



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı**

**BRONŞEKTAZİ TANILI HASTALARDA
KARDİYAK DOKU DOPPLER İNCELEMESİNİN,
EFOR KAPASİTESİNİN VE ENDOTELİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Özlem TURAN

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı

**BRONŞEKTAZİ TANILI HASTALARDA
KARDİYAK DOKU DOPPLER İNCELEMESİNİN,
EFOR KAPASİTESİNİN VE ENDOTELİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Özlem TURAN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Gayaz AKÇURİN

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŐEKKÖR

Tezimin gerçekleőmesindeki katkılarından dolayı ocuk Allerji İmmünoloji-Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'ndan Prof.Dr. Ayően BİNGÖL'e, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. Sebahat ÖZDEM'e,

Sevgili hocalarım Prof.Dr. Halil ERTUĞ, Prof.Dr. Fırat KARDELEN'e, tez danışmanım Prof.Dr. Gayaz AKÇURİN'e,

Desteği için sevgili eőime teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bronşektazi	3
2.1.1. Kistik fibrozis dışı bronşektazi	4
2.1.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.1.2. Etiyoloji	5
2.1.1.3. Patogenez	7
2.1.1.4. Tanı	8
2.1.1.5. Tedavi	10
2.1.2. Kistik fibrozis	10
2.1.2.1. Epidemiyoloji	11
2.1.2.2. Genetik	11
2.1.2.3. Solunum sistemi patogenezi	11
2.1.2.4. Klinik bulgular	12
2.1.2.5. Tanı	13
2.1.2.6. Tedavi	14
2.2. Endotelin	14
2.2.1. Endotelin sentezi	16
2.2.2. Endotelinlerin hücrel etki mekanizmaları	17
2.2.3. Endotelin reseptörleri	17
2.2.4. Endotelinlerin klinik önemi	18
2.2.5. Endotelinlerin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	18
2.2.6. Endotelinlerin pulmoner sistem üzerine etkileri	19
2.2.7. ET reseptör antagonistleri	19
2.3. 6 Dakika Yürüme Testi	20
2.3.1. 6 dakika yürüme testi endikasyonları	21
2.3.2. 6 dakika yürüme testi kontrendikasyonları	22
2.3.3. 6 dakika yürüme testi mesafesine etki eden faktörler	22
2.3.4. 6 dakika yürüme testi sonlandırma kriterleri	23

2.4. Pulmoner Hipertansiyon	23
2.4.1. Pulmoner hipertansiyon nedenleri	24
2.4.2. Fizyopatoloji	25
2.4.3. Histopatoloji	26
2.4.4. Klinik bulgular	28
2.4.5. Tanı yöntemleri	28
2.4.6. Tedavi	29
2.5. Transtorasik ekokardiografi	30
2.5.1. Konvansiyonel transtorasik ekokardiografi	30
2.5.2. Doppler ve PW doku Doppler görüntüleme	32
2.5.3. Doku Doppler ekokardiyografik indeksler	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Olgular	37
3.2. Çalışma Planı	37
3.2.1. Ekokardiyografik inceleme	37
3.2.2. 6 dakika yürüme testi	39
3.2.3. Serum endotelin (ET-1) analizi	39
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	40
4. BULGULAR	41
4.1. Kontrol v Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri	41
4.2. Endotelin Düzeyleri	42
4.3. Yürüme Testi	43
4.4. Solunum Fonksiyon Testi ve HRCT Sonuçları	43
4.5. Konvansiyonel Ekokardiyografi Bulguları	44
4.6. Sağ Kalp PWDD Doku Doppler Değerlendirmesi	45
4.7. Sol Kalp PWDD Doku Doppler Değerlendirmesi	46
4.8. Korelasyon Analizleri	47
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	55
7. ÖZET	58
8. ABSTRACT	60
9. KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR DİZİNİ

ADH	Antidiüretik hormon
ATPaz	Adenozin trifosfataz
AV	Atriyoventriküler
AVTI	Geç diyastolik akım velositesi integrali
CWD	Continuous Wave Doppler
DIT	Diiyodotirozin
EKG	Elektrokardiyografi
EVTI	Erken diyastolik akım velositesi integrali
FS	Kısalma Fraksiyonu
IVK	İzovolümik kontraksiyon
IVKZ	İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
IVRT	İzovolümik relaksasyon zamanı
IVRZ	İzovolümetrik relaksasyon zamanı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-K	Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MHC	Myosin Heavy Chain
MIT	Monoiyodotirozin
MPI	Miyokardiyal performans indeksi
PWD	Pulsed Wave Doppler
RDD	Renkli doku Doppler
TAPS	Triküspit kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi
TR	Tiroid hormon reseptörü
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid stimulan hormon
VKI	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Reid'in anatomik sınıflaması	4
2.2. Endotelinlerin moleküler yapısı	15
2.3. ET, NO ve prostosiklin sentez yolları	16
2.4. Endotelinlerin klinik önemi	18
2.5. Pulmoner hipertansiyonun damarlar üzerine etkileri	27
2.6. Apikal 4 boşluktan sağ ventrikül çaplarının ölçülmesi	31
2.7. RVOT ve PA çap ölçümü	31
2.8. TAPSE ölçümü	32
2.9. Bernoulli eşitliği kullanılarak PA basıncı hesaplaması	33
2.10. Doku doppler değerlendirme	34
3.1. PWDD değerlendirme	38
4.1. Grupların cinsiyet dağılımları	41
4.2. ET düzeylerinin dağılımı	42

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Non-KF BE nedenleri	6
2.2. Kronik bronşial enfeksiyon sürecinde gelişen kısır döngünün şematik görünümü	8
2.3. Hastalığın semptomları	9
2.4. KF tanı kriterleri	14
2.5. PH fizyopatolojisinde yer alan mediatörler ve etkileri	26
2.6. PH'nın histopatolojik sınıflaması	26
3.1. Borg skalası	39
4.1. Grupların demografik özellikleri	42
4.2. Endotelin düzeyleri dağılımı	42
4.3. Hastaların 6DYM sonuçları	43
4.4. Hastaların SFT ve HRCT sonuçları	43
4.5. Konvansiyonel ekokardiografi bulguları	45
4.6. Sağ ventrikül PWDD doku doppler değerlendirilmesi	46
4.7. Sol ventrikül PWDD doku doppler değerlendirilmesi	46
4.8. Korelasyon analizleri	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bronşektazi (BE), çocukluk yaş grubunda tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olarak bronşial-peribronşial dokunun inflamatuvar yıkımı ile beraber görülen ve hava yollarının geri dönüşümsüz genişlemesi ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. Antibiotiklerin kullanıma girmesi ve aşı uygulamaları sonucu hastalığın insidansı azalmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde hala belirgin morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Çocuklarda BE etiyolojisinin bilinmesi tedavi ve prognoz açısından önem taşımaktadır. BE'nin en sık genetik nedeni kistik fibrozistir (KF). BE tanısında ve tedavisinde KF'in önemli yer tutması KF ve non-KF BE tanımının ortaya atılmasına neden olmuştur. Non-KF BE etiyolojisinde, gelişmekte olan ülkelerde en önemli neden enfeksiyonlardır. Gelişmiş ülkelerde ise immün yetmezlikler ve genetik hastalıklar hastalığın etiyolojisinde önde gelmektedir.

Bronşiektazi'de morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni ilerleyici solunum yetmezliğidir. Etiyolojiden bağımsız olarak gelişen kronik akciğer değişiklikleri kardiyak bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Başlangıçta gelişen subklinik kardiyak bulgular hastalığın ilerlemesi ile yerini pulmoner hipertansiyon, sağ kalp disfonksiyonu, sağ kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ve kor pulmonale gibi geri dönüşümsüz bulgulara bırakmaktadır. Kronik akciğer değişiklikleri ve kardiyak bulguların hastalığın şiddetiyle orantılı olarak kliniğe efor kapasitesinde azalma olarak yansması beklenmektedir.

Endotelinler (ET) bilinen en güçlü vazokonstriktör moleküllerdir. ET'ler normal şartlarda nitrik oksid (NO) ve prostosiklinlerle birlikte denge halinde vasküler tonusun korunmasında görev alırlar. Endotelde gelişen herhangi bir hasar sonucunda ET düzeylerinde artış ve NO, prostosiklin kaskatındaki azalma vazokonstrüksiyon olarak karşımıza çıkar. Endotel hasarının görüldüğü BE'de ET düzeylerinin artması beklenmektedir. ET'ler pulmoner ve kardiyak disfonksiyonu değerlendirmede kullanılan diğer belirteçlerdendir.

Konvansiyonel ekokardiyografi subklinik sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermekte yetersiz kalmaktadır. Günümüzde konvansiyonel ekokardiyografik tetkiklere alternatif olarak daha sensitif bir tetkik olan doku doppler ekokardiyografi kullanılmaktadır. Doku hareketlerini ve bölgesel hasarı göstermesi ve

sistolik fonksiyonların erken dönemde bozulmadığı BE gibi hastalıklarda komplikasyonların önceden tespiti açısından yararlıdır.

Çocukluk yaş grubunda, BE tanılı hastalarda kardiyak fonksiyonlar ve efor kapasitesi ile ilgili geniş ölçekli çalışma sayısı azdır. BE'ye bağlı gelişen pulmoner ve kardiyak disfonksiyonun erken dönemde tespit edilmesi ve geri dönüşümsüz hasarların engellenmesi amaçlanarak bu çalışma planlanmıştır.

Hipotezimiz “BE tanılı hastalarda doku doppler parametreleri sağlıklı çocuklara göre bozulmuştur ve bu efor kapasitesindeki azalma ile orantılıdır”. “BE tanılı hastalarda ET düzeylerindeki artış doku doppler disfonksiyonu ile orantılıdır” olarak belirtilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bronşektazi

BE eski Yunanca'dan bronchos ve ektasis (nefes borusunun esnemesi) kelimelerinden türemiştir. İlk olarak 1819 yılında histolojik olarak Laennec tarafından tanımlanmış; 1846'da Hasse tarafından bronşektazi ismi verilmiştir. Tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olarak bronşial-peribronşial dokunun inflamatuvar yıkımı ile beraber görülen ve hava yollarının geri dönüşümsüz genişlemesi ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır (1). BE, kronik öksürük ve bol mukopürülan balgam ile karakterizedir. Hastalık, akut alevlenmeler ve sessiz periyotlarla seyreder (2).

Araştırmacılar tarafından ihmal edilmiş bu hastalık 'orphan disease (öksüz hastalık)' olarak tanımlanmaktadır (3). 1980'li yılların sonunda antibiotiklerin kullanıma girmesi ve aşı uygulamaları sonucu hastalığın insidansı azalmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde hala belirgin morbidite ve mortalite nedenidir (4). Bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiklerinde gelişme ile hastalığın daha erken tanısı mümkün olmakta ve etkin tedavi ile prognoz belirgin derece düzelmektedir (3).

- *Pseudo (yalancı) bronşektazi*

Akciğer enfeksiyonları sonrasında bronşlarda geçici genişlemeler meydana gelebilir. Kapalı göğüs travmalarından sonra bronşlarda travmatik stenoz ve ardından akut kistik bronşektazi gelişebilir. Stenotik segmentin resolüsyonuyla radyolojik düzelme 8 gün, total düzelme 1 ayı bulur (3). Bu nedenle, alt solunum yolu enfeksiyonları sonrası erken dönemde BT çekilmesi önerilmemektedir.

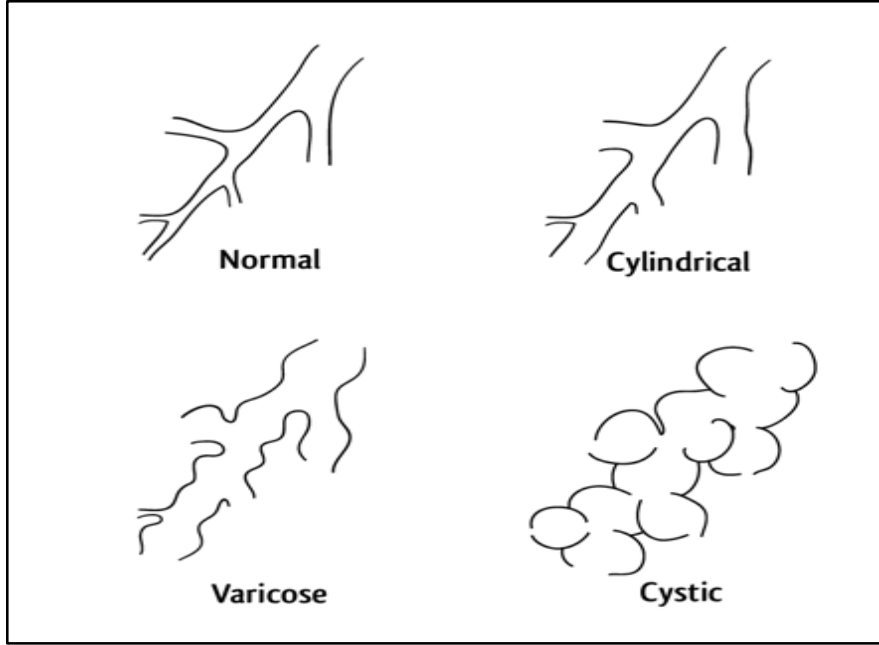
- *Gerçek bronşektazi*

Bronşların, duvar harabiyeti ile beraber kalıcı dilatasyonu ile karakterize süpüratif bir hastalıktır.

En çok kullanılan sınıflama Reid'in 1950'de yaptığı anatomik sınıflamadır (Şekil 2.1). Reid sınıflamasının tedavi seçimi konusunda herhangi bir yönlendirici etkisi yoktur.

- a) Silindirik bronşektazi: Bronşlar uniform olarak genişlemiştir. Bronş enine kesit çapı artmıştır. Tübüler bronşektazi olarak da isimlendirilir.
- b) Variköz bronşektazi: Bronşlarda düzensiz genişleme mevcuttur. Bronş "bulging" yaparak genişler.

- c) Kistik (sakküler) bronşektazi: Bronşlar üzüm salkımına benzer kistik yapılar halini almıştır. Bronşlardaki genişleme akciğer periferine doğru artar ve balon şeklindeki boşluklarda sonlanırlar.



Şekil 2.1. Reid'in anatomik sınıflaması.

BE, etiyolojik olarak KF'e ait nedenler ve KF dışı nedenler olarak sınıflandırılabilir (2).

2.1.1. Kistik fibrozis dışı bronşektaziler

Bronşektazi, gelişmiş ülkelerde KF dışında nadiren görülmekte, KF dışı nedenler tek bir başlık altında toplanıp non-KF bronşektazi olarak adlandırılmaktadır (1).

2.1.1.1. Epidemiyoloji

Non-KF BE insidansı 0.5-15/100.000 olarak bildirilmiştir. Bu oran gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olabilmektedir. Tekrarlayan ve iyi tedavi edilmeyen akciğer enfeksiyonları ve artmış tuberküloz insidansı nedeni ile ülkemizde sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Çalışmaların çoğunda tanı yaşı ilk dekadın son yarısı olarak belirtilse de, bu çocuklarda semptomlar hayatın ilk yıllarında başlamaktadır (5). Ülkemizde yapılan üç büyük çalışmada BE'li çocuklarda ortalama

tanı yaşı 5.7 olarak saptanmıştır (6). İtalya’da 105 BE’li çocuk üzerinde yapılan bir kohort çalışmada ortalama tanı yaşı 7 olmasına rağmen, belirtilerin başladığı ortalama yaş 6 ay olarak saptanmıştır (7). Tanı ve tedavideki gecikmeler gözönüne alındığında gelişmiş ve gelişmemiş ülkelerdeki tanı yaşları arasında büyük farklılıklar beklense de şaşırtıcı bir şekilde tanı yaşlarında benzerlik görülmektedir (6).

2.1.1.2. Etiyoloji

Çocuklarda BE etiyolojisinin bilinmesi tedavinin düzenlenmesi ve hastalığın prognozu açısından önem taşımaktadır. Hastalığın etiyolojisinde çeşitli nedenlerle hava yolu savunma mekanizmalarının bozulmasına yol açan etmenler yer alır. BE etiyolojisinin saptanması zordur. Ayrıntılı klinik, laboratuvar ve patolojik tetkiklerin yapıldığı gelişmiş merkezlerde dahi %70 oranında altta yatan neden saptanabilmiş, %30 olgu idiyopatik olarak kabul edilmiştir (8). Tanımlanamayan post-enfeksiyöz BE vakaları çoğu zaman idiyopatik grup içinde yer almaktadır (6).

Non-KF bronşektazi etiyolojisinde, gelişmekte olan ülkelerde en önemli neden enfeksiyonlardır. Eastham ve ark., 93 non-KF BE tanılı hastada yaptıkları bir çalışmada en sık neden olarak solunum yolu enfeksiyonlarını göstermişlerdir (8). Gelişmiş ülkelerde antibiotik tedavisinin etkili olarak kullanılması, tüberküloz sıklığında azalma görülmesi, kızamık ve boğmacaya karşı yaygın aşılama programları çocukluk çağı postenfeksiyöz bronşektazi sıklığında azalmaya neden olmuştur. Bu ülkelerde immün yetmezlikler ve genetik hastalıklar etiyolojide önde gelmektedir (9). Türkiye’de yapılan birçok çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. Karadağ ve ark. kohort çalışmalarında, BE etiyolojisinin %29.7 post-enfeksiyöz nedenlere bağlı olduğunu, bunların %8.1’inin kızamık, %2.7’sinin suçiçeği ve %1.8’inin tüberküloz enfeksiyonu sonrası ortaya çıktığını saptamışlardır (3).

İmmün yetmezlikler ve primer silier diskineziler gelişmiş ülkelerde daha sık görülür. Bu durumdan elektron mikroskopisi ve diğer etiyolojiye yönelik tetkiklerin gelişmekte olan ülkelerde yetersiz kalması sorumlu tutulabilir (10). İmmün yetmezliklerden en sık agamaglobulinemi veya selektif immünglobulin eksikliklerinde BE görülmektedir. Normal IgG düzeyi subgrup eksikliğini tanımlamada yetersiz kalacağı için subgrup analizi mutlaka yapılmalıdır (11).

BE'ye yatkınlık oluşturunca faktörler fokal tutulumu neden olanlar ve her iki akciğerde tutan, eşlik eden diğer sinopulmoner hastalıkların olduğu diffüz hastalığa neden olanlar olmak üzere ikiye ayrılır. Fokal BE, daha çok fokal bronşial obstrüksiyon yapan nedenlerle oluşur. Diffüz bronşektazi ise daha çok geçirilmiş ciddi pnömoniler, genetik anormallikler ve immün yetmezliklerle ilişkilidir (12,13). Yabancı cisim aspirasyonu, neoplazmlar, obstrüktif akciğer hastalıkları (astım, kronik bronşit), konjenital anatomik bozukluklar (bronkomalazi, bronşiyal kist, trakeobronkomegali, sarı tırnak sendromu ve sekestrasyon), lökosit disfonksiyonu, kartagener sendromu, immotil silia sendromu, alfa-1 antitripsin eksikliği, inhaler iritanlar (sigara, deterjanlar, nitrojen dioksit vb), nörolojik bozukluğa bağlı tekrarlayan aspirasyon pnömonileri, bağ doku hastalıkları (romatoid artrit, Sjögren sendromu, sarkaidoz gibi) bronşektazinin oluşumunda rol alan başlıca predispozan faktörlerdir (14). Non-KF BE nedenleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Non-KF BE nedenleri.

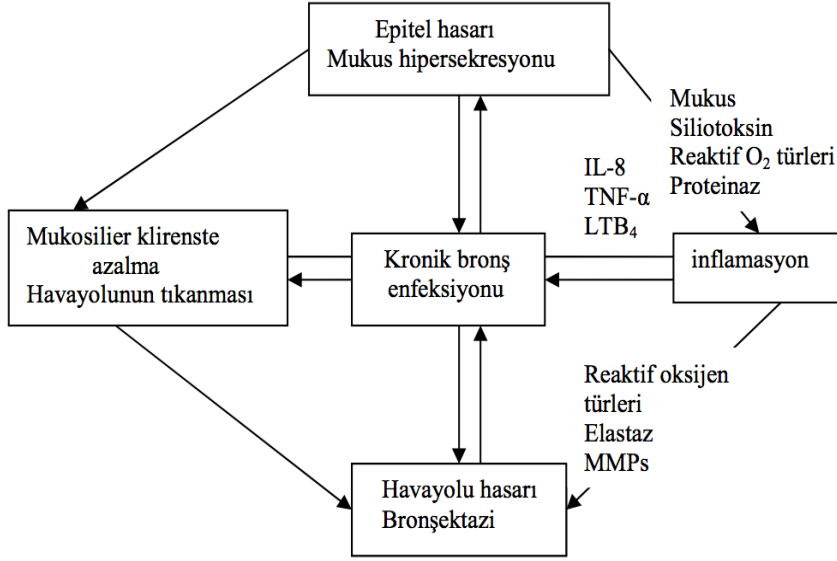
NON KİSTİK FİBROZİS BRONŞEKTAZİ NEDENLERİ		
Post enfeksiyöz Bakteriyel pnömoni Kızamık pnömonisi Adeno virüs pnömonisi Boğmaca trakeobronşiti İnfluenza Tüberküloz Aspergillus fumigatus Nekrotizan bakteriyel pnömoni HIV RSV	İmmün yetmezlikler Hipogamaglobülinemiler —Ig A eksikliği —Ig G subgrup eksikliği —CVID —SCID Kompleman eksikliği Nötrofil fonksiyon bozukluğu —Schwanman–Diamond sendromu —Kronik granüloamatöz hastalık —Chediak–Higashi sendromu —Job sendromu	Post obstrüktif Yabancı cisim aspirasyonu Endobronşiyal lezyon, Tümör Ekstrinsik bası
Konjenital Williams–Campbell sendromu Trakeomegali (Mounier–Kuhn Sendromu) Marfan sendromu Sarı tırnak sendromu Alfa-1 antitripsin eksikliği Siliyer anormallikler Kartagener sendromu Primer silier diskinezi		Diğer Astım Toksik gaz inhalasyonu Alerjik bronkopulmoner aspergillozis Kronik aspirasyon sendromu —Gastroözofageal reflü (GÖR) —Yutma disfonksiyonu

2.1.1.3. Patogenez

Hastalığın patogenezinde mukosilier klirens sistemini bozan bir etmen sonucu biriken sekresyonlara bağlı inflamasyon gelişimi, mediatör salınımı ve bunun sonucunda gelişen bronşial ağacın harabiyeti mevcuttur. Cole'un 'Kısır Döngü Hipotezi'ne göre; çevresel bir etmen muko-silier klirensi bozarak mikroorganizmaların atılımını azaltıp bronşial ağaçta kolonize olmalarına sebep olur. Mikroorganizmaları yok etmek için meydana gelen inflamatuvar yanıt kontrolsüz hale gelerek sekonder hasara yol açar (15). Bronşektazi patogenezinde sekresyon, traksiyon, atelektazi ve direk enfeksiyon hasarı bronş harabiyetine yol açan mekanizmalardır (1).

BE patogenezinde inflamasyondan nötrofiller, lökositler ve makrofajlar sorumlu tutulmaktadır (16). IL-1 β , IL-8, TNF-alfa ve lökotrien B4 gibi proinflamatuvar medyatörler aracılığıyla hastalıklı bölgeye nötrofil göçü gerçekleşir (17). Aktifleşen nötrofiller elastaz, katepsin G, proteinaz-3 gibi protezaları salgılayarak silier ve mukozal hasara, müköz bezlerin sekresyonuna neden olmaktadır. Watt ve ark. yaptıkları çalışmada BE hastalarının balgamında IL-8, TNF-alfa ve nötrofil elastaz seviyelerinin yüksek olduğu ve antibiyotik tedavisi ile azaldığı saptanmıştır (18). Hastalardan alınan bronşial biopsi örneklerinde makrofaj oranı sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuştur. Makrofajlar, TNF-alfa ve ET-1 aracılığıyla havayoluna nötrofil göçüne katkıda bulunmaktadır. BE patogenezinde ayrıca T lenfositlerin rol aldığı görülmüştür (19,20). NK hücre disfonksiyonu saptanmıştır (21). BE'li hastalarda eozinofillerin de enflamasyonda rollerinin olduğu gösterilmiştir. Bronşial mukozada ve balgamda yüksek bulunmuştur ancak nötrofil, makrofaj ve T hücrelerine oranla sayıları daha azdır (22).

Epitel hücrelerinin savunma görevinin yanında BE patogenezinde rol aldığına dair bilgilerimiz giderek artmaktadır. IL-8 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar medyatörler aracılığıyla nötrofil migrasyonu ve aktivasyonunda, ET-1 salgılayarak nötrofil adezyonu, migrasyonu ve elastaz salınımında, intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) salgılayarak ise epitelyal hücrelere lökosit adezyonunda görev almaktadırlar (23) (Şekil 2.2).



IL: interlökin; TNF: tümör nekrozis faktör; LT: lökotrien; MMP: matriks metalloproteinaz

Tablo 2.2. Kronik bronşial enfeksiyon sürecinde gelişen kısır döngünün şematik görünümü.

Sonuçta; başlayan inflamatuvar yanıt bronş duvarındaki harabiyeti arttırarak sekonder bakteriyel kolonizasyona yol açar. Bronşiyal kolonizasyon ile bu inflamatuvar hasar artarak devam eder. Bu durum, proksimal bronşlarda dilatasyon, distal bronş ve bronşiyollerde obliterasyon, post-obstrüktif atelektaziler, peribronşiyal dokuda fibrozis ve buna bağlı olarak zayıflamış çevre bronşlarda çekilmeler ve akciğerde atelektazilere yol açar. Bronş arterleri genişler ve torsiyone bir hal alır. Bronşiyal sistem ile pulmoner sistem arasında anastomozlar gelişir (2). BE tanısı almış hastalarda hasarlanan akciğer dokusunda remodeling'in (yeniden yapılanma) mümkün olduğu gösterilmiştir. Günümüzde, hastalığın erken dönemlerinde inflamasyonu azaltmaya yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesi önem kazanmaktadır (24).

2.1.1.4. Tanı

BE tanısında hikaye ve fizik muayene oldukça önemlidir. Klasik semptomları pürülan balgam ve prodüktif öksürüktür (25). Belirti ve bulgular sinsi olabileceği gibi akut alevlenmelerle seyredebilir. Türkiye'den bir çalışmada hastaların başvuru semptomları arasında öksürük %80.6, dispne %49 ve wheezing %46.9 olarak bildirilmiştir (3). Hastalığın semptomları Tablo 2.3'de gösterilmiştir. Solunum yolu

enfeksiyonlarının sık görüldüğü ülkelerde bulgular BE tanısının gecikmesine neden olabilir (26). Hastalığın akut alevlenme döneminde ateş, nefes darlığında artma, egzersiz toleransında azalma, balgamın miktarında ve niteliğinde değişiklik, öksürük şiddetinde artış gözlenebilir.

Tablo 2.3. Hastalığın semptomları.

SEMPATOM	BULGULAR
Kronik öksürük	Ral
Balgam çıkartma	Sibilan ronkus
Hışıltı	Kaba solunum sesleri
Göğüs ağrısı	Çomak parmak
Hemoptizi	Göğüs deformitesi
Dispne	Siyanoz
Gelişme geriliği	

BE tanısında radyolojik değerlendirmenin yeri büyüktür. Akciğer grafisinin sensitivitesi %28 olarak bildirilmektedir (27). Bronşlarda genişleme, bronş duvarında kalınlaşma, yüzük belirtisi, akciğer hacminde azalma, hava sıvı seviyesi ve bal peteği görünümü şeklinde kistik boşluklar grafi bulgularıdır (28). Non KF BE’de sıklıkla alt loblar tutulur. Birden fazla lobun tutulumu sıktır. Bunlar; sol alt lob, lingula ve sağ orta lobdur. Geçmişte bronkografi bronşektazinin tanısında kullanılırken günümüzde kesin tanı yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile konulur (29). İnvaziv olmayan bu yöntemin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %95 ve %98 olarak bildirilmektedir (30). HRCT ile hastalığın yerleşimi, mediastinal lezyonların varlığı ve segmental tutulumun boyutu hakkında bilgi edinilir. Rezeksiyon sınırlarının planlanmasında da kullanılmaktadır (30). HRCT’de silindirik (tramvay yolu, taşlı yüzük görünümü, bronşiyal duvar kalınlaşması), variköz (boncuk dizilmiş gibi sınırları olan bronşlar), kistik bronşektaziye ait tipik bulgular saptanabileceği gibi, bronşektazinin indirekt bulguları olarak bilinen atelektazi, volüm kaybı ve hiler yer değişiklikleri de saptanabilir.

Balgam kültürlerinde viral ve bakteriyolojik inceleme, serum immunglobulinleri ve subgrupları, tüberkülin deri testi, yabancı cisim aspirasyonunu dışlamak amacı ile fleksibl bronkoskopi, silia disfonksiyonu açısından nazal biopsi, pH moniterizasyonu etiyolojinin saptanması ve tedavinin düzenlenmesi açısından katkı sağlayacaktır (9).

SFT'leri hastalığın takibinde önem taşır. Hafif BE'li hastalarda obstrüktif tip bozukluk saptanır. FEV₁ ve FVC değerleri sıklıkla düşüktür. FEV₁/FVC değerinin %70 ve altında olması BE'de tipiktir. Ağır hastalık durumunda obstrüktif ve restriktif pattern birlikteliği gözlenir (31). Normal solunum fonksiyon testleri hastalığı dışlamaz.

2.1.1.5. Tedavi

Semptomların kontrol altına alınması, yaşam kalitesinin artırılması ve hastalığın progresyonunun önüne geçilmesi tedavinin amaçlarını oluşturur. Bu da bronşiyal enfeksiyonun ve enflamasyonun azaltılması, mukosilier klirensin artırılması ile mümkün olmaktadır. Altta yatan hastalığın tanı ve tedavisi çok önemlidir. Tedavinin esasını antibiyotikler ve fizyoterapi oluşturmaktadır. BE'li hastaların balgamında sıklıkla H.influenzae, S.pneumoniae, Moraxella catarrhalis, S.aureus saptanmaktadır (8). Ampirik antibiyotik kullanımında en sık görülen mikroorganizmalar göz önünde bulundurulmalıdır. BE'de inflamasyonun rolü gösterilmiş olmasına rağmen tedavide antiinflamatuvar ajanların yararı henüz kanıtlanamamıştır (32,33). Göğüs perküsyonu, postural drenaj sekresyonların temizlenmesinde etkilidir. Seçilmiş hasta grubunda cerrahi tedavi akılda tutulmalıdır. Hastaların büyüme gelişmeleri yakından takip edilmeli gerekli durumlarda nutrisyonel destek verilmelidir.

2.1.2. Kistik fibrozis

KF ile ilgili ilk bilgilere 18. yüzyılda Alman ve İsveç edebiyatında rastlanır. “Alnından öpüldüğünde tuz tadı alınan çocuğun durumu ne acıdır; büyülenmiş olan bu çocuk yakında ölecektir” sözleri terle kaybedilen tuz ile arasındaki bağlantının erken dönemde anlaşıldığını düşündürmektedir.

Hastalık, ilk olarak 1938'de Andersen tarafından tariflenmiş, 1946 yılında Andersen ve Hodges, KF'nin genetik bir hastalık olduğunu belirtmişlerdir (34,35). Yıllar içerisinde sorumlu genin lokalizasyonu ve mutasyona uğrayan gen ürününü bildirilmiştir.

KF, egzokrin glandlarda anormal mukoid sekresyon oluşumu ile karakterize metabolik hastalıktır.

2.1.2.1. Epidemiyoloji

Hastalık, gelişmiş ülkelerde BE'nin en sık nedenlerinden biridir. Yüksek mortalite oranları ve düşük yaşam kalitesine neden olmaktadır. Son yıllardaki yeni tedavi olanakları ile hastaların yaşam süresi, kalitesinde belirgin iyileşmeler olmuştur ve günümüzde KF erişkin çağı hastalığı olarak kabul görmektedir. Hastaların tamamına yakını 5 yaşından önce tanı alır; sadece %10'unda tanı ergenlik çağında konulmaktadır (36,37). KF daha çok beyaz ırkta görülmekle birlikte, insidansı coğrafi bölgelere ve ırklara göre farklılık gösterir. Hastalığın görülme sıklığı 1/2.000-3.500, taşıyıcılık oranı ise 1/25 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde Gürson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre KF insidansı 1/3.000 olarak bildirilmiştir (38). Cinsiyet baskınlığı bulunmamaktadır.

2.1.2.2. Genetik

KF geni, 7. kromozomun uzun kolunda yer almakta (7q31.3) ve 1480 aminoasitten oluşan KFTR proteinini kodlamaktadır. KFTR proteini; egzokrin bezlerin epitel hücrelerinde Cl kanalı olarak görev yapmaktadır (39,40). Solunum yolu, pankreas, safra kanalı, vas deferens ve bağırsak epitellerindeki KFTR geninin mutasyonu hastalığın kliniğini belirler (41). Günümüzde tanımlanmış olan 1800'ün üzerinde KFTR gen mutasyonu mevcuttur (42). İlk ve en sık tanımlanan KFTR mutasyonu fenilalanin delesiyonu sonucu 508. pozisyonda izolösün kodlanmasıdır. Bu da $\Delta F508$ mutasyonu olarak tanımlanır (43). Bu mutasyon, Türk toplumundaki KF'li hastaların %20-30'unda saptanmıştır (44). KFTR aktivitesine göre fenotip oldukça değişkenlik göstermektedir. KFTR fonksiyonu azaldıkça daha fazla sistem etkilenir. KFTR aktivitesi %5'in altına düştüğünde KF sendromu ortaya çıkar.

KF, egzokrin epitelin bulunduğu tüm organları etkileyen sistemik bir hastalıktır. Bu başlık altında çalışmanın konusuyla bağlantılı olarak sadece solunum sistemi tutulumundan bahsedilecektir.

2.1.2.3. Solunum sistemi patogenezi

KF hastalığında yaşam kalitesini ve süresini belirleyen en önemli faktör akciğer tutulumudur. Hastalığın oluş mekanizması konusunda en eski ve yaygın olanı 'düşük hacim hipotezi'dir (45). Bu hipoteze göre, KFTR fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle Na Emilimi artar, Cl absorpsiyonu bozulur. Sekresyonların viskozitelerinin

artması sonucu perisiliyer sıvıda su hacmi azalır, obstrüksiyon ve buna bağlı olarak bez fonksiyonlarında kayıplar görülür (44). Daha az kabul gören diğer hipotez de “tuz fazlalığı hipotezi”dir. Bu hipoteze göre solunum yolları sekresyonlarında artmış tuza bağlı olarak beta defensin, lizozim, laktoferrin gibi antibakteriyel proteinlerin fonksiyonlarında bozulma olur ve bunun sonucunda mikroorganizmalar solunum yollarına daha kolay yerleşirler (46).

Akciğer tutulumunun patogenezi yukarıda bahsedilen iki hipotezle açıklanabilmekle birlikte, rolü olduğu düşünülen başka mekanizmalar da vardır. Örneğin enfeksiyon olmasa bile KF’li hastaların bronkoalveoler lavaj sıvısında inflamatuvar sitokinlerden IL 1, 6, 8, TNF alfa artar, anti-inflamatuvar sitokinlerden IL10, lipoksin ve doksahexaenoik asit düzeyleri azalır (47). KF’li hastaların solunum yollarındaki inflamatuvar hücrelerin önemli kısmını PMNL oluşturur. Bakterilerin ve PMNL’lerin parçalanması sonucu ortaya çıkan DNA’lar sekresyonların daha da koyulaşmasına neden olur ve obstrüksiyonu arttırır. Sonuçta, akciğerlerdeki yapışkan salgılar distal solunum yollarının ve submukozal bezlerin tıkanmasına neden olur. Başlangıçtaki pulmoner değişiklikler submukozal bez obstrüksiyonu ve hiperplazisi ile küçük hava yolları obstrüksiyonudur. Bronşiyal salgı bezlerinin hipertrofisini izleyerek müköz tıkaçlar oluşur. Enflamasyon süreci, bronşiyolit ve endobronşiyal hastalığın sentripedal ilerlemesi sonucu kronik bronşit, bronşektazi ve peribronşiyal enflamasyonla sonuçlanır. Parankimal değişiklikler ise interstisyel fibrozis odakları, alveollerde sayıca azalma, septalarda incelleme ve genişlemedir. Alveollerde meydana gelen bu histopatolojik değişiklikler “alveoler simplifikasyon” olarak adlandırılır (48). İleri aşamada bronşlar genişleyerek hastalığın klasik akciğer bulgusu olan ve özellikle üst lobları tutan yaygın bronşektazilere sebep olur.

2.1.2.4. Klinik bulgular

Solunum yolu bulguları %50,5 oranla en sık başvuru nedenlerini oluşturur. Enflamasyon ve enfeksiyon süreci, akut ve sonrasında kronik bronşit, BE ve solunum yetmezliği ile sonuçlanır. Kistik fibroziste solunum sistemi patojenleri yaş grubuna göre değişir. İlk yıllarda kolonizasyon mukosiliyer tabakaya sınırlı olduğu halde giderek parankim etkilenmekte ve kalıcı hale gelmektedir. Hastalığın erken döneminde en sık etken *Staphylococcus aureus* ve *H. influenzae*’dır. İleri dönemde ise karşımıza *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonları çıkar. *Burkholderia cepacia* nadir

görülmesine rağmen akciğer fonksiyonlarında ve klinik bulgularda en hızlı bozulmaya neden olan patojendir. KF hastalarında non-tuberküloz mikobakter enfeksiyonları görülebilir. KF hastalarında fungal enfeksiyonlar ve kolonizasyon da sık görülür. En sık görülen patojen Candida türleridir (%50-70). Aspergillus fumigatus en sık izole edilen fungus tipidir (%45,7) (49).

KF'li hastalarda yenidoğan döneminden itibaren solunum sistemi semptomları görülür. Hastalar öksürük, hışıltı, solunum sıkıntısı gibi solunum semptomları ile başvururlar. Süt çocukluğu döneminde tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, büyüme gelişme geriliği ve malnutrisyon en sık başvuru nedenlerini oluşturur. Öksürük süt çocukluğu döneminde prodüktif karakter kazanmaya başlar. KF akut alevlenmeleri sırasında balgam miktarı artar, kıvamı koyulaşır. Hastalık ilerledikçe efor dispnesi belirginleşir, alevlenmeler daha sık görülmeye başlar ve hayat kalitesi önemli ölçüde azalır. Okul öncesi dönemde hava yollarında obstrüksiyona bağlı olarak göğüs ön-arka çapında artış dikkati çeker. Siyanoz ve çomak parmak daha geç ortaya çıkan bulgulardır. Akciğer grafisinde hava hapsi ve bronş duvarlarında kalınlaşma erken bulgular iken persistan havalanma fazlalığı, sağ üst lob atelektazisi ve bilateral üst loblarda BE daha geç dönemde görülen bulgulardır. Hemoptizi, pnömotoraks ve kor pulmonale sıklıkla birinci dekattan sonra ortaya çıkar (50). Solunum yetmezliği, KF hastalarında başlıca ölüm nedenidir. Ağır solunum sıkıntısı, hipoksemi ve artmış arteriyel PCO₂ ile karakterizedir. Kronik solunum yetmezliği gelişen hastalarda kronik hipoksiye ikincil pulmoner arter basıncında artış olur ve bu basınç artışı sağ ventriküle yansır. Pulmoner basıncın yüksek devam etmesi sağ ventrikülde hipertrofiye yol açar. PH, sonuçta kor pulmonale gelişimine neden olur. Kor pulmonalenin belirleyicileri PaO₂ basıncının 50 mmHg'dan düşük olması, PaCO₂ basıncının 45 mmHg'dan yüksek olması, zorlu vital kapasitenin (FVC) beklenen değerin %60'ından düşük olması ve EKG'de sağ aks deviasyonu saptanmasıdır.

2.1.2.5. Tanı

Hastaların %10'u doğumda mekonyum ileusu ile tanı alırken, önemli bir kısmı tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları ve malnütrisyon ile tanı alır. Tanı KF düşündürülen bulgular ile birlikte ter testi ve genetik testlerin bir arada kullanılmasıyla konur. KF tanı kriterleri Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. KF tanı kriterleri.

KF TANI KRİTERLERİ
KF hastalığına ait klinik bulgular veya KF olan kardeş hikayesi veya Yenidoğan tarama testi pozitifliği + Ayrı günlerde yapılan iki ter testinin ≥ 60 mEq/l olması veya KF'ye ait 2 mutasyonun gösterilmesi veya KF ile uyumlu nazal potansiyel farkı ölçümü

2.1.2.6. Tedavi

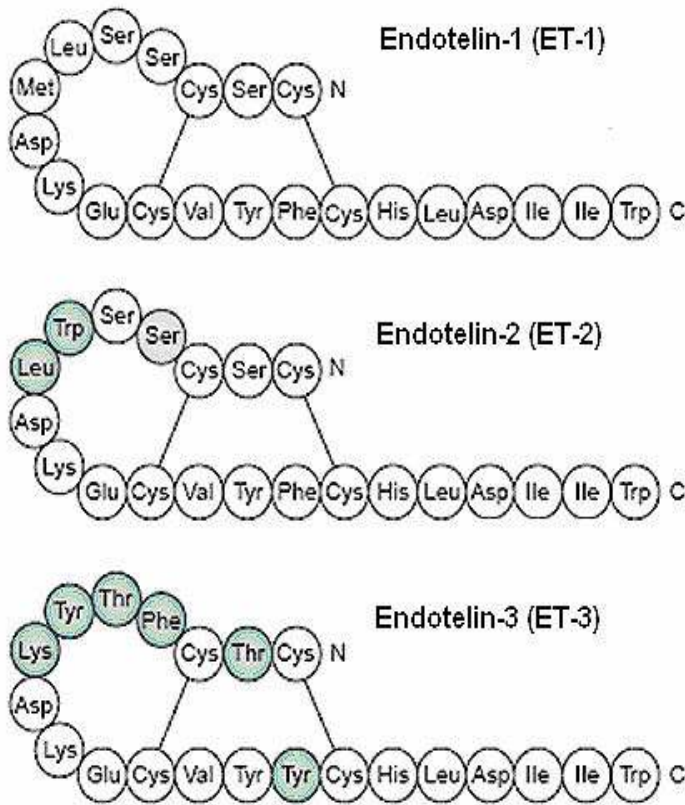
KF'de tedaviyi hastanın yaşı, kliniği, komplikasyonlar ve hastanın tedaviye uyumu belirler. Solunum fizyoterapisi, inhalasyon ajanları, mukolitikler, anti-inflamatuvar tedaviler, enfeksiyonların tedavisi ve pankreatik enzim replasmanı tedavinin ana basamaklarını oluşturur. Gen terapisi, alternatif klor kanallarının aktivasyonu, vücuttaki mutasyona uğramış KFTR modülatörleri gibi klinik araştırma aşamasında olan yeni tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır (51). Komplikasyonların önlenmesi hastaların yaşam beklentisini ve kalitesini artırılabilir. Ailenin hastalık ve tedavi süreci ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmeleri tedaviye uyumu arttıracaktır.

KF hastalarının %95'ten fazlası solunum yetmezliğinden hayatını kaybetmektedir. Bronşektaziye sekonder gelişebilecek pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül disfonksiyonu ve kor pulmonale gelişimi açısından kardiyak değerlendirmenin yapılması önemlidir. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde 'Endotelin reseptör antagonistleri'nin kullanıma girmesi akciğer basınçlarının kontrolünde öneme sahiptir. Ağır son dönem KF ve kor pulmonale hastalarında kalp ve akciğer transplantasyonu tek tedavi seçeneğidir (52).

2.2. Endotelin

Endotelinler, bilinen en güçlü vazokonstriktör moleküllerdir. İlk olarak 1988'de Yanagisawa tarafından tanımlanan endotelinler, vücuttaki geniş dağılımı, hücre içi faktörler olarak primer rolleri ve biyolojik etkilerinin kompleksliği nedeniyle otokoidler ve sitokinler olarak kabul edilmektedir. Endotelinler endotel ve vasküler

düz kas hücreleri, mukoza ve trakea epitel hücreleri, kardiomyositler, nöronlar, renal medulla, hepatik sinuzoidler, kupfer hücreleri, barsak hücreleri, makrofaj ve mast hücreleri gibi birçok doku tarafından sentezlenen peptitlerdir. Endotelinler, 21 aminoasitten oluşan polipeptit ailesinin bir üyesidir (Şekil 2.2). ET-1, ET-2, ET-3 olarak adlandırılan üç izopeptiti ve ET-A, ET-B olarak adlandırılan iki reseptörü vardır. Bu üç izopeptitin dokulardaki dağılım oranları farklılık gösterir (53). Endotelinler, vazokonstriksiyon yanında vazodilatasyon ve diüretik gibi başka etkilere sahiptir. Endotelinlerin farmakolojik etkinliğinin çeşitliliği, hücrelerdeki reseptörlerinin farklı dağılımına bağlanmaktadır.



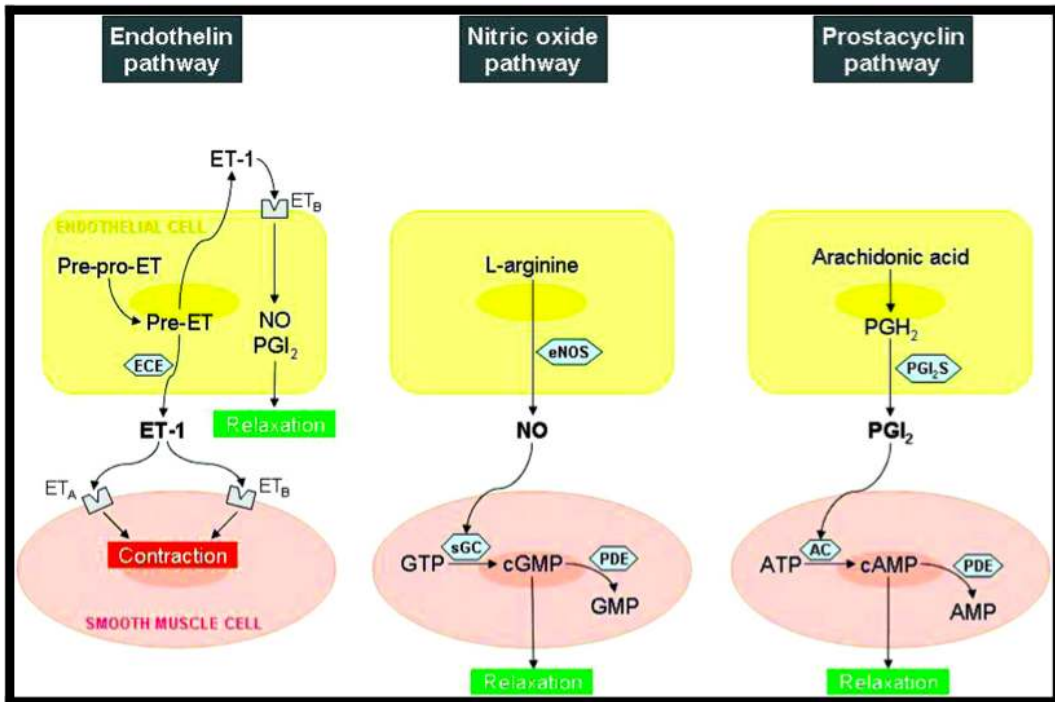
Şekil 2.2. Endotelinlerin moleküler yapısı.

ET-1 akciğerlerde hava yolunda; epitel hücreleri, klara hücreleri, nöroendokrin hücreler ve düz kas hücreleri, parankimde; klara hücreleri, makrofajlar ve endotelial hücreler, vasküler sistemde; endotelial hücreler, plateletler ve düz kas hücreleri tarafından salgılanır (54). Endotelin, endotel hasarı için sensitif bir marker olduğundan yükselmiş olan düzeyleri diffüz endotel hasarını gösterir.

2.2.1. Endotelin sentezi

Preproendotelin-1, ET-1 in 203 aminoasidden oluşan öncül proteinidir. Bu öncül bileşik 38 aminoasidden oluşan proendoteline çevrilir. Endotelin sentezi, hücre membranına bağlı bir metalloproteaz olan endotelin dönüştürücü enzimler (ECE) tarafından gerçekleştirilir. ECE'nin; ECE-1 ve ECE-2 olmak üzere iki şekli mevcuttur.

Endotelinlerin salınımını arttıran faktörler arasında; hipoksi, stres, iskemi, trombin, TGF-b, IL-1, TNF, epinefrin, norepinefrin, anjiotensin, arjinin, vazopressin, siklosporin, bombesin, kortizol, düşük dansiteli lipoproteinler, hiperkolesterolemi bulunur. ET sentezini azaltan faktörler ise prostasiklin, NO gibi vazodilatatörler ajanlar ve ANP dir (55). Bazen ET, (-) feedback mekanizması ile endotel hücresinden NO ve prostasiklin salınımını uyarır, bu maddeler de ET sentezini inhibe ederler. Hemodinamik shearstres de ET-1 sentezi üzerine etkilidir. Düşük shear stres ET-1 sentezini arttırırken, yüksek shear stres ise NO sentezini arttırarak ET-1 sentezini inhibe eder (56) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Endotelin, NO ve prostosiklin sentez yolları.

Normalde dolaşımdaki ET düzeyi çok düşük olup, 0.3-3 pg/mL olarak verilmektedir (57). Endotelinler kimyasal ve mekanik uyarılar sonrasında hızla sentezlenerek salınır. Endotel hücresinde sekretuar granüllerin bulunmayışı, ET'lerin hücre içinde depo edilmediğinin bir göstergesidir. Dolaşımdaki ET'lerin yarı ömrü 2 dk'dan kısadır. Salınan ET-1'in %60'ından fazlası bir dakika içinde metabolize edilir (58). ET'lerin yıkıma uğradığı organlar akciğer, böbrek ve karaciğerdir. Yıkımda etkili enzim nötral endopeptidaz olup, bu organların dışında vasküler düz kas hücresinde de bulunur.

2.2.2. Endotelinlerin hücresel etki mekanizmaları

ET-1, protein kinaz C aktivasyonu ve sitozolik kalsiyum artışı üzerinden vazokonstriktör etkisini gösterir. ET-reseptör etkileşimi sonrası, G proteinler de reseptöre bağlanarak fosfolipaz C'yi aktive ederler. Fosfolipaz C'nin etkisi ile ikinci haberciler olan inozitol 1,4,5-trifosfat ve 1,2-diaçilgliserol sentezlenir. Glikositozolik kalsiyum düzeyini artırırken 1,2-diaçilgliserol ile protein kinaz C'yi aktifler. Sinyal ileti yolu üzerinden ET etkisi ortaya çıkar (59).

2.2.3. Endotelin reseptörleri

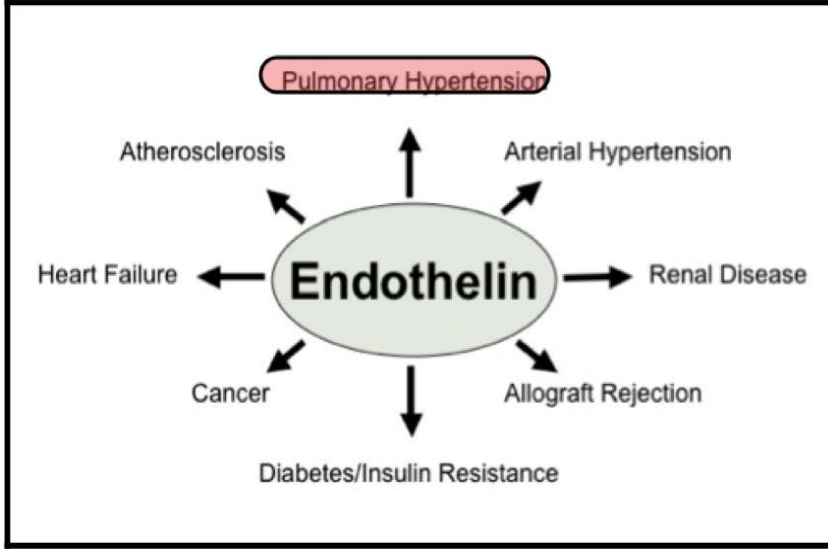
ET reseptörleri tüm vücutta yaygın olarak yer alırlar. ET izopeptidlerine olan afinitelerine göre 3 ana gruba ayrılırlar:

- a. ETA reseptörü: ET-1'e yüksek afinite gösterir. $ET-1 > ET-2 > ET-3$
- b. ETB: Non-selektif $ET-1 = ET-2 = ET-3$
- c. ETC reseptörü ise en son araştırılan reseptör tipi olup endotel hücresinde lokalizedir ancak memeli hücresinde varlığı gösterilememiştir (56).

ETA reseptörleri, damar düz kas hücreleri, kalp ve beyinde sentezlenir ve ET-1'in vazokonstriksiyon etkisinden sorumludur. ETB reseptörleri ise santral sinir sistemi, böbrekler, uterus, ve endotel hücrelerinde daha yoğun bulunmaktadır. ETB reseptörleri, endotel hücrelerinde prostosiklin (PGI_2) ve NO aracılı vazodilatasyona yol açar (53).

2.2.4. Endotelinlerin klinik önemi

ET-1'in endotel hasarı gelişen bölgeden salınması, güçlü vazokonstriktör etkisi ve vasküler düz kas hücreleri üzerine olan proliferatif etkisi düşünüldüğünde vasküler fonksiyon bozukluklarında önemli rol oynaması şaşırtıcı değildir. Plazma ET düzeylerinin arttığı klinik durumların en önemlileri aşağıda yer almaktadır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Endotelinlerin klinik önemi.

Bu başlık altında özellikle kardiyak ve solunum sistemi üzerine olan etkilerinden bahsedilecektir.

2.2.5. Endotelinlerin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

ET'lerin vasküler etkileri, damarın tipine ve ET dozuna bağlıdır. ET-1'in damar kasıcı etkisi, ET-3'ün ise damar gevşetici etkisi mevcuttur (59). Venler ET-1'in kasıcı etkisine, arterlerden 100 kez daha duyarlıdır. Endotelin-1 damar tonusunun uzun süreli düzenlenmesinde fizyolojik öneme sahiptir. Esansiyel ve PH, myokard infarktüsü gibi bazı patolojik durumlarda plazma düzeyi artar. Endotelinin kardiyovasküler sistem üzerindeki major etkisi, pozitif inotropik ve kronotropik etkileriyle birlikte, sistemik ve pulmoner vazokonstriksiyonu arttırmasıdır (59). ET reseptörleri myokard dokusunda gösterilmiştir (60). ET'nin güçlü vazokonstriktör ve KKY'deki olumlu etkileri KKY'nin tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak düşünülmektedir (61).

Arteriel hipertansiyon etiyolojisinde ET-1'in rolüne dair çelişkili görüşler vardır. Esansiyel ve sekonder hipertansiyonda ET düzeylerinin artışı bildirilenlerin yanında normal olduğunu bildirenler de vardır (62). Plazma ET düzeylerini normalin 10 katı arttıracak dozda intravenöz ET verildiğinde, renal vasküler dirençte çok belirgin artış, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızında, su ve sodyum atılımında anlamlı düşüşler gözlenmesine karşın, sistemik kan basıncında minimal artış saptanmıştır. Bu durum, hipertansiyon patogenezinde ET-1'in renal etkilerinin belirgin olduğunu ve tuza duyarlı hipertansiyon etiyolojisinde etkili olduğunu göstermektedir (62).

2.2.6. Endotelinlerin pulmoner sistem üzerine etkileri

Akciğerler, ET etkilerinde klerensinde en fazla olduğu organdır (59). Düşük dozlarda pulmoner vazodilatasyon, yüksek dozda ise güçlü vazokonstriksiyon etkileri mevcuttur. Pulmoner hipertansiyon etiyolojisinde ET'lerin etkin olduğu ve bu hasta grubunda ET düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (63). Akciğerlerde, ET-A ve ET-B reseptörleri birlikte bulunur. Uyarılan endotelin reseptörü fosfolipaz C+D, fosfolipaz A₂, Na/H pompası ve kalsiyum kanallarının açılmasını uyarır, sitozolik kalsiyum düzeyinin artmasını sağlar. Endotelin, A ve B₂ reseptörleri düz kaslarda kasılmaya neden olur. B₁ reseptörünün uyarılması ise NO ve prostasiklin aracılı gevşemeye neden olur. Ancak ET-1'in damarlar üzerindeki asıl etkisinin kasılma olduğu düşünülmektedir. Endotelinlerin pulmoner sisteme diğer bir etkileri ise bronkospazmdır. Status astmatikuslu hastaların bronkoalveolar lavaj sıvısında artmış ET düzeyleri de bunun bir göstergesidir. ET'lerin pulmoner mikrovasküler geçirgenliği arttırdığı ve O₂ basıncını azalttığı gösterilmiştir. Gaz değişimi üzerindeki etkisi kesin değildir. Normal koşullar altında plazma ET-1'in temizlendiği yer pulmoner damar yatağıdır. Akciğer hasarında plazma, bronkoalveoler lavajdaki ET-1 düzeyi artar. Ancak bu artışın salınımdaki artışa mı yoksa temizlenmedeki azalmaya mı bağlı olduğu net değildir (64).

2.2.7. ET reseptör antagonistleri

ET'lerin çeşitli vücut sistemleri üzerine olan önemli etkilerinin anlaşılmasına başlaması ile bunların istenmeyen etkilerini ortadan kaldıracak reseptör antagonistleri

üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Bu amaçla, son yıllarda değişik kompetitif ET reseptör antagonistleri tanımlanmıştır. Bu antagonistlerin çoğu ET-A reseptörünün spesifik antagonistidir. ET-1'in etkilerini önlerler. Ancak ET'lerin vazokonstrüksiyon etkisi bazı dokularda, özellikle böbrek damarlarında, hem A hem de B reseptörleri üzerinden olduğundan, her iki reseptöre yönelik antagonistlere gereksinim vardır. Bunlar, ET-1'in kasıcı etkilerinin yanı sıra fosfoinozitol metabolizması ve mitogenez üzerine olan etkilerini de antagonize ederler (59). Bunların pek çoğu henüz deneme aşamasındadır. Oral yolla kullanılabilen tek ET reseptör antagonisti, mikst (A ve B) reseptör antagonisti olan Bosentan'dır. Bosentan, peptid yapısında olmayan güçlü bir ET reseptör antagonistedir (60).

2.3. 6 Dakika Yürüme Testi

Fonksiyonel egzersiz kapasitesini objektif olarak değerlendirmek için çeşitli testler mevcuttur. En popüler klinik egzersiz testleri 6DYT, merdiven çıkma testi, shuttle walk test ve kardiyopulmoner egzersiz testidir (65). Fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek amacıyla 1960'ların başlarında basit bir test olan 12 dakika yürüme testi geliştirildi (66). Yıllar içinde test modifiye edilerek 6DYT geliştirilmiştir. Amerikan Toraks Derneği tarafından yayınlanan rehbera göre, 6DYT uygulaması kolay, daha iyi tolere edilebilir ve diğer yürüme testlerine göre günlük aktiviteleri daha iyi yansıtan bir testtir (67). 6DYT altta yatan neden ve mekanizma hakkında bilgi vermez.

6DYT, hastaların 6 dakikalık bir sürede sert düz bir zeminde hızla yürüyebileceği mesafeyi ölçerek, submaksimal fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmeyi amaçlayan bir testtir. Koridor mesafesinin kısa olması, dönüşlerin sıklığından ötürü daha çok zaman alır ve yürüme mesafesini azaltır. Birçok çalışmada minimum 30 metre uzunluğunda koridor tercih edilmiştir (67).

Teste başlamadan önce hastaların kullandıkları ilaçlar sorgulanmalıdır. Saturasyon, nabız, kan basıncı değerleri işlem öncesi ve sonrasında kaydedilir. Hastalar 10 dakikalık dinlenme periodu sonrasında 3 m'lik mesafelerle işaretlenmiş toplam 30 m'lik koridor boyunca 6 dakikalık sürede tek gözlemci tarafından yürütülür. 6DYT'nde primer ölçüm 6 dakikadaki yürüme mesafesidir. Fakat oksijen saturasyonu, nabız ve dispne gibi parametreler hastanın kliniği hakkında bilgi

verebilir. Hastalar, diğer hastalarla birlikte değil, yalnız yürütülmelidir (67).

Sağlıklı kişilerde 6 dakika yürüme mesafesi 400-700 metre aralığındadır. Bunun yanısıra yapılan birkaç çalışmada farklı metodlar uygulanarak çalışmalar arasında beklenen mesafelerde %30'a kadar bir farklılık görülmüştür. Bu çalışmalar erişkin yaş grubunda yapılmıştır ve çocuklar için güvenilir referans aralıkları yoktur. Testte düşük mesafe spesifik ve tanısal değildir. Eğer 6 dakika yürüme mesafesi düşükse, yetersizliğin altında yatan sebepler araştırılmalıdır. İleri aşamada solunum fonksiyonu, kardiyak fonksiyon, kas gücü, beslenme durumu, ortopedik fonksiyon ve kognitif fonksiyon değerlendirmeleri tanıya yardımcı olabilir.

Borg Dispne Skalası, 1982 yılında Gunnar Borg tarafından fiziksel aktivitenin yoğunluğunu tanımlamak amacıyla geliştirilmiştir. Orjinal Borg skalasında 6-20 arasında puanlama yapılmaktadır. Scala, egzersizin ne kadar yoğun hissedildiği hakkında bilgi verir. 1986 yılında 'American College of Sports Medicine' skalayı 0-10 arasında bir puanlama yaparak yeniden düzenlemiştir (67).

Modifiye Borg Skalası, günümüzde sıklıkla efor dispne şiddetini tanımlamak amacıyla kullanılmasına rağmen, istirahat dispne şiddetini değerlendirmek için de kullanılabilen bir skaladır. Derecelerine göre dispne şiddetini tanımlayan 10 maddeden oluşur. Puanlama 0 (hiç yok) -10 (çok şiddetli) arasında yapılır (67).

Son olarak 2002 yılında yayınlanan 'Amerikan Toraks Cemiyeti' kılavuzuna göre testin endikasyonları, kontraendikasyonları, uygulama ve sonlandırma kuralları standartize edilmiştir (67).

2.3.1. 6 dakika yürüme testi endikasyonları

a) Tedavi öncesi ve tedavi sonrasının karşılaştırılması

- Akciğer transplantasyonu
- Akciğer volüm redüksiyon cerrahisi
- Akciğer rezeksiyonu
- Pulmoner rehabilitasyon
- KOAH
- Kalp yetmezliği
- Pulmoner hipertansiyon

b) Fonksiyonel durumun ölçülmesi

- KOAH
- Kistik fibrozis
- Periferik vasküler hastalık
- Fibromiyalji
- Yaşlı hastalar

Hastanede kalış ve ölüm tahmini

- Kalp yetmezliği
- KOAH
- Primer pulmoner hipertansiyon

2.3.2. 6 dakika yürüme testi kontrendikasyonları

a) Kesin Kontrendikasyon

- Geçmiş ayda, stabil olmayan anjina öyküsü
- Geçmiş ayda geçirilmiş kalp krizi

b) Relatif Kontrendikasyon

- Dinlenme esnasında taşikardi (kalp hızı > 120/dk)
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon (Sistolik kan basıncı >180 mmHg ve kan basıncı > 100 mmHg)

2.3.3. 6 dakika yürüme mesafesine etki eden faktörler

a) Mesafeyi kısaltan faktörler

- Kısa boy (kısa bacak boyu)
- İleri yaş
- Kilo fazlalığı
- Cinsiyet (kadın)
- Yürüme koridorunun kısa olması (fazla dönüş)
- Pulmoner hastalık (KOAH, astım, kistik fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı)
- Kardiyovasküler hastalık (Anjina, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, stroke, geçici iskemik atak, periferik vasküler hastalık)
- Kas-iskelet sistemine ait hastalık (Artritler; ayak bileği, diz veya kalça yaralanmaları, kas zayıflıkları)

b) Mesafeyi uzatan faktörler

- Uzun boy (uzun bacak boyu)
- Erkek olmak
- Yüksek motivasyon
- Hastanın testi daha önce uygulamış olması
- Testten önce performansı etkileyen hastalığına yönelik ilaç kullanımı
- Egzersize bağlı hipoksemisi olanlarda ilave oksijen kullanımı

2.3.4. 6 dakika yürüme testini sonlandırma kriterleri

- Göğüs ağrısı
- Tolere edilemeyen dispne
- Bacak krampları
- Soluk görünüm ve terleme

2.4. Pulmoner Hipertansiyon

PH, dinlenme esnasında ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg'a eşit veya daha yüksek olması olarak tanımlanır. PH, kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar başta olmak üzere birçok nedenle ortaya çıkabilir (68). Pulmoner arter basıncı, pulmoner arter kan akımı ve pulmoner damar direnci tarafından belirlenir ($\text{Basınç} = \text{Akım} \times \text{Direnç}$). İlerleyici bir hastalık olan PH, erken tanı konup tedavi edilmezse sağ ventrikül yetersizliği ve ölümle sonuçlanabilir (69,70).

PH'nın etiyolojik olarak sınıflandırılması ilk olarak 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından desteklenmiş olan 'Primer Pulmoner Hipertansiyon Konferansı'nda yapılmıştır. PH ile ilgili birçok konferans yapılmış son olarak Kaliforniya'da 2008 yılında gerçekleştirilen 'IV. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda pulmoner hipertansiyon sınıflandırması ile ilgili yeni düzenlemeler yapılmıştır.

PH, primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer PH'da altta yatan herhangi neden saptanamaz. Primer PH, en sık 20 ile 40 yaş arasında görülür ve gerçek insidansı bilinmemektedir. Milyonda 1-2 olarak tahmin edilmektedir. Sekonder PH daha yaygın görülmekle birlikte, bu hastalığın prevalansı ile ilgili tahminler elde etmek, etiyolojide birçok hastalığın olmasından dolayı güçtür (71). Kızlarda daha siktir, kız/erkek oranı 1.7-1.8/1'dir (72).

2.4.1. Pulmoner hipertansiyon nedenleri

1. Geniş soldan sağa şanlı lezyonlar (hiperkinetik pulmoner hipertansiyon):
Ventriküler septal defekt, Patent duktus arteriozus, Endokardiyal yastık defekti.

2. Alveolar Hipoksi

A- Akciğer parankim hastalığı

I- Yaygın pnömoni

II- Akciğerlerin hipoplazisi (primer veya sekonder)

III- Bronkopulmoner displazi

IV-İntertisyel akciğer hastalığı (Hamman –Rich sendromu)

V- Wilson-Mikity sendromu

B- Hava yolu darlıkları

I- Üst hava yolu darlığı (tonsil hipertrofisi, makroglossi, mikrognati, laringotrakeomalazi, uyku apnesi)

II- Alt hava yolu darlıkları (astım bronşiyale, kistik fibrozis)

C- Solunum kaslarında yetersizlik (santral sinir sistemi hastalıkları, obezite hipoventilasyon sendromu)

D- Göğüs duvarı ve solunum kası hastalıkları I- Kifoskolyoz

II- İskelet kası güçsüzlüğü veya felci

E- Yüksek irtifada yaşamak

3. Pulmoner venöz hipertansiyon: mitral darlık, kor triatrium, obstruktif total pulmoner venöz dönüş anomalisi, kronik sol kalp yetmezliği, sol taraf obstruktif lezyonları (aort stenozu, aort koarktasyonu). Nadiren, konjenital pulmoner venöz darlıklar pulmoner hipertansiyona neden olabilirler.

4. Primer pulmoner vasküler hastalık

A- Yeni doğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

B- Primer pulmoner hipertansiyon; nadirdir, nedeni bilinmeyen, pulmoner hipertansiyonun ölümcül bir formudur.

5. Pulmoner parankimi veya vasküler yapıyı tutan diğer hastalıklar

A- Tromboembolizm: hidrosefalide uygulanan ventriküloatrial şant, orak hücreli anemi, tromboflebit.

B- Bağ dokusu hastalıkları: skleroderma, sistemik lupus eritematozus, mikst bağ dokusu hastalığı, dermatomiyozit, romatoid artrit.

C- Pulmoner vasküler yapıyı doğrudan etkileyen hastalıklar: şistozomiyazis, sarkoidoz, histiositozis-X.

D- Portal hipertansiyon, HIV enfeksiyonu (73).

2.4.2. Fizyopatolojisi

Normal ftal dolaşımda, akciğerler PA gelen kanın %10'unu alır. Doğumdan sonraki ilk birkaç nefes ile akciğerler açılır ve pulmoner vasküler direnç (PVR) vazodilatasyonun bir sonucu olarak belirgin olarak azalır. Böylece PA'deki kan akciğerlere gitmeye başlar. Hayatın ilk birkaç haftasında PVR, arteriollerdeki düz kasın incilmesi ve yeni damarların eklenmesini kapsayan yeni damar yapılanmasıyla daha da azalma gösterir (72).

Çocuklarda sekonder PH, başta sol-saę şanlı DKH'nın yol aćtıęı artmış pulmoner kan akımına bağlı hiperkinetik PH, alveolar hipoksi, pulmoner venöz basınç artışı ve primer pulmoner vasküler hastalık sonucu gelişebilmektedir (74). Pulmoner arter basıncını belirleyen faktörler, pulmoner venöz basınç, PA kan akımı ve pulmoner vasküler rezistanstır (PVR). PVR, asıl olarak küçük müsküler arter ve arteriollerin enine kesit alanları ile belirlenir. PVR'ın diğer belirleyicileri kanın viskozitesi, akciğerin toplam kitlesi, kan damarlarındaki darlıklar ve damarlara ektramural basılardır. Pulmoner kan akımı veya PVR'tan birinin ya da her ikisinin artmasıyla PA basıncı artar. Her ne sebeple olursa olsun, PH'da sonuç olarak pulmoner arteriollerde daralma vardır ve bu durum PVR'de artış ve saę ventrikül (RV) hipertrofisi ile sonuçlanır. Normalde ince olan RV, 40-50 mmHg'nın üstündeki ani basınç yüküne karşı koyamaz. Bu nedenle PVR'de ani yükselmeye sebep olan herhangi bir durum akut saę kalp yetersizliğine yol aćabilir. Ancak PH yavaş gelişirse RV hipertrofisi olur ve hafif PH (sistolik PA basıncının 50 mmHg civarında olması) klinik bulgular ortaya çıkmadan idare edilebilir. Hafif PH'ye ek olarak, akciğer hastalıkları, alveoler hipoksi veya asidoz gibi ek sorunlar da eklendiğinde saę ventrikülün sistemik arteriyel basınca yaklaşan yüksek basınçlara karşı çalışması gerekir, bu da RV yetersizliğine neden olabilir (74). Saę kalp yetmezliği bulguları, atrial ve ventriküler aritmiler sağkalım üzerinde kötü etkileri olan prognostik faktörlerdir (75).

Pulmoner damarların fonksiyonunu düzenlemede bazı mediatörler rol oynamaktadır. Araşidonik asit metabolitlerinden prostosiklin ve tromboksan A2 sırasıyla pulmoner yatakta vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon'a neden olurlar. Ek olarak prostosiklin trombosit aktivitesi ve endotel hücre proliferasyonunu engeller, oysa tromboksan A2 trombosit aktivitrdr. ET-1, pulmoner damarlarda neden olduğu düz kas proliferasyonu sayesinde vazokonstriktör olarak etki yapar. NO, vazodilatasyon yapar ve düz kas proliferasyonunu engeller (74) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. PH fizyopatolojisinde yer alan mediatörler ve etkileri.

Mediatör	Pulmoner damar tonusuna etkisi	Hemostatik etki	Hücresel etki	Klinik durum
Prostosiklin	Vazodilatasyon	Trombosit fonksiyon engellemesi	Düz kas ve endotel hücre proliferasyon engelleyici	PH azalır
Tromboksan A₂	Vazokonstriksiyon	Trombosit fonksiyon aktivitesi	-	PH artar
Endotelin-1	Vazokonstriksiyon	-	Düz kas hiperplazisi	PH artar
Nitrik oksit	Vazodilatasyon	Trombosit fonksiyon engellemesi	Düz kas ve endotel hücre proliferasyon engelleyici	PH azalır

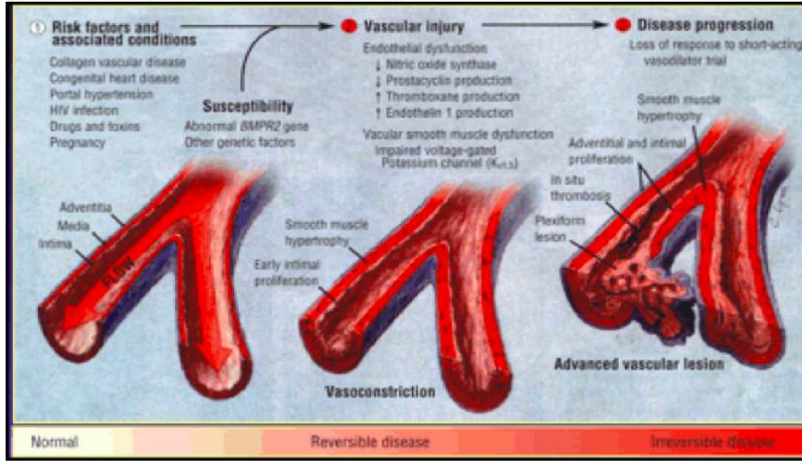
2.4.3. Histopatoloji

PH'a yol açan sebepler ne olursa olsun, PA basıncının artması sonuçta pulmoner damarlarda farklı şiddetlerde anatomik değişikliklere yol açar. PH gelişen hastaların pulmoner damarlardaki histopatolojik değişiklikler Heath ve Edwards tarafından konjenital kalp defektlerine bağlı PH gelişen hastalarda tanımlanmış ve aşağıdaki Tablo 2.6'da evrelendirilmiştir.

Tablo 2.6. PH'nın histopatolojik sınıflaması.

Evre I : Küçük pulmoner arter ve arteriollerde mediyal hipertrofi.
Evre II : Mediyal hipertrofiye ek olarak intimal hiperplazi.
Evre III : Vasküler lümende daralmayla beraber intimal hiperplazi ve fibrozis.
Evre IV : Pulmoner arter ve arteriyollerde pleksiform lezyonlar ve dilatasyon.
Evre V : İntimal fibrozisin hiyalinizasyonu, kompleks pleksiform, anjiomatöz ve kavernöz lezyonlar.
Evre VI : Nekrotizan arterit.

Evre III'e kadar olan pulmoner damarlardaki değişiklikler kısmen geri dönüşümlü olsada, evre IV-VI'daki damarsal değişiklikler geri dönüşümsüzdür (74) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Pulmoner hipertansiyonun damarlar üzerine etkileri.

Vasküler endotel tarafından sentezlenen vazoaaktif maddelerin kompleks ilişkisi sonucu damar tonusunda meydana gelen değişiklikler PH'ü olan hastaların akciğer biyopsilerinin elektron mikroskopik incelemelerinde gösterilmiştir. Gerilim stresi vazoaaktif maddelerin üretiminde değişikliklere neden olmaktadır. Endotel hasarı sonucu vazokonstriktör ve vazodilatör denge bozulmakta ve düz kas hücrelerinde proliferasyon ve hipertrofi gelişmektedir (76). Devam eden stres varlığında adventisya ve ekstraselüler matrikste elastin ve kollajen depolanması gelişerek geri dönüşümsüz pulmoner vasküler hastalık gelişmektedir. Trombositlerin hasarlı endotel hücrelerine yapışması, mikrotrombus oluşumunu kolaylaştırmakta ve vazoaaktif maddelerin salınımına yol açmaktadır. Trombositlerden serbestleşen başlıca mediatörler; TxA₂, serotonin, PDGF, PAF, TGF- β ve VEGF'dir. PAH fizyopatolojisinde hipoksi, artmış akım ve basınç, ilaçlar, toksinler gibi birçok neden endotel hücresi hasarına yol açmaktadır (77). Prostasiklin, endotel tarafından salınan vazoaaktif bir mediatör olup araşidonik asit ürünüdür. Trombositlerde sentezlenip salınan vazokonstriktör etkili, agregasyon artıran tromboksan A₂ (TxA₂) ile zıt etkilere sahiptir. Bu iki madde fizyolojik koşullarda prostasiklin lehine olan bir dengedeysen PH'ta prostasiklin düzeyi pulmoner damar yatağında azaldığı gösterilmiştir (78). NO birçok dokuda hücrel ve fizyolojik işlevlerin düzenlenmesini sağlayan bir moleküldür. NO nitrik oksit sentetazın (NOS) etkisiyle L-arjininden sentezlenir ve yarı ömrü çok kısadır. NO, vasküler düz kas hücrelerinde çözünür guanil siklaza bağlanarak bu enzimi inaktive eder. Hücre içi siklik guanidin monofosfat (cGMP) birikimine yol açarak

damarlarda gevşemeye neden olur. NO, ayrıca endotele lökosit ve trombosit agregasyon ve adhezyonunun inhibisyonunda, kas hücre proliferasyonunun azaltılmasında da rol alır (79). Endotelin-1 bugüne kadar bilinen en güçlü vazokonstriktör maddedir. Endotelin-1'in vazokonstriktör etkileri dışında damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını uyarır. PAH'da pulmoner damar yatağında ET-1 yapım artışı ile birlikte, ET-1'in akciğer klerensinin azaldığı gösterilmiştir. Endotel hücresinden damar bütünlüğünü koruyucu NO, prostasiklin gibi mediatörlerin yapımı ve salınımı azaldığında ET-1 yapımı artmaktadır. Hasarlı endotel hücre yüzeyinde trombosit adezyonu ve agregasyonu kolaylaşmakta, trombositlerle endotel hücreleri arasındaki etkileşim sonucunda ET-1 salınımı artmaktadır. Sonuç olarak net etki, pulmoner damar yatağında vazokonstriksiyon düz kas ve fibroblast çoğalması uyarılarak vazokonstriksiyon ve PVR'da artış meydana gelmektedir (80). Vazokonstriksiyon tüm PH tiplerinde erken ortaya çıkan ortak bir yanıttır.

2.4.4. Klinik bulgular

PH'da erken dönemde hiçbir belirti olmayabilir. Hastanın yaşına göre semptom ve bulgular değişkenlik gösterir. Küçük çocuklarda kalp yetmezliği, büyüme ve gelişme geriliği bulguları; büyük çocuklarda efor ve egzersiz sırasında ilerleyici dispne, halsizlik, baş dönmesi ve çarpıntı başlıca semptomlardır. Daha sonraki dönemlerde göğüs ağrısı, senkop, öksürük gibi spesifik olmayan semptomlar, geç dönemde ise sağ kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları görülür. Semptomların başlamasından tanıya kadar geçen ortalama süre 2,8 yıldır (81). PH'da fizik muayene bulguları olarak, oskültasyonda sert S2, pulmoner odakta yumuşak sistolik ejeksiyon üfürümü, triküspit yetersizliğinin pansistolik üfürümü, pulmoner yetersizliğinin diyastolik üfürümü duyulur. Diğer fizik muayene bulguları periferik ödem, siyanoz, juguler venöz distansiyon, hepatomegali ve asit olarak sayılabilir. Sıklıkla PH'a eşlik eden hastalıkların semptomları klinikte ön plana geçmektedir.

2.4.5. Tanı yöntemleri

Çocuk hastaların değerlendirilmesinde ilk adım iyi bir öykü ve fizik inceleme ile başlar. Hemodinamik değişikliklere karşın erken dönemde PH'da bulgu olmayabilir. Elektrokardiyografide sağ aks sapması ve sağ ventrikül hipertrofisi görülür. Telekardiyogramda pulmoner arterde genişleme ve akciğerde periferik kanlanmanın

azalması ileri evrelerde ortaya çıkmaktadır. Konvansiyonel ekokardiyografi hafif ya da asemptomatik PH izlemi için uygun değildir. Ekokardiyografide sağ atriyum, sağ ventrikül ve pulmoner arterin geniş görülmesi, pulmoner kapak ve triküspit kapakta yetmezlik olması tanı için uyarıcı bulgular olmalıdır. Konvansiyonel EKO'nun tanıda yetersiz kalması ileri tetkikleri gündeme getirmiştir. PWDD görüntüleme bu tanı yöntemlerinden birisidir. Hastaların fonksiyonel kapasitelerini değerlendirmek amacıyla 6DYT kullanılır. Bu test özellikle tedavi ve prognoz takibinde önemlidir ancak büyük çocuklarda yapılabilir. Tüm tanı yöntemleri içerisinde en güvenilir yöntem ise kalp kateterizasyonudur (81). Kalp kateterizasyonu sırasında elde edilen hemodinamik veriler PH'in nedeni, derecesi ve tipi konusunda son derece önemli bilgiler verir.

2.4.6. Tedavi

Günümüzde tanı ve tedavi olanaklarının gelişimine paralel olarak PH vakalarında ortalama yaşam süresi artmıştır. Yaşam süresinin uzamasına katkısı olan en önemli faktör hastaların vazodilatatör tedaviye verdiği yanıttır. PH'lu hastaların tedavisinde, spesifik tedavi yaklaşımlarından önce yapılan geleneksel tedavide egzesiz kısıtlamasının yanı sıra antikoagülan, vazodilatatör, diüretik, kardiyak glikozidler gibi ilaçlar ve oksijen tedavisi uygulanmaktaydı. Spesifik tedavi yaklaşımında PH'li hastalara altta yatan hastalıklar ve eşlik eden patolojiler yönünden geniş çaplı bir değerlendirme yapılmalıdır. Altta yatan nedenler ve eşlik eden patolojiler düzeltildikten sonra spesifik PH tedavisi yapılmalıdır (82).

PH'ta üç ana yol üzerinden (endotelin, NO, prostasiklin) anormal proliferasyon, anormal kontraksiyon meydana gelmektedir. Tüm PH hastalarındaki etiyolojiler farklı olmakla birlikte hepsinin benzer patolojiye sahip oldukları belirlenmiştir. Ortak patofizyolojileri esas alınarak tedavi üç ana yola üzerine hedeflenmektedir. Tedavi stratejileri içinde ET reseptör antagonistleri, prostasiklin ve prostasiklin analogları ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri yer almaktadır (83).

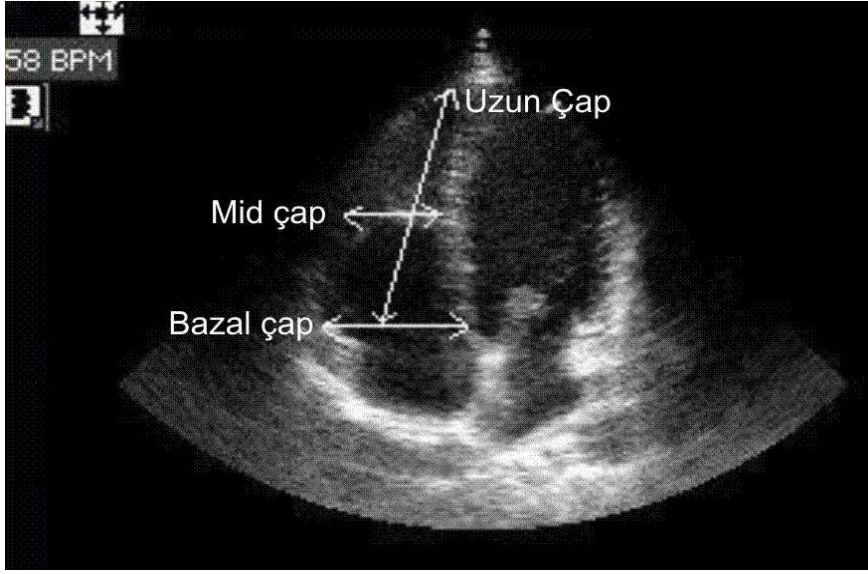
2.5. Transtorasik Ekokardiyografi

Girişimsel tetkikler her ne kadar altın standart olarak kabul edilsede, PH tanı ve takibinde daha yaygın kullanılabilen ve tekrarlanabilen noninvaziv tetkiklerin rolü çok önemlidir.

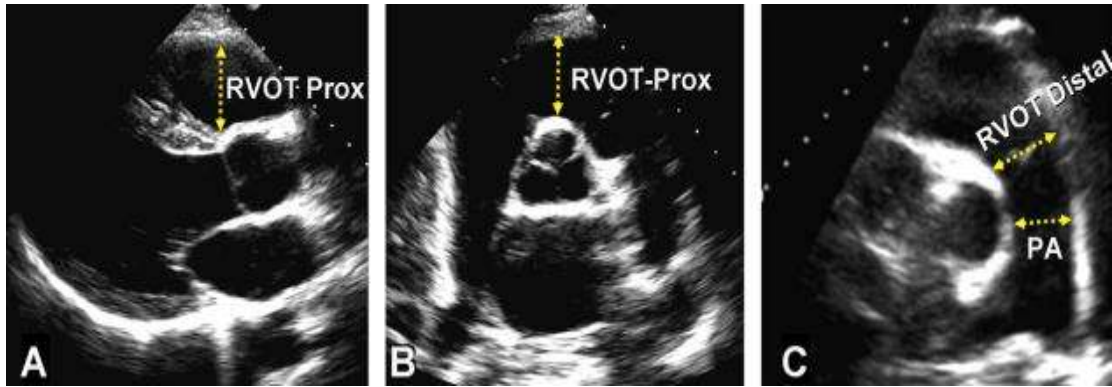
2.5.1. Konvansiyonel transtorasik ekokardiyografi

Pulmoner arteriyel basıncı (PAB) ve sağ kalp hemodinamikleriyle bağlantılı birçok değişkenin tahmini ölçümünde kolay uygulanabilir, non-invaziv ve ucuz bir yöntemdir. Pulmoner basıncın arttığı durumlar için kullanılan kullanılan noninvaziv tanısal testler arasında transtorasik ekokardiyografi ayırt edici bir metoddur. Konjenital kalp hastalıkları, kalp odacık boyutları, duvar hareketleri, ventrikül fonksiyonları, kapak morfolojileri, perikard sıvısı hakkında bilgi verir (84). Sağ ventrikülün sistolik disfonksiyonu ve dilatasyonu, sağ ventrikul duvar kalınlığında artış, sağ ventrikül kavitesi içinde spontan eko kontrast görüntüsü, interventrikuler septum biçim ve işlev anormallikleri, interatrial septumun sola deviyasyonu (sağ atriyum basıncındaki yüksekliğe bağlı), sol ventrikül kavitesinin küçülmesi, ana pulmoner arter ve vena kava inferiyorda dilatasyon, triküspit yetmezliği pulmoner hipertansiyonu düşündüren diğer bulgulardır. Ancak bu bulgular daha çok hastalığın ileri evrelerinde görülür (85).

Sağ ventrikül, düşük olan pulmoner vasküler dirence karşı çalıştığı için ince duvarlı, düşük basınçlı ve kompliyansı yüksek bir yapıdır. Sağ ventrikülün karmaşık geometrik yapısı ve endokardiyal sınırların her zaman iyi değerlendirilememesi nedeni ile sağ ventrikül sistolik fonksiyonu sıklıkla kalitatif olarak değerlendirilir (84). Sağ ventrikül, sağ ventrikül çıkış yolu ve pulmoner arter çaplarının ölçümü, sağ ventrikül fonksiyonları hakkında kantitatif bilgi verebilir. Septum-sağ ventrikül serbest duvar triküspit kapak düzeyinden, septum ortası -serbest duvar ortası arasından ve triküspit kapak düzeyi ile apex arasından ölçüm yapılır. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner arter sıklıkla genişler, pulmoner arter çapı 2,2 – 2,5 cm ise hafif, $\geq 3,0$ cm ise ileri dilate demektir (Şekil 2.6, Şekil 2.7).

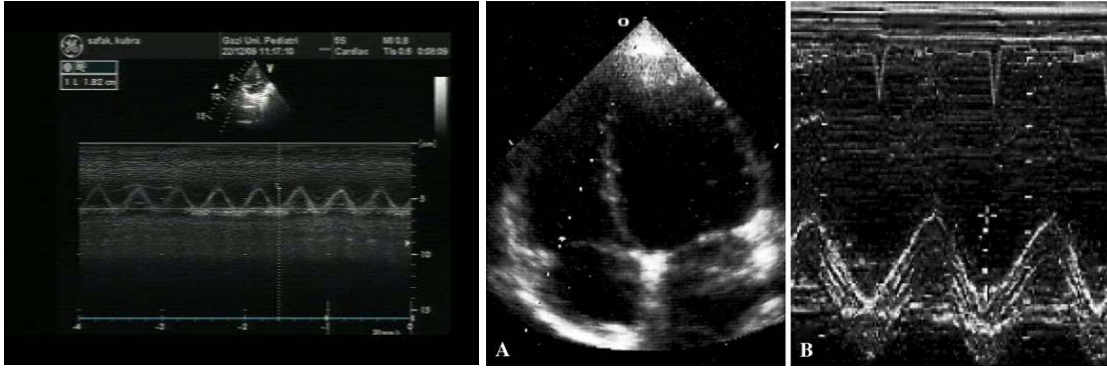


Şekil 2.6. Apikal 4 boşluktan sağ ventrikül çaplarının ölçülmesi.



Şekil 2.7. RVOT ve PA çap ölçümü.

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için triküspit kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi (TAPSE) kullanılabilecek bir parametredir. TAPSE'nin normal değeri 18-20 mm olup, TAPSE < 20 mm sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunu gösterir. PAH hastalarında triküspit anülüsün sistolde apikale yer değiştirmesinin kateter anjiyografi ile karşılaştırıldığında sağ ventrikül sistolik fonksiyonu ile uyumlu olduğu ve prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.8) (87).



Şekil 2.8. TAPSE ölçümü.

2.5.2. Doppler ve PW doku Doppler görüntüleme

Doppler ekokardiyografi, gönderilen ultrason sinyallerinin hareket eden objelerden yansıması sırasında frekanslarda olan değişikliklerin ölçülmesi prensibine dayanır. Ana uygulama kalp ve damarlardaki kan akımının ölçülmesidir. Eritrositlerden yansıyan USG dalgaları düşük amplitüdlü, ancak yüksek frekanslıdır (150 cm/s). Kardiyak yapılardan yansıyan dalgalar ise yüksek amplitüdlü ancak düşük frekanslıdır (5-15 cm/s). Klasik Doppler çalışmalarında filtreler düşük frekanslı ve yüksek amplitüdlü dalgaları (kardiyak dokulardan gelen) rezorbe eder. İlk kez 1989 yılında Isaaaz filtreleme özelliklerini değiştirerek (eritrositlerden gelen düşük amplitüdlü, yüksek frekanslı dalgaları süzerek) miyokardiyal hızları doku doppler görüntüleme (DDG) tekniği ile ölçmeyi başarmıştır. DDG tekniği, geleneksel doppler tekniğine benzer, ancak DDG tekniğinde kan elemanlarının akım hızı yerine miyokardiyal hızlar analiz edilerek kardiyak işlevler değerlendirilir (88). DDG kardiyak siklus boyunca miyokardiyal duvar hızlarının segmental olarak ölçülebilmesine olanak tanımıştır. Özellikle mitral ve triküspit annüler hareketlerinin DDG ile değerlendirilmesi kardiyak işlevlerin standart sistolik ve diyastolik ekokardiyografik ölçümlerine tamamlayıcı bir yöntem oluşturmuştur. İnceleme tekniğinde; kursor miyokardda incelenecek segment üzerine yerleştirilir. Miyokardın hareket yönüne göre pozitif ve negatif Doppler dalgaları elde edilir. Miyokardın sistolik ve diyastolik işlevi her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Geleneksel Doppler ve DDG tekniği açı bağımlıdır, bu nedenle farklı miyokard segmentlerinin aynı anda analizine olanak tanımaz (89).

Sağ ventrikul diyastolik fonksiyonlarını değerlendirirken triküspit kapak

Doppler incelemesi kullanılmaktadır. Ekspiryum sonunda yapılan triküspit kapak Doppler inflow incelemesinde E/A <1 sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonunu göstermektedir (89,90).

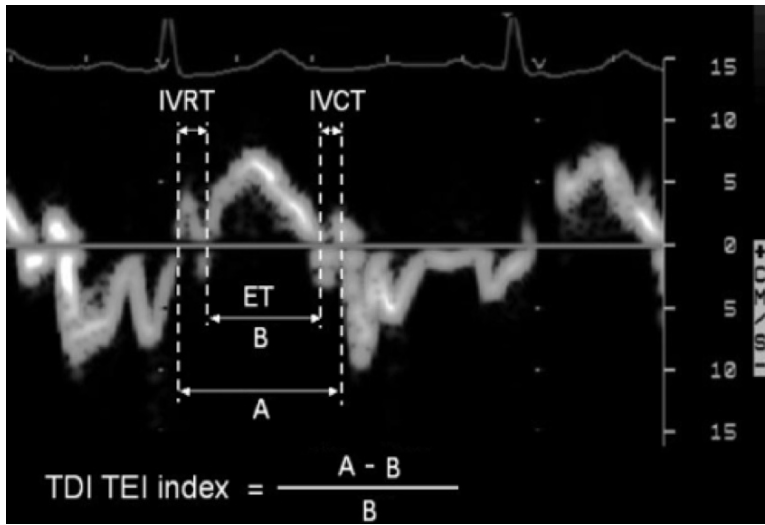
Pulmoner darlık veya sağ ventrikül çıkış yolunda darlık bulunmadığı durumlarda sistolik PAB'nın sağ ventrikül basıncına eşit olduğu kabul edilir. Tahmini PAB hesabında en güvenilir yöntem triküspit yetersizliği üzerinden yapılan ölçümdür. Yock ve Popp tarafından 1984 yılında; klinik olarak sağ kalp yetersizliği bulunan 62 hastalık bir seride; sadeleştirilmiş Bernoulli eşitliğinde "triküspit yetersizlik jetinin maksimum hızını" kullanarak transtriküspit gradiyenti hesapladılar. Transtriküspit gradiyente ortalama sağ atriyal basıncı eklediklerinde kateterizasyon ile elde edilene çok yakın sağ ventrikül sistolik basınç değerleri elde ettiler (91). Bu yöntemde, pulmoner arter basıncının noninvaziv olarak belirlenebilmesi için ölçülebilir bir TY jetinin olması esastır. Triküspit yetersizliği jeti üzerinden hesaplanan sistolik PAB'nın duyarlılık %79-100, özgüllük ise %60-98 olarak gösterilmiş ve Doppler ekokardiyografide ölçülen PAB'nın invaziv yöntemle doğrudan ölçülen basınçla korele olduğu belirtilmiştir (90,91). Ancak yapılan çalışmalarda bazı hastalarda triküspit regürjitan jet olmadığı halde PH olabileceği kateterle invaziv yapılan ölçümlerle gösterilmiştir. Sistolik PAB transtorasik ekokardiyografide; Bernoulli eşitliği kullanılarak, apikal dört boşluk veya sağ ventrikül giriş yolu pencerelerinden elde edilen triküspit yetersizlik akımının tepe hızının karesinin dört katına sağ atriyum basıncının eklenmesi ile bulunur (Şekil 2.9) (91).

$$\text{Sistolik PAB} = [4 \times (\text{triküspit yetersizlik akımı hızı})^2] + \text{sağ atriyal basınç}.$$



Şekil 2.9. Bernoulli eşitliği kullanılarak PA basıncı hesaplama.

Pulmoner vasküler direnç invaziv olarak transpulmoner basınç gradiyentinin transpulmoner akıma bölünmesi ile bulunur. Ancak sağ ventrikül preejeksiyon ve ejeksiyon zamanı, sağ ventrikül çıkış yolu velositesinin akselerasyon zamanı gibi parametreler kullanılarak noninvaziv olarak ekokardiyografi ile pulmoner vasküler direnç tahminine yönelik çalışmalar vardır. Pulmoner vasküler direnç, triküspit yetersizlik velositesi (TY) ve sağ ventrikül çıkış yolu akım hız zaman integrali (RVOT VTI) kullanılarak hesaplanabilir (92) (Şekil 2.10)



Şekil 2.10. Doku doppler değerlendirme.

2.5.3. Doku Doppler ekokardiyografik indeksler

DDG'de inceleme sırasında elde edilen zaman aralıklarına göre sistolde; IVCT (izovolemik kontraksiyon zamanı), S dalgası (sistolik dalga), IVRT (izovolemik relaksasyon zamanı) diyastolde ise E dalgası (erken diyastolik, myokardiyal hız), diyastaz, A dalgası (geç diyastolik miyokardiyal hız) ölçümleri elde edilir (93).

Akselerasyon Zamanı (AcT), ejeksiyondan pik sistolik velositeye kadar ms olarak geçen zaman olarak tanımlanır. Normal erişkin bireylerde 140 ms dolaylarında olup pulmoner hipertansiyonun derecesine bağlı olarak azalır. Akselerasyon zamanı ile PA sistolik, diastolik ve ortalama basıncı arasındaki ters ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Akselerasyon zamanı 70-90 ms'e kadar düşen olgularda pulmoner arter sistolik basıncı 70 mmHg'ya kadar yükseldiği bulunmuştur. Bu verilerle yaygın olarak PAB, triküspit regürjitan jetten Doppler ile elde edilen tahmini basınç yerine akselerasyon zamanı ölçümü ile yapılmaya başlanmıştır. Bu

ölçüm özellikle gösterilebilir triküspit yetmezliği olmayan hastalarda önem kazanmaktadır (94). Saptanabilir triküspit regürjitan jetin olmadığı hastalarda pulmoner hipertansiyon olmadığı ekarte edilemez.

Deselerasyon zamanı pik E akım hızının bazal düzeye inmesine kadar geçen süredir. E akımını, düşük bir akım hızında ventriküle doluşun devam ettiği diyastazis dönemi izlemektedir. Bu periyotta ventrikülün basınç ve volüm artışı minimaldir. Kalp hızının arttığı durumlarda diyastazis safhası kısalmış ve görülmez olur. Diyastazis safhasından sonra ventrikül doluşunun 3. ve son dönemi olan atriyal kontraksiyona ait doluş başlar. Bu dönem ekokardiyografik incelemede A dalgası olarak görülür. Atriyal kontraksiyon süresinde ventriküllerin volümü, diyastazis safhasına göre daha fazla, hızlı doluş safhasına göre daha az artar. RV ventrikül basıncında ise daha önceki doluş dönemlerine göre önemli artış olur (90).

Sağ ventrikül miyokard performans indeksi (Tei indeksi) global ventrikül performansını yansıtır, IVRT ve IVCT toplamının pulmoner ejeksiyon zamanına (ET) bölünmesi ile hesaplanır $[Tei\ indeks = (ICT + IVRT) / ET]$. RVMPI; apikal dört boşluk görüntüde triküspit yetersizlik akımı süresinden (veya transtriküspit Doppler trasesinde diyastolik akımın bitiminden bir sonraki diyastolik akım başlangıcına kadar geçen süreden) parasternal kısa aks görüntüden “pulsed wave” (PW) Doppler ile sağ ventrikül çıkış yolu akım örneğinden elde edilen ejeksiyon süresi çıkarılıp kalan değerlerin ejeksiyon süresine bölünmesi ile bulunur (95). Ayrıca triküspit anülüs doku Doppler trasesinden yararlanılarak da sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi hesaplanabilir. Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksinin normal değeri $0,28 \pm 0,04$ ’tür (95).

PH hastalarında sağ ventriküldeki sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak, sağ ventrikül miyokard performans indeksinde artış saptanır. Dyer ve ark. tarafından PH’li pediatrik populasyonda yapılan bir çalışmada RV MPI’nin invaziv ölçülen ortalama PAB değeri ile ilişkili olduğunu ve tedavi sonrası PAB monitorizasyonu için kullanılabileceği bildirilmiştir (96). Ancak ardyük etkilerinden MPI’nin relatif olarak bağımsız olduğu düşünülürse daha fazla sayıda ve geniş hasta gruplarında çalışmaya ihtiyaç vardır.

PH hastalarında sağ ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül yüklenmesi ve interventriküler septumun sol ventrikül kavitesine doğru yer değiştirmesine bağlı olarak sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu görülebilir. Doku Doppler incelemede,

mitral lateral anülüsten alınan sistolik (S') ve erken diyastolik (E') hızları normalken septal S' ve E' hızları azalmıştır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu interventriküler septumun anormal relaksasyonundan kaynaklanabilirse de sağ ventrikül debisinin azalmasına bağlı sol ventrikülün doluşunun göreceli olarak azalmasından kaynaklanabileceği de düşünülmektedir (97).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Araştırma, ileriye dönük (prospektif) bir çalışma olarak planlanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji İmmünoloji Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda, BE tanısıyla izlenen 40 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak, hasta grubu ile yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) uyumlu göğüs ağrısı veya üfürüm şikayeti ile başvuran, klinik ve laboratuvar tetkikleri normal 30 hasta seçildi. BE tanılı hastalar non-KF BE (Grup 1, n=20) ve KF BE (Grup 2, n=20) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grubu yaş aralığı 6-18 yaş olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan hastalardan, kontrol grubu ve ebeveynler bilgilendirilerek 'bilgilendirilmiş onam belgesi' alındı ve tüm çalışma sürecinde insanlar üzerindeki biyomedikal araştırmalara düzen getiren ve 2000 yılında gözden geçirilen "Helsinki Deklarasyonu"na uyuldu. Çalışma için, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Son üç hafta içerisinde enfeksiyon öyküsü veya balgam değişikliği saptanan
2. Lobektomi veya torasik cerrahi öyküsü olan
3. Pulmoner hipertansiyona yol açabilecek anatomik kardiyak patolojisi olan
4. Pulmoner hipertansiyon tedavisi alan, kalp yetmezliği olan
5. Oksijen ihtiyacı olan
6. Ortopedik problemi ve/veya sistemik başka hastalığı olan
7. Aydınlatılmış onam ile ebeveynleri tarafından çalışmaya katılmasına izin verilmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

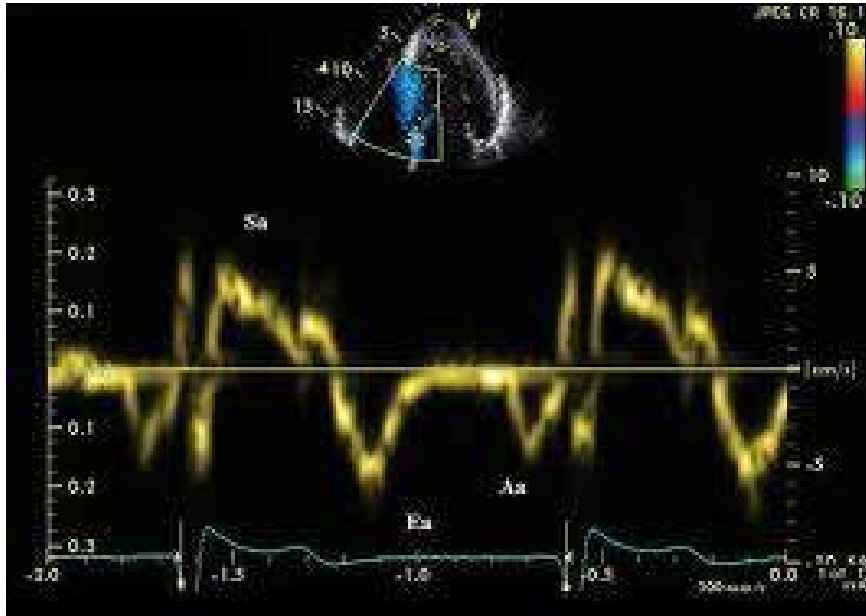
3.2. Çalışma Planı

Tüm olguların yaş, cinsiyet, kilo, boy, tanıları, son üç ay içerisinde yapılmış solunum fonksiyon testi parametreleri ve HRCT'de BE saptanan lob sayısı kaydedildi.

3.2.1. Ekokardiyografik inceleme

Ekokardiyografik görüntüler, GE Vivid 7 EKO cihazı ile 3 MHz'lik prob kullanılarak yapıldı. Tüm ölçümlerde "American Society of Echocardiography"

önerileri referans alındı. Tüm ölçümler aynı çocuk kardiyoloji yan dal asistanı tarafından, hasta sol yanına yatar pozisyonda iken gerçekleştirildi. Hastalara M-mode, iki boyutlu (2D), renkli 2D, Doppler, renkli Doppler ekokardiyografi ve pulse wave renkli doku Doppler (PWDD) ekokardiyografi değerlendirmeleri yapıldı. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları oranının yüzdesi ile ejeksiyon fraksiyonu (%EF) ve kısalma fraksiyonu (%KS) iki boyutlu görüntüleme kılavuzluğunda M-mode ile ölçüldü. Apikal 4 boşluktan sağ ventrikül çaplarının ölçümleri, RVOT (sağ ventrikül çıkış yolu) ve PA çapları ölçüldü. TAPSE değeri M mode ile ölçülen üç değer ortalaması alınarak kaydedildi. Triküspit yetersizliği olan hastalarda akım hızından Bernoulli eşitliğine göre ortalama PAB (Ortalama pulmoner arteriyel basınç) hesaplandı. Doppler hız kayıtları üç kardiyak siklus incelenerek yapıldı. Sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları, Doppler ile mitral ve triküspit akım velositesinden pik erken diyastolik akım (E-vel), pik geç diyastolik akım (A-vel) hızları ve E/A hesaplandı. PWRDD Doku Doppler değerlendirme eşzamanlı tek derivasyonlu EKG kaydı ile yapıldı. Sağ ventrikül ve sol ventrikül E' dalgası, A' dalgası, S dalgası, IVCT, IVRT, ET, MPI, ölçümleri gerçekleştirildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. PWDD değerlendirme.

3.2.2. 6 dakika yürüme testi (6DYT)

Çalışmaya alınan hastaların hepsine 6DYT, 2002 Amerikan Toraks Cemiyeti konsensusuna göre uygulandı.

Test öncesi hastaların kullandıkları ilaçlar ve dozları öğrenildi. Saturasyon, nabız ve kan basıncı değerleri işlem öncesi ve sonrasında kaydedildi. Hastaların saturasyon değerleri puls oksimetri cihazı ile ölçüldü. Hastalar 10 dakikalık dinlenme periodu sonrasında 3 m'lik mesafelerle işaretlenmiş toplam 30 m'lik koridor boyunca 6 dakikalık sürede tek gözlemci tarafından yürütüldü. Altı dakika süresince kendi yürüme tempolarında olabildiğince hızlı yürümeleri istendi. Teste başlamadan önce hastalara solunum sıkıntısı hissedersen test sırasında dinlenebilecekleri ve bu sürenin test süresine dahil olduğu anlatıldı. Test sonunda yürüme mesafesi ve dispnea skalası (Borg skalası) (Tablo 3.1) kaydedildi. 6DYT hastane içinde, acil müdahale yapılabilecek bir yerde yapıldı.

Tablo 3.1. Borg skalası.

Semptom	Skor
Dispnea yok	0
Çok hafif	1
Hafif	2
Orta	3
Şiddetli	4-5
Şiddetli (Ağır)	6-7
Çok şiddetli	8-10

3.2.3. Serum endotelin (ET-1) analizi

Çalışmaya alınan tüm hastalardan ve kontrol grubundan 5 cc venöz kan örnekleme yapıldı. ET-1-2-3 çalışılacak numuneler antikoagülansız tüpe kondu. Kan örnekleri alındıktan sonra, 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar, çalışma gününe kadar -80°C de saklandı. Serumlar çalışma günü sadece bir kez çözüldü. Serum ET-1, ET-2 ve ET-3 düzeyleri insan endotelin kitleri ile ELISA yöntemi kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar, hasta ve kontrol grubunun ortalama değerleri alınarak 'pg/ml' birimi ile verildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

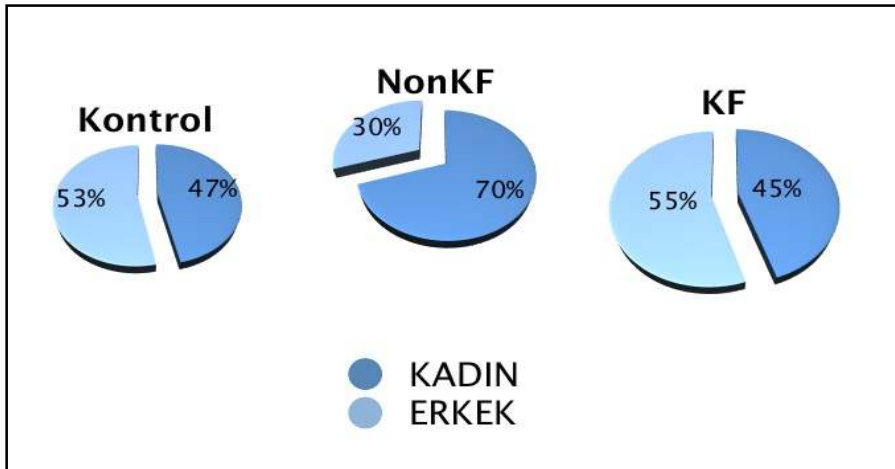
İstatistiksel analizler SPSS (versiyon 17.0, SPSS Inc, Chicago, USA) Windows programı kullanılarak yapıldı. Önce hasta ve kontrol grupları arasında tanımlayıcı veriler belirlendi. Grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler için “ANOVA Testi”, subgrup analizinde “Tukey” testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında “Ki-Kare testi” kullanıldı. Parametrik değişkenler arasında “Pearson korelasyon test”i ve non parametrik değişkenler için ve “Spearman's korelasyon testi” uygulandı. Korelasyon katsayısının 0,00-0,25 olması çok zayıf, 0,26-0,49 olması zayıf, 0,50-0,69 orta, 0,70-0,89 yüksek, 0,90-1,00 çok yüksek korelasyonu göstermektedir. Tüm sayısal veriler ortalama değer $\pm$ SD olarak belirtildi. P değeri $< 0,05$ olanlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji, İmmünoloji ve Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda BE tanısı ile izlenen 40 hasta ve 30 sağlıklı çocuk kontrol grubu olmak üzere toplam 70 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar non KF-BE (n=20) ve KF-BE (n=20) olmak üzere iki grup altında değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan üç grup yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzerdi.

4.1. Kontrol ve Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri

Non KF-BE tanılı 20 olgunun 14'ü (%70) kız, 6'sı (%30) erkek olup, yaş ortalamaları $11,40 \pm 4,10$, KF-BE'ı tanılı 20 olgunun 9'u (%45) kız, 11'i (%55) erkek olup, yaş ortalamaları $11,40 \pm 4,32$ yıl idi. Kontrol grubundaki hastaların 14'ü (%47) kız, 16'sı (%53) erkek olup, yaş ortalamaları $11,30 \pm 3,80$ yıl olarak saptandı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Grupların cinsiyet dağılımları.

VKİ'lerine bakıldığında non-KF grubunun ortalaması $17,1 \pm 3,16$, KF grubunun ortalaması $16,0 \pm 2,9$ ve kontrol grubunun ortalaması ise $17,4 \pm 3,7$ idi.

Gruplar arasında demografik özellikler (yaş, cinsiyet, kilo, boy, VKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri.

	Non-KF	KF	Kontrol	p
n	20	20	30	
Yaş	11,40±4,10	11,40±4,32	11,30±3,80	0,991
Kilo (kg)	35,60±15,50	34,10±15,00	37,70±16,70	0,774
Boy (cm)	140,10±24,00	141,80±21,10	143,30±21,00	0,884
BMI (kg/m ²)	17,10±3,16	16,00±2,90	17,40±3,70	0,345

4.2. Endotelin Düzeyleri

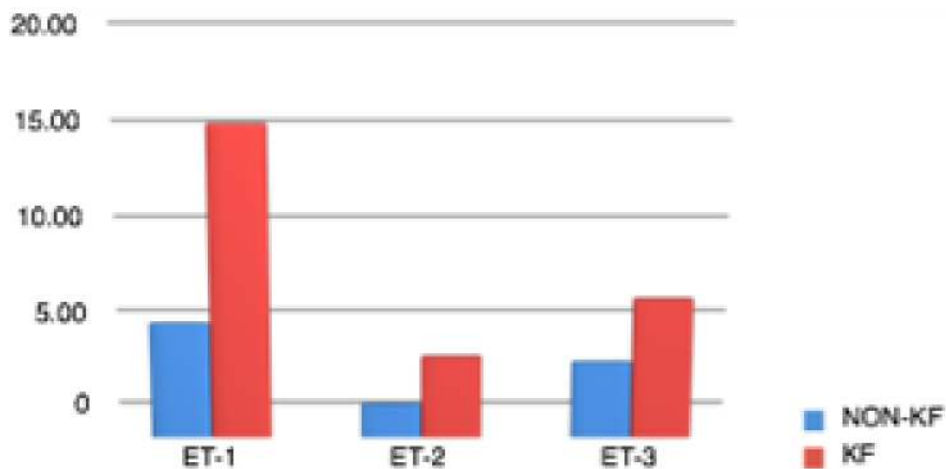
ET-1 düzeyleri, non-KF grubunda 5,92±2,30, KF grubunda 16,01±16,80 ve kontrol grubunda 2,74±0,80 saptandı. ET-2 ve ET-3 düzeyleri benzer şekilde her iki hasta grubunda yüksekti. ET-1, ET-2 ve ET-3 düzeyleri her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$). Kontrol ve hasta gruplarının ET düzeyleri Tablo 4.2’de, gruplar arası ET düzeylerinin dağılımı Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Endotelin düzeyleri.

	Non-KF	KF	Kontrol	p ¹	p ²	p ³
ET-1 (pg/ml)	5,92±2,30	16,01±16,80	2,74±0,80	0.002*	0.035*	0.001*
ET-2 (pg/ml)	1,78±0,90	4,18±3,50	0,25±0,30	0.001*	0.025*	0.001*
ET-3 (pg/ml)	3,90±1,60	7,17±5,30	0,90±0,70	0.003*	0.003*	0.001*

p¹: Non-KF ve KF grupları, p²: Non-KF ve kontrol grupları, p³: KF ve kontrol grupları

*: $p<0.05$



Şekil 4.2. ET düzeylerinin dağılımı.

4.3. Yürüme testi

Çalışmaya katılan hastaların tümüne 6 dakika yürüme testi yaptırılmıştır. Test sırasında komplikasyon gözlenmemiştir. Ortalama yürüme mesafesi non-KF-BE grubunda $616,00 \pm 67,00$ m, KF-BE grubunda $602,00 \pm 75,00$ m, kontrol grubunda ise $593,00 \pm 71,00$ m'dir. Hasta grupları kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yürüme mesafeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Test sırasında egzersizinin ne kadar yoğun hissedildiğini gösteren Modifiye Borg skalası tüm hastalarda 0-1 arasında saptanmıştır. Hastalar egzersiz sırasında yorgunluk belirtmemişlerdir. Hasta ve kontrol gruplarının 6DYM'leri Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların 6DYM sonuçları.

	Kontrol	Non-KF	KF	p
n	30	20	20	
6 DYM (m)	$593,00 \pm 71,00$	$616,00 \pm 67,00$	$602,00 \pm 75,00$	0,500

4.4. Solunum Fonksiyon Testi ve HRCT Sonuçları

BE tanılı hastaların hepsinin son 3 ay içerisinde yapılmış olan SFT'leri kayıt edildi. Kontrol grubuna SFT yaptırılmamıştır. Hastaların ortalama FEV₁/FVC değerleri non-KF-BE tanılı hastalarda $111,65 \pm 10,00$ ve KF tanılı hastalarda $111,95 \pm 11,60$ idi. İki grup arasında SFT'leri değerlendirildiğinde istatistiksel fark saptanmamıştır.

Hastaların HRCT'leri değerlendirildiğinde tutulan ortalama akciğer lobu sayısı non-KF-BE grubunda $1,7 \pm 1,0$, KF grubunda $1,5 \pm 1,0$ 'dir. Gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Bulgular Tablo 4.4'de görülmektedir.

Tablo 4.4. Hastaların SFT ve HRCT sonuçları.

	Non-KF	KF	p
n	20	20	
FEV ₁ /FVC	$111,65 \pm 10,00$	$111,95 \pm 11,60$	0,820
HRTC (lob)	$1,70 \pm 1,00$	$1,50 \pm 1,00$	0,461

4.5. Konvansiyonel Ekokardiyografi Bulguları

Hasta grupları kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında konvansiyonel ekokardiyografik incelemede sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirdiğimiz; EF, sol ventrikül sistol ve diastol sonu hacim değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi.

Diastolik disfonksiyonu gösteren parametrelerden mitral kapak E velositesi (erken diyastolik akım), A dalga velositesi (atrial kontraksiyon dalgası) ve E/A oranları hasta gruplarının kendi arasında ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. E dalga velositesi hasta grubunda özellikle KF'de düşük, A dalga velositesi BE grubunda yüksek, E/A oranı BE tanılı hastalarda düşük olarak tespit edildi. Sadece E ve A dalga velositesinde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü.

Diastolik disfonksiyon açısından hasta gruplarında ve kontrol grubunda E dalgası, A dalgası ve E/A oranları yaşa göre normal referans aralığındaydı.

Sağ ventrikülün sistolik, diastolik çapları KF ve non-KF grubunda artmakla birlikte gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Sağ ventrikül çıkış yolu ve PA çapları benzer şekilde KF ve non-KF grubunda artmış olarak tespit edildi. Sadece PA çapındaki artış gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı saptandı. TAPSE değeri hasta gruplarında kontrol grubuna oranla düşük saptandı. Bu azalma hem non-KF, hem de KF grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Konvansiyonel ekokardiyografik inceleme sonuçları Tablo 4.5'de verilmiştir.

Tablo 4.5. Konvansiyonel EKO bulguları.

		Non-KF	KF	Kontrol	p ¹	p ²	p ³
n		20	20	30			
EF (%)		69,50±4,8	68,90±4,5	72,03±4,9	0.905	0.184	0.071
FS (%)		35,85±2,9	37,95±3,8	40,86±4,2	0.192	0.001	0.025
LVIDd(cm)		4,16±0,45	4,26±0,43	4,08±0,47	0,69	0.780	0.090
LVIDs(cm)		2,34±0,28	2,48±0,27	2,18±0,26	0,58	0.450	0.560
E (m/sn)		1,13±0,2	1,01±0,1	1,14±0,2	0.914	0.030*	0.086
A (m/sn)		0,72±0,1	0,85±0,1	0,70±0,1	0.090	0.011*	0.001*
E/A (oran)		1,48±0,1	1,33±0,1	1,45±0,3	0.226	0.914	0.337
RV-sistol	Boy(cm)	4,24±0,6	4,12±1,2	4,40±0,6	0.850	0.887	0.540
	En(cm)	2,25±0,5	2,6±1,0	2,67±0,4	0.218	0.220	0.985
RV-Diastol	Boy(cm)	4,59±5,8	4,64±1,2	4,81±0,6	0.732	0.147	0.979
	En(cm)	2,46±0,5	2,95±1,2	2,90±0,4	0.270	0.147	0.979
RVOT (cm)		1,92±0,1	1,91±0,1	1,84±0,1	0.995	0.229	0.272
PA (cm)		1,65±0,1	1,71±0,2	1,54±0,2	0.723	0.030*	0.039*
TAPSE (cm)		2,11±0,1	1,95±0,1	2,39±0,2	0.994	0.001*	0.039*

p¹: Non-KF ve KF grupları, p²: Non-KF ve kontrol grupları, p³: KF ve kontrol grupları

*: p<0.05

4.6. Sağ Kalp PWDD Doku Doppler Değerlendirmesi

Sağ ventrikül subklinik bozukluğunu gösteren triküspit kapağın PWDD ile yapılan değerlendirmesinde E', A' ve S velositelerinde fark saptanmamıştır. Hasta grupları kendi içinde ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hasta gruplarında IVCT ve IVRT uzun olarak saptandı. Ancak sadece IVCT 'deki artış istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ET değeri istatistiksel anlamlı olarak kısa ve sağ ventrikül MPI anlamlı olarak uzun saptandı (Tablo 4.6). Non-KF ve KF gruplarının kendi arasında yapılan değerlendirmede her iki grubun RV-MPI'nin istatistiksel anlamlı olarak uzun olduğu görüldü. Sağ ventrikül PWDD ekokardiyografik inceleme sonuçları Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Sağ ventrikül PWDD doku doppler değerlendirilmesi.

RV	Non-KF	KF	Kontrol	p ¹	p ²	p ³
E' (ms/sn)	0,16±0,01	0,16±0,01	0,16±0,01	0.994	0.640	0.710
A' (m/sn)	0,11±0,01	0,10±0,02	0,11±0,01	0.680	0.982	0.515
S (m/sn)	0,12±0,01	0,13±0,02	0,13±0,01	0.846	0.066	0.222
İVTC (msn)	59,90±2,42	62,90±4,61	55,96±4,58	0.060	0.004*	0.001*
İVRT (msn)	44,00±3,65	43,75±4,86	41,93±2,54	0.974	0.130	0.203
ET (msn)	287,50±11,20	237,50±8,80	294,70±7,40	0.001*	0.020*	0.001*
MPI	0,36±0,02	0,39±0,03	0,33±0,01	0.001*	0.001*	0.001*

p¹: Non-KF ve KF grupları, p²: Non-KF ve kontrol grupları, p³: KF ve kontrol grupları

*: p<0.05

4.7. Sol Kalp PWDD Doku Doppler Değerlendirilmesi

Sol ventrikülün subklinik disfonksiyonunu gösteren mitral kapağın PWDD ile yapılan değerlendirmesinde hasta gruplarında S velositede istatistiksel anlamlı olarak azalma gözlemlendi. Hasta grupları kendi içinde ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hasta grubunda IVCT ve IVRT uzun olarak saptandı. Sağ ventrikül bulgularına benzer şekilde sadece IVCT'deki artış istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ET değeri istatistiksel anlamlı olarak kısa idi. KF grubunun kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmasında MPI'nin istatistiksel anlamlı olarak uzun olduğu görüldü. Sol ventrikül PWDD ekokardiyografik inceleme sonuçları Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Sol ventrikül PWDD doku doppler değerlendirilmesi.

RV	Non-KF	KF	Kontrol	p ¹	p ²	p ³
E' (ms/sn)	0,16±0,01	0,15±0,01	0,16±0,02	0.444	0.988	0.303
A' (m/sn)	0,10±0,01	0,10±0,02	0,10±0,01	0.966	0.968	0.866
S (m/sn)	0,10±0,02	0,10±0,02	0,12±0,01	0.985	0.014*	0.008*
İVCT (msn)	59,60±5,15	59,60±4,84	56,60±4,19	0,030*	0.024*	0.032*
İVRT (msn)	41,45±3,94	42,70±4,29	42,43±3,53	0.567	0.655	0.967
ET (msn)	292,5±8,70	285,70±11,10	295,60±7,90	0.005*	0.471	0.001*
MPI	0,34±0,03	0,35±0,01	0,33±0,01	0.144	0.197	0.001*

p¹: Non-KF ve KF grupları, p²: Non-KF ve kontrol grupları, p³: KF ve kontrol grupları

*: p<0.05

4.8. Korelasyon Analizleri

1. BE hastalarında ET-1 ile TAPSE arasında negatif orta derecede korelasyon vardır. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır ($\rho:-0.48$, $p=0.002$).
2. BE tanılı hastalarda ET-1 düzeyleri ile hastaların efor kapasitesini gösteren 6DYM arasında negatif, istatistiksel olarak anlamlı zayıf korelasyon vardır ($\rho:-0.34$, $p=0.028$).
3. BE tanılı hastalarda HRCT’de tutulan lob sayısı ile ET-1 düzeyleri arasında pozitif zayıf korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($\rho:0.31$, $p=0.048$).
4. BE tanılı hastalarda TAPSE ile 6DYM arasında negatif zayıf korelasyon görülmektedir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($\rho:-0.32$, $p=0.042$).
5. BE hastalarında solunum fonksiyon testi parametrelerinden FEV1/ FVC oranı ile TAPSE arasında pozitif zayıf korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($\rho:0.35$, $p=0.025$).
6. BE hastalarında sağ MPI ve sol MPI arasında pozitif zayıf korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($\rho:0.47$, $p=0.002$).
7. BE hastalarında sağ MPI ve PA çapı arasında pozitif zayıf korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($\rho:0.32$, $p=0.044$).
8. BE tanılı hastalarda HRCT de tutulan lob sayısı ile 6DYM arasında istatistiksel olarak anlam gösteren negatif zayıf korelasyon vardır ($\rho:-0,334$, $p=0,035$).
9. BE tanılı hastalarda FEV1/FVC ile tutulan lob sayısı arasında negatif yüksek korelasyon vardır ve anlamlıdır ($\rho:-0.798$, $p=0.01$).
10. Tutulan bronşektatik lob sayısı RVOT ile pozitif zayıf korelasyon gösterir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($\rho:0.373$, $p=0.018$).
11. RVOT ile PA çapı arasındaki pozitif orta korelasyon anlamlıdır ($\rho:0.569$, $p=0.001$). Tüm bu korelasyon değerleri Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Korelasyon analizleri.

n=40		ET1	TAPSE	RMPİ	LMPİ	6DYM	FEV1/FVC	HRCT	RVOT	PA
ET-1	rho	1,000	-0,480	0,250	-0,850	-0,340	-0,220	0,310	0,280	0,300
	p		0,002	0,119	0,601	0,028	0,156	0,048	0,079	0,057
TAPSE	rho		1,000	-0,170	-0,220	-0,320	0,350	-0,230	-0,170	-0,200
	p			0,273	0,155	0,042	0,025	0,144	0,289	0,197
RMPİ	rho			1,000	0,470	-0,120	-0,150	0,210	0,730	0,320
	p				0,002	0,428	0,349	0,180	0,088	0,044
LMPİ	rho				1,000	-0,002	-0,162	0,011	-0,003	0,105
	p					0,989	0,317	0,946	0,987	0,518
6DYM	rho					1,000	0,286	-0,334	-0,230	-0,218
	p						0,074	0,035	0,153	0,176
FEV1/FVC	rho						1,000	-0,798	-0,324	-0,230
	p							0,001	0,041	0,153
HRCT	rho							1,000	0,373	0,236
	p								0,018	0,142
RVOT	rho								1,000	0,569
	p									0,001
PA	rho									1,000
	p									

5. TARTIŞMA

Bronşektazi, mukosilier temizleme bozukluğu, bronşial inflamasyon ve enfeksiyon nedeni ile ortaya çıkan geri dönüşümsüz bronşial dilatasyon ile karakterize kronik akciğer hastalığıdır (98). Antibiotiklerin kullanıma girmesi ve aşı uygulamaları sonucu hastalığın insidansı azalmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde hala belirgin morbidite ve mortalite nedenidir (4). BE, gelişmiş ülkelerde KF dışında nadiren görülmekte, KF dışı nedenler tek bir başlık altında toplanıp non-KF BE olarak adlandırılmaktadır (1,27,99). Non-KF BE etiyolojisinde, gelişmekte olan ülkelerde en önemli neden enfeksiyonlardır. Gelişmiş ülkelerde immün yetmezlikler ve genetik hastalıklar (Kistik fibrozis) etiyolojide önde gelmektedir (9). Akciğer tutulumu ile giden hastalıklarda kardiyak fonksiyonların etkilendiği bilinmektedir.

Hastalığın başlangıcında subklinik sistolik ve diastolik disfonksiyonu göstermede konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirme yetersiz kalmaktadır. Subklinik sağ ventrikül diastolik disfonksiyonuyla başlayan süreç sağ ventrikül yetmezliği ve kor pulmonale ile sonuçlanır (100).

Hastanın akciğer hasarının kliniğe yansması solunum fonksiyon testi parametreleri ile değerlendirilebilir.

Bronşektazi hastalarında bronşial inflamasyon ve enfeksiyona sekonder endotel disfonksiyonu meydana gelmektedir. Ortaya çıkan endotel hasarı birçok vazokonstrüktif otokoid ve sitokinin salınımını arttırmaktadır. ET'ler bilinen en güçlü vazokonstrüktör moleküllerdir (101). Siahanidou ve ark.'ları (102) yaptıkları çalışmada KF tanılı hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ET düzeylerinde anlamlı artış saptamışlardır. ET-2 ve ET-3 düzeyleri ET-1'e göre plazmada daha düşük konsantrasyonda bulunmasına rağmen, birbirleriyle yüksek derecede çapraz reaksiyon göstermektedir. ET-2 ve 3'deki artış gösterilememiş olsa da, ET-1 düzeylerine katkıda bulunabilir (102). ET düzeylerindeki artışın tutulan lob sayısı arttıkça artacağı düşünülmektedir. ET'ler akciğer dokusunda metabolize edilir. BE 'de hasarlı akciğer dokusu arttıkça ET atılımı bozulacaktır. ET düzeylerinin yüksek saptanması salınımındaki artışın yanında atılımdaki azalma ile ilişkili olabilir (102).

Plazma örnekleme ET düzeylerindeki artışını net olarak yansıtmayabilir. Wagner ve ark'ları (103), ET düzeylerinin vasküler duvarın lümene bakmayan yüzeyinde plazmaya göre 4 kat fazla olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca balgamda ET düzeyleri plazmaya göre 5 kat fazla bulunmaktadır (102,104). Ancak çocuklarda

kaliteli balgam örnekleme yapma balgam indüksiyona rağmen güçtür.

Bizim çalışmamızda balgamın alınma zorluğu nedeniyle ET örnekleme serumdan yapılmıştır. Literatüre benzer şekilde BE hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ET düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. ET-2 ve ET-3 düzeyleri ET-1'e göre daha düşük konsantrasyonda bulunmakla birlikte gruplar arası anlamlıdır ($p=0.001$). En yüksek ET-1 düzeyleri KF grubunda saptanmıştır. Bu yükseklik KF hastalarının daha sık enfeksiyon geçirmesi ve enflamasyonun daha ağır seyretmesi ile açıklanabilir. Ancak literatürden farklı olarak non-KF ve KF hastaları arasında yapılan korelasyon analizinde ET düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum grupların hasta sayılarının azlığı ile ilişkilendirilebilir. Yine çalışmamızda literatüre benzer şekilde ET düzeyleri HRCT'deki tutulan akciğer lob sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır ($r=+0.310$, $p=0.048$).

Gencer ve ark. (105) akciğerdeki bronşektatik lob sayısı ile RV disfonksiyonu arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. BE saptanan akciğer dokusunda gelişen granulomatöz doku içerisinde sistemik-pulmoner anastomozlar meydana geldiği ve bu anastomozların genişlemesi sonrası oksijenize kanın yüksek basınçlı bronşial ve interkostal arterlerden düşük basınçlı pulmoner arterlere doğru şant oluşturduğu bildirilmiştir. Kronik şant gelişiminin pulmoner arter basıncında ve sağ ventrikül iş yükünde artışa yol açacağını belirtmişlerdir. RVMPI ile tutulan lob sayısındaki ilişkinin şant oluşturan akımın miktarına bağlı olduğunu göstermişlerdir (105). Bizim çalışmamızda tutulan lob sayısı ile RVMPI arasında pozitif ilişki saptanmıştır, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.180$).

Sağ ventrikül fonksiyonlarının kantitatif olarak değerlendirilmesi, sağ boşlukların önündeki hacim ve basınç yükünü göstermede fayda sağlayabilir. Sağ ventrikülün kompleks geometrik yapısından dolayı sağ ejeksiyon fraksiyonu ölçümü manyetik görüntüleme, radyonüklid ventrikülografi gibi pahalı, zaman alıcı tetkiklerle yapılabilmektedir. Sağ ventrikül boyutlarının ölçümü, RVOT ve PA çaplarının bilinmesi fayda sağlayabilir. TAPSE (triküspit anüler düzlem sistolik hareketlerinin ölçümü) benzer şekilde sağ ventrikül fonksiyonları hakkında kantitatif bilgi verir. TAPSE sağ ventrikülün uzunlamasına (longitudinal) kasılmasının bir ifadesidir. Ghio ve arkadaşları (106) yaptıkları çalışmada TAPSE değerinin <15 mm olmasının kötü prognoz göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Toplam 40'ın üzerinde çalışmada 2000 üzeri erişkin olguda "American Society of Echocardiography" 2010 kılavuzunda sınır 1,6 olarak verilmiştir (107). Çocuklarda kapsamlı yayın olmamakla birlikte <20 mm

altındaki değerler etkilenmiş sağ ventrikül fonksiyonlarını göstermektedir. RVOT ve PA çaplarındaki artış artan pulmoner arter basıncını göstermesi açısından yol gostericidir. Bizim alışmamızda literatüre benzer olarak BE grubunda TAPSE değerlerinin istatistiksel olarak azalmış olduğu görüldü (p=0.010). En belirgin azalma KF grubunda saptandı. BE grubunda TAPSE ile FEV1/FVC ($r=+0.350$, $p=0.025$) arasında pozitif korelasyon ve TAPSE ile 6DYM ($r=-0.320$, $p=0.042$) arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptandı. Akciğer fonksiyonlarının azaldığı hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonunun arttığı ve 6DYM'sinin azaldığı görüldü. Yine alışmamızda sağ ventrikül çaplarının ve RVOT'nın BE grubunda arttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı; PA çapındaki artışın ise anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0.040$). Bu durum hasta grubunun yaz döneminde değerlendirilmiş olmasına, bu mevsimdeki enfeksiyon sıklığında ki belirgin azalmaya ve hastaların, hastalığının erken evresinde olmasına bağlanabilir.

“Bernoulli” eşitliği “triküspit yetersizlik jetinin maksimum hızını” kullanarak transtriküspit gradiyenti hesaplama yöntemidir. Yapılan bir çalışmada transtriküspit gradiyente ortalama sağ atriyal basıncı eklediklerinde kateterizasyon ile elde edilene çok yakın sağ ventrikül sistolik basınç değerleri elde ettiklerini belirtmişlerdir (91). Bu yöntemde, pulmoner arter basıncının noninvaziv olarak belirlenebilmesi için ölçülebilir bir TY jetinin olması esastır. Gencer ve ark. (105) yaptıkları çalışmada triküspit yetmezliğine göre ölçtükleri PAB'ı ile RVMPI veya LVMPI arasında ilişki saptamamışlardır (105). Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta grubunda yapılan ekokardiyografik değerlendirmede sadece 1 KF tanılı hastada 2. derece triküspit yetmezliği ve sınırda pulmoner hipertansiyon saptanmış ve takibe alınmıştır.

Literatürde ocuk BE hastalarında kardiyak bulguların subklinik dönemde tespit edilmesi ile ilgili çalışmaların 1990'lı yıllardan sonra PW doku Doppler ekokardiyografik incelemenin kullanıma girmesi ile hız kazandığını görmekteyiz. MPI veya “Tei indeksi” sağ ve sol ventrikülün subklinik sistolik ve diastolik fonksiyonlarını invaziv olmayan yolla ölçen bir yöntemdir (108,109). Bu indeks, IVRT ve IVCT toplamının ET'ye bölünmesi ile elde edilmektedir (110). Bu zaman aralıkları rutin Doppler ekokardiyografik muayene sırasında kolayca llelebilmektedir (111,112). Bu indeksin zaman aralıklarının toplam ve oranından oluştuğundan ventrikülün geometrik şeklinden ve kalp hızından etkilenmediği bildirilmektedir (110, 113). Geleneksel Doppler ve DDG tekniği aı bağımlıdır, bu nedenle farklı miyokard segmentlerinin aynı anda analizine olanak tanımaz.

Yeo ve arkadaşları (114), PWDD değerlendirmesinde sistolik disfonksiyonda IVCT'da uzama ve ET'da kısalmaya bağlı; diastolik disfonksiyonda ise IVRT'da artışa bağlı olarak MPI'de artış olduğunu göstermişlerdir. Gencer ve ark. (105), yaptıkları çalışmada öncelikli olarak BE tanılı hastaların PWDD değerlendirmesinde sağ ventrikül fonksiyonlarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azalmış olduğunu, sol ventrikül fonksiyonları arasında fark olmadığını göstermektedir. BE hastalarının RVMPI değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Akalın ve ark. (100), çalışmasında BE tanılı hastalarda LV diastolik fonksiyonun bozulduğunu ancak sistolik fonksiyonların korunduğu gösterilmiştir. Tei ve ark'ları (115), yaptıkları çalışmada MPI'nin prognoz ve yaşam beklentisini öngörmedeki önemini vurgulamışlardır.

Bizim çalışmamızda BE ve kontrol grubu karşılaştırıldığında konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılan PWDD değerlendirmede hasta grubunda IVCT anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.010$). ET düzeyleri de anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0.010$). RMPI ($p=0.010$) ve LMPI ($p=0.010$) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

RV fonksiyonlarının bozulması LV fonksiyonlarını etkiler. RV'nin artan basınç sonucu septumu sola doğru itmesi LV fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur. LV'nin geometrik disfigurasyonu bası nedeni ile en çok geç sistol ve erken diastol sırasında oluşur. Johnson ve ark (116), KF hastalarında PWDD ile LV diastolik disfonksiyonunu göstermişlerdir. Sonuç olarak IVRT etkilenir. IVRT'nin uzaması da diastolik LV disfonksiyonunu gösterir.

Fonksiyonel egzersiz kapasitesini objektif olarak değerlendiren en popüler klinik egzersiz testi 6DYT'dir (65). Cheatta ve ark. (117) KF ile kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında birbirine yakın performanslar bildirmişler ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. BE tanılı hastalarda egzersiz kapasitesini kısıtlayan faktörler literatürde birçok yayında belirtilmiştir. Akciğer kapasitesi testi sınırlayan en önemli nedendir. Malnütrisyon, kas güçsüzlüğü, artmış solunum hızı, düşük tidal volüm ve hipoksi 6DYM'sini etkileyen diğer faktörler arasındadır. Pereira ve ark. (118,119), çalışmasında 6DYM'nin kilo, boy, FEV1 değerleriyle ilişkili bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda BE ve kontrol grupları karşılaştırıldığında 6DYM arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. BE grubunda 6DYM; akciğerde tutulan lob

sayısı, ET-1 düzeyleri ve TAPSE değerleriyle istatistiksel anlamlı korelasyon göstermektedir ($r=0.48$, $p=0.002$). Çalışmalar arasındaki bu farklar BE kliniğindeki hastaların klinik skorlamaları ile bağlantılı olabilir. Hastaların puls oksimetre ile bakılan oksijen saturasyon değerlerinin başlangıçta tüm hastalarda %97-98 ve nabız sayılarının yaşlarına göre normal aralıkta olduğu görüldü. Test sırasında 1 non-KF, 3 KF BE hastasının saturasyonlarının %90-91'e kadar düştüğü ve test sonunda dinlenme sonrası normale döndüğü görüldü. Nabız sayılarında ve kan basıncı değerlerinde belirgin bir değişiklik olmadı. Hasta grubunun yürüme mesafelerinin normal olmasına rağmen hastalarda saturasyon düşüklüğü saptanması akciğer kapasitelerinin azaldığının bir göstergesi olabilir. Bu da erken evrede yakalanan bu hastaların 6DYT'inde yeterince mesafe katedebilmelerine rağmen daha uzun süre egzersiz yaptırılmaları durumunda kontrol grubuyla anlamlı farklarının çıkabileceğini akla getirmektedir.

Çocuklarda normal yürüme mesafelerini gösteren geniş ölçekli çalışmalar yoktur. Literatürdeki çalışmaların en büyük kısıtlayıcı tarafı öngörülen normal değerlerin olmamasıdır.

BE hastalarında progresif akciğer hasarı pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve kor pulmonale ile sonuçlanmaktadır. Hasarlı akciğer endotelinden sentezlenen ET'in PH patogenezindeki etkisi son yıllarda ortaya konmuştur. PH patogenezinde ET'lerin vazokonstriktör ve promitojenik etkileri görülür. ET reseptör blokajı PH'dan korur, deneysel olarak oluşturulan PH'da bunun tam tersi görülür. Artan pulmoner arter basıncı sonrası sadece ET düzeylerinin artmadığı aynı zamanda ET reseptörlerinin dağılımında değişiklik olduğu gösterilmiştir (120). Takahashi ve ark. (121) PH da ET reseptör dağılımının değiştiğini göstermişlerdir. ET-B reseptörüne bağlı vazodilatasyon kaybı olduğunu, pulmoner arterlerin distal segmentinde ET-A reseptörleri üzerinden vazokonstriksiyonun arttığını, aynı zamanda ET-A reseptörlerinin pulmoner arterlerde remodelingi arttırarak düz kas hiperplazisine neden olduğunu belirtmişlerdir. Bu da PH'da ET düzeylerinin artışı kadar etkilidir. ET reseptör antagonistleri PH tedavisinde her geçen gün artan öneme sahip olmaktadır.

Çalışmamızda non-KF, KF ve kontrol grubu karşılaştırıldığında PWDD değerlendirmede hasta grubunda RVMPİ, LVMPİ, Endotelin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Hastalarda pulmoner hipertansiyon saptanmaması klinik skorlamalarının düşük olması ve HRCT bulgularının zayıflığına bağlandı. Doku

Doppler parametrelerindeki ve ET düzeylerindeki artış KF grubunda daha belirgin olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum hasta sayısının azlığına bağlanabilir. BE hastalarında kardiyak disfonksiyonun birçok faktörden etkilendiği ortadadır. Kardiyak disfonksiyonun şiddeti, akciğerde tutulan bronşektatik lob sayısı, endotel hasarını gösteren otokoid ve sitokinlerin ölçümü ile orantılıdır.

Sonuç olarak BE tanılı hastalarda konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmeler erken dönemde kardiyak disfonksiyonu göstermede yetersiz kalabilmektedir. Daha ileri düzeyde değerlendirebilmek için ileri tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. PWDD ekokardiyografik görüntüleme de bu tekniklerdendir. Bizim çalışmamızda hastanemizde takipli henüz BE'ye ait kardiyak komplikasyon konvansiyonel yöntemlerle saptanmamış BE hastalarında sağ ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarında subklinik bozulma olduğunu PWDD ekokardiyografik yöntem ile belirledik. Bronşektazinin erken evrelerinde geç komplikasyonların geliştiği hedef organlarda etkilenmelerin erken tespit edilmesi geri dönüşsüz hasar gelişimini engelleyebilir. Komplikasyonların erken saptanması ve koruyucu önlemlerin alınması morbidite ve mortalitenin önlenmesi yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir. BE, multidisipliner yönetilmesi gereken bir hastalıktır. Hastaların takibinde düzenli aralıklarla çocuk kardiyojoloji bölümü tarafından görülmeleri mutlaka gerekmektedir. Kontrol sıklığı, hastaların klinik skorları ve HRCT bulgularına göre belirlenmelidir. Hastaların izleminde, başlangıç evresindeki subklinik sistolik ve diastolik disfonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla PWRDD görüntüleme ekokardiyografik tetkikin içinde yer almalıdır. 6DYT, kardiyak değerlendirmenin bir parçası olmalıdır. Literatürde çocuklardaki normal yürüme mesafelerini standardize eden çalışma sayısı kısıtlıdır. Hastalığın subklinik döneminde testi yorulmadan bitiren hastalarda yürüme süresinin ve/veya yürüme hızının arttırılması (örneğin 12 dk gibi...) veya kalp hızı değişkenliğinin, saturasyon ve kan basıncı değerlerinin testin değerlendirme kriterleri içerisinde yer alması düşünülebilir. 6DYM sinin çocuklardaki normallerinin saptanması için çok merkezli, yüksek hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Non KF-BE tanılı 20 olgunun 14'ü (%70) kız, 6'sı (%30) erkek olup, yaş ortalamaları $11,4 \pm 4,1$, KF-BE'ı tanılı 20 olgunun 9'u (%45) kız, 11'i (%55) erkek olup, yaş ortalamaları $11,40 \pm 4,32$ yıl idi. Kontrol grubundaki hastaların 14'ü (%47) kız, 16'sı (%53) erkek olup, yaş ortalamaları $11,30 \pm 3,80$ yıl olarak saptandı.
2. VKİ'lerine bakıldığında non-KF grubunun ortalaması $17,1 \pm 3,16$, KF grubunun ortalaması $16,00 \pm 2,90$ ve kontrol grubunun ortalaması ise $17,40 \pm 3,70$ idi.
3. Gruplar arasında demografik özellikler (yaş, cinsiyet, kilo, boy, VKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
4. ET-1, ET-2 ve ET-3 düzeyleri her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı.
5. Yürüme mesafeleri Hasta grupları kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
6. SFT değerleri hasta grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel fark saptanmamıştır.
7. Hastaların HRCT'leri değerlendirildiğinde tutulan ortalama akciğer lobu sayısı non-KF-BE grubu KF grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmamıştır.
8. Konvansiyonel ekokardiyografik inceleme sonuçlarında sol ventrikül sistolik fonksiyonları; hasta grupları non-KF ve KF arasında farklılık görülmedi. Kontrol grubu ve hasta grubu arasında karşılaştırmada farklılık görülmedi.
9. Konvansiyonel ekokardiyografik inceleme sonuçlarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonları karşılaştırıldı. Hasta grupları non-KF ve KF arasında anlamlı farklılık görülmedi. Hasta ve kontrol grubu arasında sadece BE grubunda E ve A dalga velositesinde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü.
10. Sağ ventrikülün sistolik, diastolik çapları KF ve non-KF grubunda artmakla birlikte gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.
11. Sağ ventrikül çıkış yolu ve PA çapları benzer şekilde KF ve non-KF grubunda artmış olarak tespit edildi. Sadece PA çapındaki artış gruplar arası

istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

12. TAPSE değeri hem non-KF, hem de KF grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı.
13. Sağ ventrikül subklinik bozukluğunu gösteren triküspit kapağın doku doppler ile yapılan değerlendirmesinde hasta grupları kendi içinde ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında IVCT'deki artış istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.
14. Sağ ventrikül doku doppler değerlendirmesinde hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ET değeri istatistiksel anlamlı olarak kısa bulundu.
15. Non-KF ve KF gruplarının kendi arasında yapılan değerlendirmede her iki grubun RV-MPI'nin istatistiksel anlamlı olarak uzun olduğu görüldü.
16. Sol ventrikülün subklinik disfonksiyonunu gösteren mitral kapağın doku doppler ile yapılan değerlendirmesinde hasta gruplarında S velositede istatistiksel anlamlı olarak azalma gözlemlendi.
17. Sağ ventrikül bulgularına benzer şekilde sadece IVCT'deki artış istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.
18. Hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sol ventrikül doku doppler değerlendirmede ET değeri istatistiksel anlamlı olarak kısa idi.
19. KF grubunun kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmasında MPI'nin istatistiksel anlamlı olarak uzun olduğu görüldü.
20. BE hastalarında ET-1 ile TAPSE arasında negatif korelasyon vardır. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır.
21. BE tanılı hastalarda ET-1 düzeyleri ile hastaların efor kapasitesini gösteren 6DYM arasında negatif, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardır.
22. BE tanılı hastalarda HRCT'de tutulan lob sayısı ile ET-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır.
23. BE tanılı hastalarda TAPSE ile 6DYM arasında negatif korelasyon görülmektedir ve istatistiksel olarak anlamlıdır.
24. BE hastalarında solunum fonksiyon testi parametrelerinden FEV1/FVC oranı ile TAPSE arasında pozitif korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır.
25. BE hastalarında sağ MPI ve sol MPI arasında pozitif korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

26. BE hastalarında sağ MPI ve PA çapı arasında pozitif korelasyon vardır ve istatistiksel olarak anlamlıdır.
27. BE tanılı hastalarda HRCT'de tutulan lob sayısı ile 6DYM arasında istatistiksel olarak anlam gösteren negatif korelasyon vardır.
28. BE tanılı hastalarda FEV1/ FVC ile tutulan lob sayısı arasında negatif korelasyon vardır ve anlamlıdır.
29. Tutulan bronşektatik lob sayısı RVOT ile pozitif korelasyon gösterir ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

7. ÖZET

BRONŞEKTAZİ TANILI HASTALARDA KARDİYAK DOKU DOPPLER İNCELEMESİNİN, EFOR KAPASİTESİNİN VE ENDOTELİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bronşektazi (BE), çocukluk yaş grubunda tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olarak bronşial-peribronşial dokunun inflamatuvar yıkımı ile beraber görülen ve hava yollarının geri dönüşümsüz genişlemesi ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. BE' de morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni ilerleyici solunum yetmezliğidir. Etyolojiden bağımsız olarak gelişen kronik akciğer değişiklikleri kardiyak bulguların ortaya çıkmasına neden olur.

Çocukluk yaş grubunda, BE tanılı hastalarda kardiyak fonksiyonlar ve efor kapasitesi ile ilgili geniş ölçekli çalışma sayısı azdır. Amacımız, BE'ye bağlı gelişen pulmoner ve kardiyak disfonksiyonun erken dönemde tespiti ve geri dönüşümsüz hasarların engellenmesidir.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji İmmünoloji Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda BE tanısı ile izlenen 40 hasta ve 30 sağlıklı çocuk kontrol grubu olmak üzere toplam 70 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar non-KF BE (n=20) ve KF-BE (n=20) olmak üzere iki grup altında değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan üç grup yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzerdi. Hastaların SFT ve HRCT'leri dosyadan kaydedildi. Hastalara M-mode, iki boyutlu (2D), renkli 2D, Doppler, renkli Doppler ekokardiyografi ve pulse wave renkli doku Doppler (PWDD) ekokardiyografi değerlendirmeleri ve 6DYT uygulandı. ET düzeyleri için 5 cc venöz kan örnekleme yapıldı.

ET-1 düzeyleri, non-KF grubunda $5,92 \pm 2,30$, KF grubunda $16,01 \pm 16,80$ ve kontrol grubunda $2,74 \pm 0,80$ saptandı. ET-1, ET-2 ve ET-3 düzeyleri her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.001$).

Ortalama yürüme mesafesi non KF-BE grubunda $616,00 \pm 67,00$ m, KF-BE grubunda $602,00 \pm 75,00$ m, kontrol grubunda ise $593,00 \pm 71,00$ m'dir ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastaların HRCT'leri değerlendirildiğinde tutulan ortalama akciğer lobu sayısı non KF-BE grubunda $1,70 \pm 1,00$; KF grubunda $1,50 \pm 1,00$ dir. Gruplar arasında

istatistiksel fark saptanmamıştır.

Konvansiyonel ekokardiyografik incelemede sol ventrikül sistolik fonksiyonları değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi. Diastolik fonksiyonlarında sadece E ($p=0.020$) ve A ($p=0.010$) dalga velositesinde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. PA çapları non- KF grubunda 1.65 ± 0.10 , KF 1.71 ± 0.20 ve kontrol grubunda 1.54 ± 0.20 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.040$). TAPSE değeri non KF grubunda $2,11\pm0,10$, KF grubunda $2,11\pm0,10$ ve kontrol grubunda $2,11\pm0,10$ olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Sağ ventrikül PWDD ile yapılan değerlendirmesinde gruplar arası IVCT ve ET değerindeki değişiklik istatistiksel anlamlı olarak bulundu ($p=0.010$, $p=0.010$). Non KF ve KF gruplarının kendi arasında yapılan değerlendirmede her iki grubun RV-MPI'nin istatistiksel anlamlı olarak uzun olduğu görüldü ($p=0.010$). Sağ ventrikül bulgularına benzer şekilde sol ventrikül PWDD değerlendirmede sadece IVCT ve ET değerlendirme istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0.030$, $p= 0.020$). KF grubunun kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmasında LVMPI 'nin istatistiksel anlamlı olarak uzun olduğu görüldü (0.35 ± 0.01).

Sonuç olarak, BE tanılı hastalarda konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmeler erken dönemde kardiyak disfonksiyonu göstermede yetersiz kalabilmektedir. Daha ileri düzeyde değerlendirebilmek için ileri tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. PWDD ekokardiyografik görüntüleme de bu tekniklerdendir. Bizim çalışmamızda hastanemizde takipli henüz BE'ye ait kardiyak komplikasyon konvansiyonel yöntemlerle saptanmamış BE hastalarında sağ ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarında subklinik bozulma olduğunu PWDD ekokardiyografik yöntem ile belirledik. Komplikasyonların erken saptanması ve koruyucu önlemlerin alınması morbidite ve mortalitenin önlenmesi yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir. BE, multidisipliner yönetilmesi gereken bir hastalıktır. Hastaların takibinde düzenli aralıklarla çocuk kardiyoloji bölümü tarafından görülmeleri mutlaka gerekmektedir. Hastaların izleminde, başlangıç evresindeki subklinik sistolik ve diastolik disfonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla PWRDD görüntüleme ekokardiyografik tetkikin içinde yer almalıdır. 6DYT, kardiyak değerlendirmenin bir parçası olmalıdır. 6DYM'sinin çocuklardaki normallerinin saptanması için çok merkezli, yüksek hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bronşektazi, konvansiyonel ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi, endotelin, 6 dakika yürüme testi.

8. ABSTRACT

EVALUATION OF CARDIAC TISSUE DOPPLER EXAMINATION, EXERCISE CAPACITY AND ENDOTHELIN LEVELS IN PATIENTS WITH BRONCHIECTASIS

Bronchiectasis (BE) is a characterized progressive disease with irreversible dilatation of the airways which is seen together with inflammatory destruction of bronchial peribronchial tissue depending on recurrent infections in pediatric age group. The most important reason of morbidity and mortality in BE is progressive respiratory failure. Chronic lung changes developing independent of etiology cause emergence of cardiac symptoms.

The number of large scale study about cardiac function and effort capacity in patients with BE in pediatric age group is limited. Our goal is to enable early detection of pulmonary and cardiac dysfunction developing due to BE and prevention of irreversible damage.

In Akdeniz University School of Medicine, Pediatric Allergy Immunology Pulmonology Department, Total 70 patients including 40 patient observed with BE diagnosis and 30 healthy children as control group have been included in the study. Patients have been evaluated in two groups that are non-KF BE (n=20) and KF-BE (n=20) and have been compared with the control group. Three groups included in the study are similar in terms of age, gender and body mass index. PFT and HRCT of the patients have been recorded from the file. M-mode, two dimensional (2D), color 2D, Doppler, color Doppler echocardiography and pulsed wave color tissue Doppler (PWDD) echocardiography reviews and 6MWT have been applied to patients. 5 cc venous blood sampling has been performed for ET levels.

ET-1 levels have been determined as $5,92 \pm 2,30$ in non-KF, $16,01 \pm 16,80$ in KF group and $2,74 \pm 0,80$ in control group. ET-1, ET-2 and ET-3 levels have been determined as statistically significant among all three groups ($p=0.001$).

Average walking distance is $616,00 \pm 67,00$ m in non KF-BE group, $602,00 \pm 75,00$ m in KF-BE group, $593,00 \pm 71,00$ m as for control group and significant difference among the groups have not been determined.

When HRCT of the patients are evaluated, number of average lung lobes involved in non KF-BE group is $1,70 \pm 1,00$; in KF group it is $1,50 \pm 1,00$. Significant

difference among the groups have not been determined.

Statistically significant difference has not been observed in values of left ventricular systolic function in conventional echocardiographic examination. Statistically significant difference has been seen in j st ($p=0.020$) and A ($p=0.010$) wave velocity in diastolic function. PA diameters have been determined in non- KF group as 1.65 ± 0.10 , in KF group as 1.71 ± 0.20 and in control group as 1.54 ± 0.20 and it has been statistically significant ($p=0.040$). TAPSE value has been determined in non- KF group as 2.11 ± 0.10 , in KF group as 2.11 ± 0.10 and in control group as 2.11 ± 0.10 and it has been statistically significant ($p<0.05$). In right ventricle PWDD evaluation, inter-groups change in IVCT and ET values has been found as statistically significant ($p=0.010$, $p=0.010$). In the evaluation made between non KF and KF groups, it has been seen that RV-MPI, the both groups have been statistically, significantly long ($p=0.010$). Similar to the findings of the right ventricle, just IVCT and ET have been evaluated as statistically significant in the evaluation of left ventricular PWDD ($p=0.030$, $p=0.020$). In the comparison which has been made between KF group and control group, it has been seen that LVMPI has been statistically, significantly long (0.35 ± 0.01).

As a result, conventional echocardiographic evaluations in patients with BE may be insufficient in demonstrating cardiac dysfunction in early period. Advanced techniques are needed to evaluate in more advanced level. PWDD echocardiographic imaging is also one of these techniques. In our study, we have determined that there have been subclinical impairment of the right ventricular systolic and diastolic function in patients with BE followed in our hospital whose cardiac complications belonging to BE has not been diagnosed by conventional methods. Early detection of complications and taking preventive measures, prevention of morbidity and mortality are important in terms of improving quality of life. BE is a disease which shall be managed in a multidisciplinary way. In patients follow-ups, they must be seen by department of pediatric cardiology at regular intervals. In patients follow-ups, PWRDD imaging echocardiographic shall be included in examination in order to evaluate subclinical systolic and diastolic dysfunction in initial stage. There is a need for studies which have a great number of multicenter patients in order to determine normal values of 6MWT in children.

Key Words: Bronchiectasis, conventional echocardiography, tissue Doppler echocardiography, endothelin, 6 minutes walk test.

9. KAYNAKLAR

1. Dağlı E. Non cystic fibrosis bronchiectasis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2000; 1: 64–70.
2. Lichter JP. Bronşektazi. In: Bardow RA, Ries AL, Morris TA, editors. Göğüs hastalıklarında klinik problemler el kitabı. İstanbul: Lippincott Williams and Wilkins 2008; 306–13.
3. Karadağ B, Karakoç F, Ersu R. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries. *Respiration* 2005; 72: 233-8.
4. Arslan S. Bronşektazi. Demografi, risk faktörleri ve lokalizasyonları. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2009; 31: 140–4.
5. Brown MA, Lemen RJ. Bronchiectasis. In: Chernick V, Boat TF, Kendig EL editors. *Kendig's disorders of respiratory tract in children*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1998; 538-52.
6. Kapur N, Karadağ B. Differences and similarities in non-cystic fibrosis bronchiectasis between developing and affluent countries. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12(2): 91-6.
7. Santamaria F, Montella S, Pifferi M. A descriptive study of non-cystic fibrosis bronchiectasis in a pediatric population from central and southern Italy. *Respiration* 2009; 77: 160–5.
8. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59: 324-7.
9. Karadağ B, Karakoç F, Kut A, Ersu R, Dağlı E. Çocuklarda Kistik Fibrozis Dışı bronşektazi. *Klinik Pediatri* 2003; 2(1): 11-6.
10. Nikolaizik WH, Warner JO. Aetiology of chronic suppurative lung disease. *Arch Dis Child* 1994; 70: 141–2.
11. De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F. Ig subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 650-5.
12. Marostica PJC, Fischer GB. Non cystic-fibrosis bronchiectasis: a perspective from South America. *Paediatric Respiratory Reviews* 2006; 7: 275–80.
13. Hazinski TA. Bronchiectasis. In: Rudolph CD, Rudolph AM, editors. *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed. USA McGraw Hill 2002; 1948–9.
14. O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest* 2008; 134: 815–23.
15. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword – the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis* 1986; 147: 6–15.

16. Eller J, Lapa e Silva JR, Poulter LW. Cells and cytokines in chronic bronchial infection. *Ann NY Acad Sci* 1994; 725: 331-45.
17. Tsang KW, Ho PL, Lam WK. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 723-7.
18. Watt AP, Brown V, Courtney J. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax* 2004; 59: 231-6.
19. Lapa e Silva JR, Guerreiro D, Noble B. Immunopathology of experimental bronchiectasis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989; 1: 297-304.
20. Silva JR, Jones J, Cole PJ. The immunological component of the cellular inflammatory infiltrate in bronchiectasis. *Thorax* 1989; 44: 668-73.
21. Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1209-23.
22. Gaga M, Bentley AM, Humbert M. Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998; 53: 685-91.
23. Khair OA, Davies RJ, Devalia JL. Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 1996; 9: 1913-22.
24. Regamey N, Ochs M, Hilliard TN. Increased airway smooth muscle mass in children with asthma, cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 837-43.
25. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Gallagher M, Holmes PW. Outcome in adult bronchiectasis. *J COPD* 2005; 2: 27-34.
26. Edwards EA, Asher MI, Byrnes CA. Paediatric bronchiectasis in the twenty-first century: Experience of a tertiary children's hospital in New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 111-7.
27. Gerçek H, Can D, Altınöz S, Bilgili G, Güle S, Kalkan S ve ark. Bronşektazili 50 pediyatrik olgunun değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2006; 7: 101-4.
28. Karadağ B. Bronşektazi ve bronşiolitis obliterans. In: Dağlı E, Karakoç F, editors. *Çocuk göğüs hastalıkları*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2007; 197-202.
29. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 437-44.
30. Nadir A, Kaptanoğlu M, Şahin E, Acemoğlu M, Akkaş Y. Yabancı cisim aspirasyonu nedeniyle gelişen bronşektazi olgusu. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 25: 75-8.
31. Ip M, Lam WK, So SY. Analysis of factors associated with bronchial hyperreactivity to metacholine in bronchiectasis. *Lung* 1991; 169: 43-51.

32. Oishi H, Sonada F, Kobayashi S. Role of IL-8 and inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airways of patients with chronic airway disease. *Infection and Immunity* 1994; 62: 4145-52.
33. Ashitani J, Mukae H, Nakazato M. Elevated concentration of defensins in bronchoalveolar fluid in diffuse panbronchiolitis. *European Respiratory Journal* 1998; 11: 104-11.
34. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child* 1946; 72: 62-80.
35. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-99.
36. Fraser RG, Peter Pare JA, Pare PD, Fraser RS, Genereux GP. In: Bralow L. *Diseases of the airways. Diagnosis of Diseases of the Chest*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1990; 1208-19.
37. Colten RH. Cystic Fibrosis. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al. ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine 2*. Hamburg: McGraw- Hill Book Co. 1987; 1085-7.
38. Gürson, CT, Sertel H, Gürkan M, Pala S. Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis. *Helv Pediatr Acta* 1973; 28: 165-74.
39. Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Hospital Practice* 1997; 32: 115-8.
40. Clain J, Lehmann-Che J, Duguépéroux I, Arous, N, Girodon, E, Legendre, M, et al. Misprocessing of the CFTR protein leads to mild cystic fibrosis phenotype. *Hum Mutat* 2005; 25: 360-71.
41. Zollins FS. Cystic fibrosis: Molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992; 256: 774-9.
42. Ionescu A, Ionescu A, Payne N, Obieta-Fresnedo I, Fraser A, Shale D. Subclinical right ventricular dysfunction in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1212-8.
43. Kerem, B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
44. Özçelik U. Kistik fibrozis. *Katkı Pediatri Dergisi* 2010; 32: 133-55.
45. Özçelik U. Kistik fibrozis hastalığında etiopatogenez, *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 127-35.
46. Heijerman H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: a short review. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4: 3-5.
47. Machen TE. Innate immune response in CF airway epithelia: hyperinflammatory? *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: 218-30.

48. Reid L, De Haller R. Lung changes in cystic fibrosis. In *Cystic Fibrosis: a Symposium* 1964; 21. Chest and Heart Association, London.
49. Santos CIS, Riberio JD, Riberio AF, Hessel G. Critical analysis of scoring systems used in the assessment of cystic fibrosis severity: state of the art. *J Bras Pneumol* 2004; 30(3): 286-98.
50. Balfour IM, Elborn JS. Clinical aspects of cystic fibrosis, "Cystic fibrosis", 3rd edition, (Ed; Hodson M, Geddes D, Bush A) 2007; 137-291.
51. Sears H. Treatment Options for Cystic Fibrosis: State of the Art and Future Perspectives. *Reviews on Recent Clinical Trials* 2011; 6: 94-107.
52. Bright-Thomas RJ, Webb AK. The heart in cystic fibrosis. *J Royal Society Medicine* 2002; 95: 2-10.
53. Tamirisa P, Frishman WH, Kumar A. Endothelin and endothelin antagonism: Roles in cardiovascular health and disease. *Am Heart J* 1995; 130: 601-10.
54. Boyman O, Conrad C, Dudli C, Kielhorn E, Nickoloff BJ, Nestle FO. Activation of dendritic antigen-presenting cells expressing common heat shock protein receptor CD91 during induction of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1211-8.
55. Hirata Y. Endothelin peptides. *Curr Opin Nephrol* 1996; 5: 12-5.
56. Rubin SA, Levir ER. The endocrinology of vasoactive peptides: Synthesis to function. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(1): 6-10.
57. Battistini B, D'Orleans JP, Sirois P. Endothelins: Circulating plasma levels and presence in other biologic fluids. *Lab Invest* 1993; 68(6): 600-28.
58. Fineman JR, Heymann MA, Hoffman JE. Vascular Pharmacology. In: Murray & Nadel. *Textbook of Respiratory Medicine*. 3rd Ed. Philadelphia. WB Saunders Co., 2000; 197-8.
59. Gandhi CR, Berkowitz DE, Watkins WD. Endothelins. *Anesthesiology* 1994; 80: 892-905.
60. Clozel M, Breu V, Gray GA, Kalna B, Löffler BM, Burri K. Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active non-peptide endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 228-35.
61. Kuchan MJ, Frangos JA. Shear stress regulates endothelin 1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 1993; 264: 150-6.
62. Kramer BK, Ackermann M, Kohler SM, Riegger GAJ. Role of endothelin in hypertension. *Clin Invest* 1994; 72: 88-93.
63. Lüscher TF. Do we need endothelin antagonists? *Cardiovasc Res* 1993; 27: 2089-93.
64. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 14: 1-7.

65. Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994; 15: 421-45.
66. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. *CARI Report* 1963; 63: 18.
67. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 166: 111-7.
68. Rosenzweig EB, Barst RJ. Clinical Management of Patients with Pulmonary Hypertension. In Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editors. *Moss and Adams's Heart Disease in infants, children, and adolescents*. 7th ed. Lippincott Williams&Wilkins Publication 2000; 1355.
69. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 43–54.
70. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40-7.
71. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-36.
72. Bernstein D. Neonatal circulation. *Textbook of Pediatrics*, 17th ed, 2004; 1479-80.
73. Park MK. Pulmoner hipertansiyon. *Pediatric cardiology for practitioners* 5th ed. Adana Nobel Kitabevi 2009; 486.
74. Park MK. Pulmoner hipertansiyon. *Pediatric Cardiology for Practitioners* 5th ed. Adana Nobel Kitabevi 2009; 485-98.
75. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarié JC, Brand M, Rosenberg D, Barst RJ. Long-Term Outcomes in Children With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Bosentan in Real-World Clinical Settings. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1332–8.
76. Haworth SG. Pulmonary vascular disease in different types of congenital heart disease: implications for interpretation of lung biopsy findings in early childhood. *Br Heart J* 1984; 52: 557–71.
77. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.
78. Lüscher TF, Noll G. The endothelium as a regulator of vascular tone and growth. In: Lüscher TF, editors. *The Endothelium in Cardiovascular Disease*. Berlin: Springer-Verlag 1995; 1-24.
79. Chatterjee A, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol* 2008; 49 (4-6): 134-40.

80. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 208-12.
81. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
82. Taşkesen T, Karadere AA. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda güncel tedavi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(S): 40-7.
83. Roberts JD, Lang P, Bigatello LM, Vlahakes GJ, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87: 447-53.
84. Feigenbaum H. Echocardiography. 5th Ed., Philadelphia, Lee-Febriger Co., 1994; 1-54.
85. Sanders SP. Echocardiography. In: Fyler DC (Ed.) *Pediatric Cardiology* Nadas, Philadelphia, Hanley and Belfus Inc 1992; 159-86.
86. Nishimure E, Abel MD, Hattle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart, background and current applications of Doppler echocardiography. Part I, Physiologic and pathophysiology features. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 71-81.
87. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034-41.
88. Daniel JP. The basis of ventricular function. *Cardiol Young* 1999; 9: 210-23.
89. Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinical cardiology. *Arch Intern Med* 1988; 148: 99-109.
90. Granadier E, Lima CD, Allen HD. Normal intracardiac and great vessel Doppler flow velocities in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4(2): 343-50.
91. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657-62.
92. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1021-7.
93. Veire V NR, Sutter JD, Bax JJ. Technological advances in tissue Doppler imaging echocardiography. *Heart* 2008 94: 1065-74.
94. Özben B, Başaran Y. The clinical role of echocardiography and other imaging modalities in pulmonary arterial hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10(1): 27-35.
95. Quinones MA. Doppler assessment of left ventricular diastolic function. In: Nanda NC (Ed) *Doppler Echocardiography* (2.ed) Philadelphia, London, Lea Febriger Co 1993; 197-215.

96. Dyer KL, Pauliks LB, Das B, Shandas R, Ivy D, Shaffer EM, et al. Use of myocardial performance index in pediatric patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 21-7.
97. Mahmud E, Raisinghani A, Hassankhani A, Sadeghi HM, Strachan GM, Auger W, et al. Correlation of left ventricular diastolic filling characteristics with right ventricular overload and pulmonary artery pressure in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 318-24.
98. Rosen MJ. Chronic cough due to bronchiectasis. *Chest* 2006; 129: 122-31.
99. King P, Holdsworth S, Freezer N, Holmes P. Bronchiectasis. *Internal Medicine Journal* 2006; 36: 729–37.
100. Akalın F, Köroğlu TF, Bakaç S, Dağlı E. Effects of childhood bronchiectasis on cardiac functions. *Pediatrics International* 2003; 45: 169-74.
101. Powers NJ, Grublo RL, Baker RP. Regional cerebral blood flow and metabolism in reversible ischemia due to vasospasm. Determination by positron Emission Tomography. *J Neurosurg* 1985; 62: 539-46.
102. Siahaidou T, Nicolaidou P, Doudounakis S, Georgouli E, Papadimitriou A, Karpathios T. *Acta Paediatr* 2000; 89(8): 915-20.
103. Wagner OF, Christ G, Wojta J, Vierhapper H, Parzer S, Nowotny PJ. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 1992 ; 267(23): 166-8.
104. Chalmers GW, Macleod KJ, Sriram S, Thomson LJ, McSharry C, Stack BH. Sputum endothelin-1 is increased in cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13(6): 1288-92.
105. Gencer M, Ceylan E, Yılmaz R, Gür M. Impact of bronchiectasis on right and left ventricular functions. *Respir Med.* 2006; 100(11): 1933-43.
106. Ghio S, Klersy C, Magrini G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010; 140(3): 272-8.
107. Interatrial and interventricular septa, Principles and practice of echocardiography Weyman AE eds. 2nd ed. Philadelphia: Lea&Febiger 1994; 934-46.
108. Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, et al. Impact of cardiac growth on doppler tissue imaging velocities: A study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 212-21.
109. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7): 685-713.

110. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26(6): 357-66.
111. Tajik AJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Lei JT. Two dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart and great vessels: technique, image orientation, structure identification, and validation. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 271-303.
112. Nishimura RA, Miller FA Jr, Callahan MJ, Benassi RC, Seward JB, Tajik AJ. Doppler echocardiography: theory, instrumentation, technique, and application. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 321-43.
113. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 849-56.
114. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81(9): 1157-61.
115. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9(6): 838-47.
116. Johnson GL, Kanga JF, Moffett CB, Noonan JA. Changes in left ventricular diastolic filling patterns by Doppler echocardiography in cystic fibrosis. *Chest* 1991; 99(3): 646-50.
117. Chetta A, Pisi G, Zanini A, Faresi A, Grzincich GL, Aiello M. Six minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: Comparison to healthy subjects. *Respir Med* 2001; 95(12): 986-91.
118. Pereira FM, Ribeiro MÂ, Ribeiro AF, Toro AA, Hessel G, Ribeiro JD. Functional performance on the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis *J Bras Pneumol* 2011; 37(6): 735-44.
119. McKone EF, Barry SC, Fitzgerald MX, Gallagher CG. Role of arterial hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in adults with cystic fibrosis. *J Appl Physiol* 2005; 99(3): 1012-8.
120. Eddahibi S, Adnot S. Endothelins and pulmonary hypertension, what directions for the near future? *European Respiratory Journal* 2001; 18(1): 1-4.
121. Takahashi H, Soma S, Muramatsu M, Oka M, Ienaga H, Fukuchi Y. Discrepant distribution of big endothelin (ET)-1 and ET receptors in the pulmonary artery. *Eur Respir J* 2001; 18(1): 5-14.