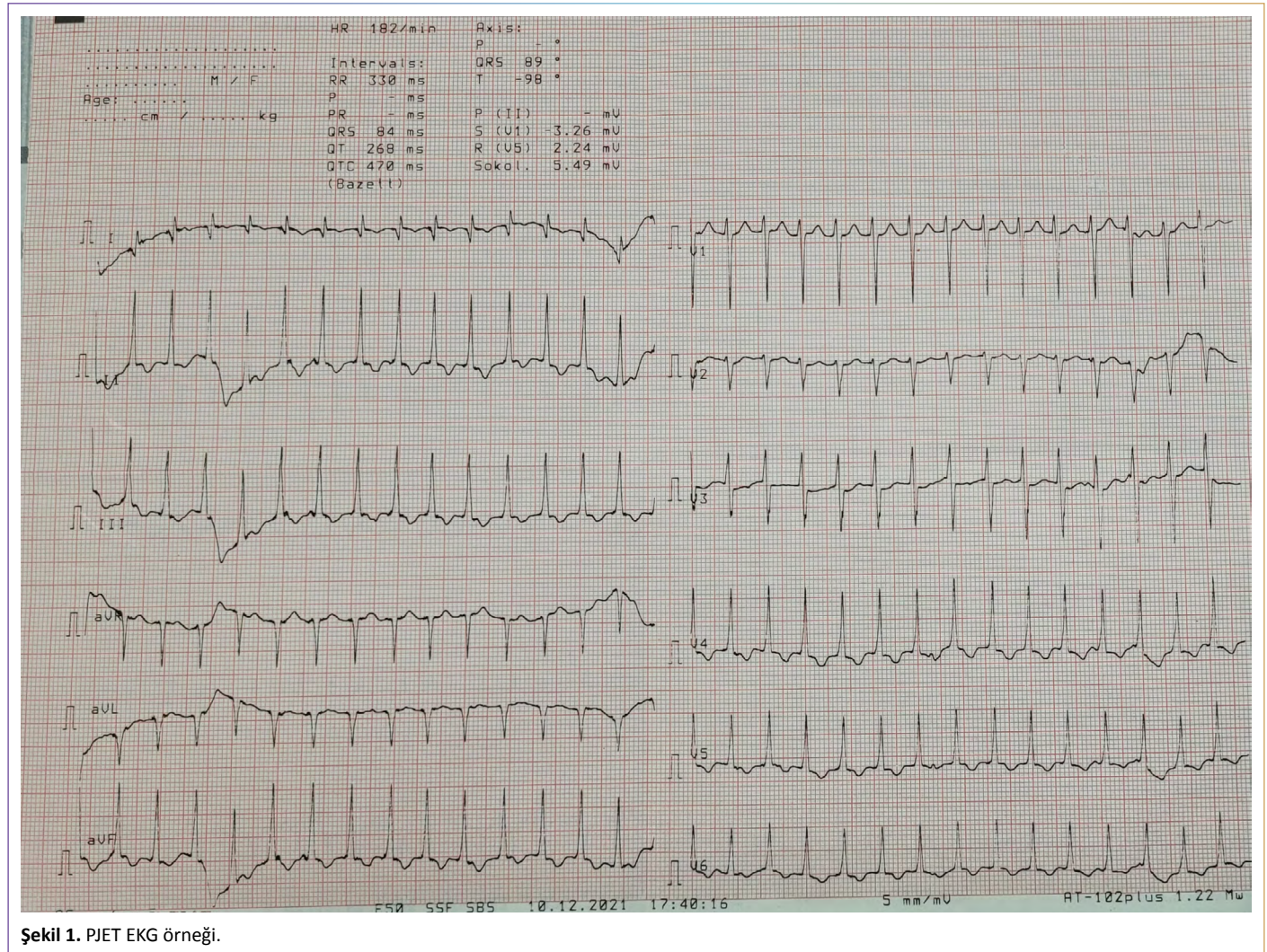
KALBİN İLETİ SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ

Kalp SA nod, AV nod, His demeti ve Purkinje ağı gibi özelleşmiş hücre gruplarında spontan uyarı çıkarabilme yeteneği bulunmaktadır. Bu hücreler aksiyon potansiyeli tamamlandıktan sonra hiperpolarize durumdaki hücreleri yavaş diyastolik depolarizasyon aracılığıyla eşik değere yaklaştırırlar. Yavaş diyastolik depolarizasyonun meydana gelmesinde birkaç iyon kanalı rol oynamaktadır. Bu kanallarda başlıca rol oynayan akımlar I^f akımı ve kalsiyum akımıdır (15). I^f akımı kendine has özellikleriyle ve hücre içine sodyum akımını sağlamasıyla bu aktivitenin oluşması ve devamında başlıca rolü oynar (16, 17). Dört farklı türü bulunan I^f akımından sorumlu iyon kanalı HCN (hiperpolarizasyon-aktive, siklik nükleotid kapılı) kanalı olarak bilinir ve SA nod üzerinde dominant olan türü HCN4 kanalıdır (18).

İVABRADİN'İN GENEL ÖZELLİKLERİ

İvabradin, moleküler ağırlığı 505.0 g/mol olan C₂₇H₃₇CIN₂O₅ formülüne sahip bir moleküldür (19). İlk olarak 2005 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından anti-anjinal bir ilaç olarak ve daha sonra 2012 yılında kalp yetmezliği ilacı olarak tanıtılmıştır (20). İvabradin, Nisan 2015'te Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından stabil anjina ve sistolik kalp yetmezliği (KY) tedavisi için onaylanmış yeni bir anti-aritmik ilaçtır (21).

İvabradin, SA nodda yüksek düzeyde bulunan I^f (f "komik/funny" anlamına gelir, keşfedildiği sırada bilinen diğer mevcut kanallarla karşılaştırıldığında olağandışı özelliklere sahip olduğu için bu şekilde adlandırılmıştır) iyon akımı üzerinde etki eder.



Şekil 1. PJET EKG örneği.

I^f, hiperpolarizasyonla aktive edilen ve otonom sinir sistemi tarafından modüle edilen karışık bir Na⁺-K⁺ içe doğru akım kanalıdır. SA düğümdeki kalp pili aktivitesini düzenleyen en önemli iyonik akımlardan biridir. İvabradin, I^f akımını doza bağlı bir şekilde selektif olarak inhibe eder. Bu kanalın bloke edilmesi SA nod aktivitesini azaltır, kalp atış hızını seçici olarak yavaşlatır ve kanın miyokarda akması için daha fazla zaman tanır (22).

İVABRADİNİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Sistemik maruziyetteki değişkenliği azaltmak için ivabradinin yiyeceklerle birlikte alınması önerilir. Yiyeceklerle birlikte uygulanması emilimi 1 saat yavaşlatır ancak sistemik emilimi %20-30 artırır. İvabradinin oral biyoyararlanımı yaklaşık %40'tır. İlacın %70'i plazma proteinlerine bağlanır. İvabradin, bağırsakta ve karaciğerde sitokrom P450 3A4 enzimi tarafından oksidasyon yoluyla büyük ölçüde metabolize edilir. Aktif metaboliti olan N-desmetilenmiş türevi de CYP 3A4 tarafından metabolize edilir. İvabradinin CYP 3A4'e afinitesi düşüktür, bu da diğer ilaçların metabolizmasını etkileme olasılığını ortadan kaldırır; ancak CYP 3A4'ün güçlü inhibitörleri veya indükleyicileri ivabradinin plaz-

ma konsantrasyonunu ve farmakodinamik etkilerini etkileyebilir ve birlikte uygulanmamalıdır (23). Amiodaron orta derecede bir CYP3A4 inhibitörü olup ivabradinin serum konsantrasyonunu artırmaktadır (24). Ayrıca azol antifungalleri (ketokonazol gibi), makrolid antibiyotikler, nefazodon ve antiretroviral ilaçlar nefinavir ve ritonavir dahil olmak üzere güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanılmamalıdır (22). Metabolitler dışı ve idrarla eşit oranda atılır. Yarılanma ömrü 2 saattir. Yaklaşık %4'ü idrarla değişmeden atılır (23).

İVABRADİNİN FARMAKODİNAMİK VE YAN ETKİLERİ

İvabradinin I^f akım blokajıyla kalp hızını izole olarak düşürmesi onun klinik çalışmalarda yer bulmasını kolaylaştırmıştır. İvabradinin bu potansiyel yeni endikasyonu ilk olarak Al-Ghamdi tarafından refrakter konjenital JET'li 2 yaşındaki bir çocukta bildirilmiştir (25). Ameliyat sonrası dönemde JET'in altında yatan mekanizmanın konjenital forma benzer olması muhtemeldir ve ivabradin'in yakın zamanda ameliyat sonrası inatçı JET'i olan bebeklerde başarılı olduğu bildirilmiştir (26).

Erişkin çalışmalarında ivabradin kullanımı bradikardi, atriyal fibrilasyon, QT uzaması ve fosfen riskinde anlamlı artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden istirahat kalp atım hızı 70/dk üzerinde olan semptomatik kalp yetersizlikli hastalarda kullanımı önerilmektedir (27).

Ivabradinin hasta sinüs sendromunda ve kalsiyum kanal blokleri (verapamil ya da diltizem gibi) ile birlikte kullanımı kontrendikedir (22). Genel olarak, ivabradin alan hastaların %14,5'i ışık fenomeni yaşamaktadır (hastalar tarafından, tam olarak korunan bir görme alanında artan parlaklık hissi olarak tanımlanmaktadır). Bunun nedeni muhtemelen kardiyak I²'ye çok benzeyen retinadaki I^h iyon kanallarının tıkanmasıdır. Bu semptomlar hafif, geçici ve tamamen geri dönüşümlüdür. Klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inin, ilaca başladıktan ortalama 40 gün sonra ortaya çıkan bu hisler nedeniyle ilacı bırakmak zorunda kaldığı görülmüştür (22). Büyük bir klinik çalışmada, 7,5 ve 10 mg dozda ivabradin alan hastaların sırasıyla %2 ve %5'inde bradikardi meydana gelmiş; %2,6–4,8'inde baş ağrısı bildirilmiştir. Diğer yaygın advers ilaç reaksiyonları (hastaların %1–10'u) birinci derece AV blok, ventriküler ekstrasistoller, baş dönmesi ve/veya bulanık görmedir (22).

POSTOPERATİF ARİTMİ TANISI VE YÖNETİMLERİ

Postoperatif dönemde hastaların takibinde monitörizasyonun önemi iyi bilinmektedir. Elektrokardiyografik (EKG) monitörizasyondan dakika kalp atımı ve ritim bilgisi elde edilebilirken, aritminin hemodinamik önemi invaziv/non-invaziv arteriyel basınç, nabız oksimetresi, near-infrared spektroskopisi ve santral venöz basınç parametrelerinden değerlendirilmektedir.

Aritmi şüphesi olan tüm hastalara tanı amaçlı 12 kanallı EKG çekilmesi idealdir. Sternumun açık olması, geniş pansuman alanları ve dren yerlerinden ötürü 12 kanallı EKG her zaman mümkün olmayabilir. Gerektiğinde sadece ekstremitelerden çekilebilir. Çekilen EKG'de ritim değerlendirildiğinde tanı net konulamıyorsa vakalara atriyal EKG çekimi yapılmalıdır. Atriyal EKG çekimi, hastalara ameliyat esnasında geçici epikardiyal pacing telleri konulduysa mümkün olmaktadır. Kardiyak cerrahi merkezlerinin hemen hemen hepsinde, cerrahi yapılan tüm hastalara ameliyat esnasında atriyal ve ventriküler 2 adet geçici epikardiyal pacing telleri yerleştirilmektedir.

PJET, ventriküloatriyal (VA) disosiasyonla ya da 1:1 ileti ile karşılıklı çıkabilir. Genel olarak infant ve bebeklerde 1:1 ileti daha sık görülmektedir. PJET'te operasyon esnasında dal bloğu gelişmediyse, bazal QRS ile aynı QRS morfolojisi beklenmelidir. Genelde hastalar üniteye geldiklerinde sinüs ritminde olmaktadır. Hastalar üniteye geldiklerinde sinüs ritminde çekilen EKG'deki QRS morfolojisi bazal QRS morfolojisi olarak kabul edilebilir. PJET hızı değişken olmakla beraber 170/dk üzeri hemodinamik anlamlı kabul edilip tedavi açısından daha önem göstermektedir (Şekil 1).

VA disosiasyonunu daha belirgin gösterebilmek için p dalgalarını göstermede daha üstün olan Lewis lead EKG çekiminden yararlanılabilir. VA disosiasyonun olmadığı 1:1 iletili hastalarda atriyal EKG çekimi sırasında adenozin uygulamak tanı için yararlı olacaktır. Adenozin uygulaması sırasında hastaların kardi-

yak rezervlerinin primer patoloji ve taşiaritmi nedeniyle düşük olduğu akılda tutulmalıdır. PJET, otomatisite taşikardisi olduğu için elektriksel kardiyoversiyona, overdrive pacing ile ritim döndürmeye ve adenozine dirençlidir.

Holter EKG, hastaların tedavisi ve yönetiminde iyi bir kayıt aracıdır.

Genel olarak merkezler tarafından PJET yönetiminde ünitelere özel algoritmalar oluşturulmuştur. Genel olarak PJET tanısı konulduğunda öncelikle hastanın metabolik durumu, elektrolit imbalansı, kardiyak kontraktibilitesi ve volüm durumu kontrol edilip düzeltilmelidir. Hastada vücut ya da baş soğutma, parasetamol ile ateş ve ağrı kontrolü sağlanırken, kontrendikasyon bulunmayan tüm hastalara deksmedetomidin infüzyonu açılması yararlıdır. Tüm çalışmalarda inotropik ilaçların dozlarının azaltılması önerilmektedir. Hemodinamik stabilite korunamıyorsa hastaların hepsine hız kontrolü açısından overdrive pacing yapılabilir. Overdrive pacing'in yapılamadığı ya da hız kontrol yanıtı alınamayan hastalara anti-aritmik tedaviler verilmektedir. Medikal anti-aritmik tedavilere dirençli hastalarda ECMO'ya gereksinim doğabileceği göz önünde tutulmalıdır.

PJET'in postoperatif AV tam bloğu maskeleyebileceği iyi bilinmektedir. Yavaş hızda olan ve hemodinamik önemsiz PJET'lerde taşikardi sonlanana kadar hastaların geçici epikardiyal pacing tellerinin çekilmemesi önerilmektedir.

EPİDEMİYOLOJİK AÇIDAN PJET

PJET, konjenital kalp cerrahisi sonrasında en sık görülen ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olan taşikardiler arasındadır (10). PJET insidansının kalp cerrahisini takip eden ilk 72 saatte en yüksek olduğu bildirilmektedir (8). Yapılan bir çalışmada JET tanısı alan 38 hastanın 34'ünün postoperatif ilk 24 saatte, üçünün ilk 48 saatte, birinin ise ilk 72 saatte tespit edildiği görülmüştür (28).

Yapılan çalışmalarda altı aydan küçük olmak, KPB süresi ve aortik klemp süresinin uzaması, miyokardiyal iskemi/yaralanma, yüksek inotrop gereksinimi, asidoz, elektrolit bozukluğu (hipomagnezemi, hipokalemi veya hipokalsemi), hipovolemi, yüksek Aristotole skorları PJET insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur (8, 9, 28–31).

PJET'in en sık görüldüğü ameliyatlar olarak özellikle Tetraloji of Fallot (TOF), Atriyalventriküler septal defekt (AVSD) ve Ventriküler septal defekt (VSD) onarımı dahil olmak üzere kalbin merkezini ilgilendiren ameliyatlar gösterilmiştir. Ancak PJET, operasyon yerinin AV noddan uzak olduğu arteriyel switch ve aortik ark ameliyatları gibi operasyonlar sonrasında da rapor edilmiştir (9, 28, 30–32).

MEDİKAL TEDAVİ AÇISINDAN PJET

Amiodaron, %45 ile %86,6 arasında bildirilen sinüs ritmi dönüşüm oranları ile PJET tedavisinde en çok tercih edilen ilaç olmuştur (33–35). Saul ve ark. (36), PJET'li 22 çocukta yüksek doz amiodaron rejimi kullanımıyla %83,3 gibi yüksek bir sinüs ritmine dönüş oranı bildirmişlerdir. Son zamanlarda, deksmedetomidinin PJET'in tedavisinin yanı sıra önlenmesinde de yararlı olduğu bildirilmiştir (14).

İvabradinin etkinliği, kardiyak pacemaker funny (I^f) akımını inhibe etme ve böylece bu aritminin ana mekanizmalarından biri olan otomatikliği azaltma üzerindeki etkisinden kaynaklandığı varsayılmaktadır (37). İvabradinin bu yeni endikasyonu ilk olarak Al-Ghamdi tarafından refrakter konjenital JET'li 2 yaşındaki bir çocukta bildirilmiştir (25). Dilate kardiyomyopati çocuklarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, ivabradinin pediatrik popülasyonda iyi tolere edildiğini göstermiştir (38). Kumar ve ark. (26) ivabradin ile başarıyla tedavi edilen iki PJET vakasını bildirmişlerdir. İlk olarak 8 aylık bir bebekte Fallot tetralojisinin cerrahi onarımı sonrasında gelişen PJET vakasında, hastada amiodaron ve esmolol tedavisi ile hız ve ritim kontrolü sağlanamayıp daha sonra 0,1 mg/kg/gün dozunda ivabradin verilmesi ile hız kontrolü sağlanmıştır. İkinci olarak, 7 aylık bir çocukta ventriküler septal defektin cerrahi olarak düzeltilmesini takiben benzer sonuç bildirilmiştir. Ergül ve ark. (39) dirençli kardiyomyopati ve sol ventrikül fonksiyonunda bozulma olan üç konjenital JET vakasında yardımcı ilaç olarak ivabradinin kullanılmasını önermişlerdir. Bu 3 hastada da kalp fonksiyonlarında iyileşme sağlanmış ve ivabradin 0,1 ila 0,2 mg/kg/gün dozunda kullanılmış, hiçbir yan etki görülmemiştir. Krishna ve ark. (7) açık kalp ameliyatı sonrası PJET'li sekiz hastadan oluşan bir kohortta ivabradine yeterli yanıt alındığını bildirmişlerdir. Genel olarak, tüm hastalarda tedavinin başlamasından sonraki 160 dakika içinde hız kontrolüyle ivabradine ilk yanıt elde edilmiştir. PJET'in tamamen düzelmesi ve sinüs ritmine geri dönülmesi için 3–16 saatlik daha uzun bir süre gerektiği belirtilmiştir. Kumar ve ark. (40) 1 yıl boyunca kalp cerrahisi için başvuran konjenital kalp hastalığı hastalarının çizelgelerini retrospektif olarak inceledikleri çalışmada, 480 hastadan 20'sinde PJET görülmüş, bunların beşinde ivabradin ve amiodaron ile tedavi edilebilen PJET saptanmıştır. Romeo ve ark. (41) medikal tedaviye ve kardiyoversiyona dirençli uygunsuz sinüs taşikardisi ve sekonder kardiyomyopatisi olan 16 yaşında bir erkek olguda ivabradin ile sinüs ritmine dönüş ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında düzelme sağlamışlardır. İvabradinin dilate kardiyomyopati ve semptomatik kalp yetmezliği olan çocukların klinik durumunu iyileştirmedeki etkinliği, tek bir randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma ile değerlendirilmiş; ivabradin grubunda sol ventrikül sistolik fonksiyonunda anlamlı iyileşme tespit edilmiştir (38).

Literatürde genellikle konjenital JET ve PJET vakalarının yönetiminde kullanılan ivabradin dozu 0,05 mg/kg/gün ile 0,4 mg/kg/gün arasındadır (32, 39, 42, 43). Bonnet ve ark. (38) ise kardiyomyopati çocuklarda 0,6 mg/kg/gün'e kadar daha yüksek dozlar ivabradine kullanmışlardır.

Yapılan bir çalışmada ivabradin kullanımında en erken etki başlangıcı ilacın verilmesinden 50 dakika sonra olmuştur ve bu 50 ile 300 dakika arasında değişmiştir. Yine bu çalışmada ivabradine ilk yanıt tüm hastalarda kalp hızının <140/dk'ya düşmesi olmuştur. Bu, kardiyak outputun optimizasyonunu sağlamak için 140/dk'da atriyal pacing yapılmasına izin vermiştir (7). Başka bir çalışmada 48 denek arasında ivabradin alanların %57'si 2 dozdan sonra ve %22'si tek dozdan sonra sinüs ritmine dönmüştür, hız kontrolüne kadar geçen medyan sürenin 8 saat olduğu görülmüştür (32).

Yapılan çalışmalarda kısa süreli ivabradin tedavisi sırasında hiçbir majör advers olay bildirilmemiştir. Akut fazda bildirilen en yaygın advers olay bradikardidir (7, 32, 43). Geçici epikardiyal pacing telleri olan post-operatif bir hastada, bu durum atriyal pacing ile kolayca yönetilebilir.

Arvind ve ark. (32) tarafından yapılan PJET tedavisinde amiodaron ve ivabradini karşılaştıran ilk randomize kontrollü çalışmada, ivabradinin PJET'i sinüs ritmine dönüştürmede amiodaron'dan daha düşük olmadığı ve sinüs ritmine dönüşüm için geçen sürenin her iki tedavi grubunda benzer olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, amiodaron alan hastaların %93,5'i, ivabradin alan hastaların %95,8'inde sinüs ritmine dönüş sağlanmıştır. Sinüs ritmine dönüş süresi amiodaron grubunda ortanca 21,5 saat (17–30,2), ivabradin grubunda ise 22 saat (13,4–38,5) olarak hesaplanmıştır. Hız kontrolünü sağlamak için geçen ortanca süre amiodaron grubunda 7,0 saat (5,5–9,5) ve ivabradin grubunda 8,0 saat (5,8–10,8) olduğu görülmüştür. Aritmi başlangıcında, ventriküler hız kontrolü sağlandığında ve normal sinüs ritmine geri döndüğünde ortanca vazoaaktif inotropik skorlar açısından amiodaron ve ivabradin arasında fark saptanmamıştır. Sinüs ritmine dönüşüm için gereken ivabradin dozlarının ortanca sayısı 2 (1–11) bulunmuş; tekrar taşiaritmi nüksü hastaların %13,7'sinde gözlenmiş; ivabradin grubunda 6 nüks var iken amiodaron grubunda 1 nüks görülmüştür. Çalışmada, amiodaron grubunda hız kontrolü daha erken olmuş; bu, kısmen parenteral uygulamasına ve oral ivabradine kıyasla daha iyi biyoyararlanıma sahip olmasına bağlanmıştır. Kardiyopulmoner baypas sonrası durumda emilimin değiştiğine dair endişeler olsa da, çalışma oral olarak uygulanan ivabradinin ameliyat sonrası dönemde intravenöz amiodaron kadar etkili olduğunu göstermiştir.

Ülkemizde yapılan Öztürk ve ark.'nın (28) çalışmasında, PJET'li hastalarının %66'sında medikal tedavi gerektiği gösterilmiş. PJET'ten iyileşen hastaların tamamında ameliyat sonrası ilk sekiz günde iyileşme görülmüştür.

SONUÇ

Yapılan çalışmaların ana kısıtlılıkları, sınırlı sayıda hastadaki klinik deneyimler ve genellikle tek merkezli tasarımların olmasıdır. Ayrıca, PJET'in mortalite ve morbidite üzerine etkileri net olarak araştırılamamıştır. PJET ve ivabradin tedavisi konusunda kesin sonuçlara varmak için daha büyük ölçekli, uzun vadeli ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çocuklarda konjenital kalp cerrahisi sonrası erken postoperatif dönemde kardiyak aritmiler sık görülen bir sorundur. Aritminin tanısı ve sıklığı, cerrahi işlemlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. PJET, en sık görülen aritmi tipidir. Standart protokollerin yanı sıra, postoperatif aritmi olan hastaların yönetimi ve tedavisi de bireyselleştirilmelidir.

Son çalışmalarda, ivabradinin özellikle postoperatif kardiyak rezervi düşük olan PJET'li hastalarda, yan etkisi yüksek olan amiodaron'dan önce anti-aritmik tedavi olarak etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, ivabradinin PJET tedavisinde potansiyel bir seçenek olarak daha fazla dikkate alınması gerektiğini işaret etmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Yazma Yardımı için Yapay Zeka Kullanımı: Beyan edilmedi.

Mali Destek: Yazar bu çalışma için mali destek almadığını beyan etmiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

Use of AI for Writing Assistance: Not declared.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Walsh EP, Saul JP, Sholler GF, Triedman JK, Jonas RA, Mayer JE, et al. Evaluation of a staged treatment protocol for rapid automatic junctional tachycardia after operation for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1046–53.
- Rekawek J, Kansy A, Miszczak-Knecht M, Manowska M, Bieganowska K, Brzezinska-Paszke M, et al. Risk factors for cardiac arrhythmias in children with congenital heart disease after surgical intervention in the early postoperative period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:900–4.
- Tharakan JA, Sukulal K. Post cardiac surgery junctional ectopic tachycardia: A 'Hit and Run' tachyarrhythmia as yet unchecked. *Ann Pediatr Cardiol* 2014;7:25–8.
- Entenmann A, Michel M, Herberg U, Haas N, Kumpf M, Gass M, et al. Management of postoperative junctional ectopic tachycardia in pediatric patients: A survey of 30 centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Eur J Pediatr* 2017;176:1217–26.
- Moak JP, Arias P, Kaltman JR, Cheng Y, McCarter R, Hanumanthaiah S, et al. Postoperative junctional ectopic tachycardia: Risk factors for occurrence in the modern surgical era. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:1156–68.
- Dobrzynski H, Nikolski VP, Sambelashvili AT, Greener ID, Yamamoto M, Boyett MR, et al. Site of origin and molecular substrate of atrioventricular junctional rhythm in the rabbit heart. *Circ Res* 2003;93:1102–10.
- Krishna MR, Kunde MF, Kumar RK, Balaji S. Ivabradine in Post-operative Junctional Ectopic Tachycardia (JET): Breaking new ground. *Pediatr Cardiol* 2019;40:1284–8.
- Batra AS, Chun DS, Johnson TR, Maldonado EM, Kashyap BA, Maiers J, et al. A prospective analysis of the incidence and risk factors associated with junctional ectopic tachycardia following surgery for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2006;27:51–5.
- Kylat RI, Samson RA. Junctional ectopic tachycardia in infants and children. *J Arrhythm* 2019;36:59–66.
- Janson CM, Clancy CE. Ivabradine for postoperative JET: Clear for take-off? *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:1061–3.
- Maghrabi K, Uzun O, Kirsh JA, Balaji S, Von Bergen NH, Sanatani S. Cardiovascular collapse with intravenous amiodarone in children: A multi-center retrospective cohort study. *Pediatr Cardiol* 2019;40:925–33.
- Platou ES, Refsum H. Acute electrophysiologic and blood pressure effects of amiodarone and its solvent in the dog. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986;58:163–8.
- Cushing DJ, Cooper WD, Gralinski MR, Lipicky RJ. The hypotensive effect of intravenous amiodarone is sustained throughout the maintenance infusion period. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:358–61.
- El Amrousy DM, Elshmaa NS, El-Kashlan M, Hassan S, Elsanosy M, Hablas N, et al. Efficacy of prophylactic dexmedetomidine in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004780.
- Kahraman F. Atrial taşiaritmilerde ivabradin tedavisinin yeri. In: Erol MK, Aytekin V, Değertekin MM, Kıрма C, Özgül S, ve ark. editors. *Kardiyolojide Gri Alanlar*. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. s.347–9.
- DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu Rev Physiol* 1993;55:455–72.
- Accili EA, Proenza C, Baruscotti M, DiFrancesco D. From funny current to HCN channels: 20 years of excitation. *News Physiol Sci* 2002;17:32–7.
- DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: A new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004;64:1757–65.
- National Library of Medicine. Ivabradine Hydrochloride. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3045381>. Accessed Feb 2, 2024.
- Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkipati SR. The clinical use of Ivabradine. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1777–84.
- Fala L. Corlanor (Ivabradine), First HCN channel blocker, FDA approved for the treatment of patients with heart failure. *Am Health Drug Benefits* 2016;9:56–9.
- Wikipedia. Ivabradine. Available at: <https://en.wikipedia.org/wiki/Ivabradine>. Accessed Feb 2, 2024.
- Drugbank Online. Ivabradine. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09083>. Accessed Feb 2, 2024.
- Busti AJ, Herrington JD, Daves BJ, McKeever GC. What is the process to determine if medications are to be classified as weak, moderate or strong inhibitors of CYP3A4? *PW Drug Interact News* 2009;1:1–3.
- Al-Ghamdi S, Al-Fayyadh MI, Hamilton RM. Potential new indication for ivabradine: Treatment of a patient with congenital junctional ectopic tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:822–4.
- Kumar V, Kumar G, Joshi S, Sharma V. Ivabradine for junctional ectopic tachycardia in post congenital heart surgery. *Indian Heart J* 2017;69:666–7.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M; SIGNIFY Investigators, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091–9.
- Öztürk E, Kafalı HC, Tanıdır İC, Tunca Şahin G, Onan İS, Haydin S, et al. Early postoperative arrhythmias in patients undergoing congenital heart surgery. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg* 2021;29:27–35.
- Mildh L, Hiippala A, Rautiainen P, Pettilä V, Sairanen H, Happonen JM. Junctional ectopic tachycardia after surgery for congenital heart disease: Incidence, risk factors and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:75–80.
- Makhoul M, Oster M, Fischbach P, Das S, Deshpande S. Junctional ectopic tachycardia after congenital heart surgery in the current surgical era. *Pediatr Cardiol* 2013;34:370–4.
- Cools E, Missant C. Junctional ectopic tachycardia after congenital heart surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 2014;65:1–8.
- Arvind B, Kothari SS, Juneja R, Saxena A, Ramakrishnan S, Gupta SK, et al. Ivabradine versus amiodarone in the management of postoperative junctional ectopic tachycardia: A randomized, open-label, noninferiority study. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:1052–60.

33. Haas NA, Plumpton K, Justo R, Jalali H, Pohlner P. Postoperative junctional ectopic tachycardia (JET). *Z Kardiol* 2004;93:371–80.
34. Kovacikova L, Hakacova N, Dobos D, Skrak P, Zahorec M. Amiodarone as a first-line therapy for postoperative junctional ectopic tachycardia. *Ann Thorac Surg* 2009;88:616–22.
35. Plumpton K, Justo R, Haas N. Amiodarone for post-operative junctional ectopic tachycardia. *Cardiol Young* 2005;15:13–8.
36. Saul JP, Scott WA, Brown S, Marantz P, Acevedo V, Etheridge SP, et al. Intravenous amiodarone for incessant tachyarrhythmias in children: A randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial. *Circulation* 2005;112:3470–7.
37. Janson CM, Tan RB, Iyer VR, Vogel RL, Vetter VL, Shah MJ. Ivabradine for treatment of tachyarrhythmias in children and young adults. *HeartRhythm Case Rep* 2019;5:333–7.
38. Bonnet D, Berger F, Jokinen E, Kantor PF, Daubeney PEF. Ivabradine in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1262–72.
39. Ergul Y, Ozturk E, Ozgur S, Ozyurt A, Cilsal E, Guzeltas A. Ivabradine is an effective antiarrhythmic therapy for congenital junctional ectopic tachycardia-induced cardiomyopathy during infancy: Case studies. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41:1372–7.
40. Kumar V, Kumar G, Tiwari N, Joshi S, Sharma V, Ramamurthy R. Ivabradine as an adjunct for refractory junctional ectopic tachycardia following pediatric cardiac surgery: A preliminary study. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2019;10:709–14.
41. Romeo E, Grimaldi N, Sarubbi B, D'Alto M, Santarpia G, Scognamiglio G, et al. A pediatric case of cardiomyopathy induced by inappropriate sinus tachycardia: Efficacy of ivabradine. *Pediatr Cardiol* 2011;32:842–5.
42. Dieks JK, Klehs S, Müller MJ, Paul T, Krause U. Adjunctive ivabradine in combination with amiodarone: A novel therapy for pediatric congenital junctional ectopic tachycardia. *Heart Rhythm* 2016;13:1297–302.
43. Younis NK, Abi-Saleh B, Al Amin F, El Sedawi O, Tayeh C, Bitar F, et al. Ivabradine: A potential therapeutic for children with refractory SVT. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:660855.