

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ BİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI PULMONER HİPERTANSİYONU TANI VE
İZLEMİNDE KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER VE KAYMA
GERİLİMİNİN, TEDAVİ PROTOKOLLERİ VE PROGNOZ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. AYHAN PEKTAŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Rana OLGUNTÜRK

ANKARA
HAZİRAN 2012

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ BİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI PULMONER HİPERTANSİYONU TANI VE
İZLEMİNDE KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER VE KAYMA
GERİLİMİNİN, TEDAVİ PROTOKOLLERİ VE PROGNOZ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. AYHAN PEKTAŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Rana OLGUNTÜRK

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından SBE
01/2011-71 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
HAZİRAN 2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pulmoner Hipertansiyon	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Sınıflandırma	4
2.1.4. Patofizyoloji	8
2.1.5. Etyoloji	26
2.1.6. Pulmoner Hipertansiyonda Klinik Bulgular.....	30
2.1.8. Tedavi	42
2.1.9. Biyobelirteçler	49
2.1.10. Kayma Gerilimi (Shear Stress).....	57
2.1.11. Prognoz.....	61
3. GEREÇ VE YÖNTEM	62
3.1. Çalışma Tasarımı	62
3.1.1. Klinik Değerlendirme.....	63
3.1.2. Laboratuvar Yöntemleri	63
3.2. İstatistiksel Analiz	67
4. BULGULAR	69
4.1. Pulmoner Hipertansiyonlu Hastaların Etyolojik, Klinik, Hemodinamik Özellikleri ve Görüntüleme Yöntemleri	69
4.2. Pulmoner Hipertansiyonlu Hastalardaki Biyobelirteçler.....	77
4.3. Pulmoner Hipertansiyonlu Hastalardaki Tedavi Protokolleri.....	88

4.4. Pulmoner Hipertansiyonlu Hastalar ve Kontrol gruplarındaki Kayma	
Gerilimi	92
6. SONUÇLAR	115
8. ÖZET	136

KISALTMALAR

ASD	:Atrial septal defekt
AV	:Atriyoventriküler
BDT	:Büyük damarların transpozisyonu
DKH	:Doğumsal Kalp Hastalığı
DPAB	:Diastolik pulmoner arter basıncı
EF	:Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	:Elektrokardiyogram
EKO	:Ekokardiyografi
ELISA	:“Enzyme-linked Immunosorbent Assay”
ET1	:Endotelin-1
FK	:Fraksiyonel kısalma
FS	:Fonksiyonel sınıflama
Hb	:Hemoglobin
Hct	:Hematokrit
IPAH	:İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
IVSD	:İnterventriküler septum diastolik çap
IVSS	:İnterventriküler septum sistolik çap
KK	:Kalp kateterizasyonu
KMP	:Kardiyomiyopati
KVH	:Kardiyovasküler hastalıklar
LA	:Sol atrium
LPA	:Sol pulmoner arter
LV	:Sol ventrikül
LVÇD	:Sol ventrikül diastolik çap
LVÇS	:Sol ventrikül sistolik çap
ME	:Mitral kapak erken diastolik akım

MA	:Mitral kapak geç diyastolik akım
MPI	:Miyokard performans indeksi
NO	:Nitrik oksit
OPAB	:Ortalama pulmoner arter basıncı
PAB	:Pulmoner arter basıncı
PAH	:Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PDA	:Patent duktus arteriozus
PDE	:Fosfodiesteraz inhibitörü
PH	:Pulmoner Hipertansiyon
PS	:Pulmoner darlık
PVDA	:Pulmoner venöz dönüş anomalisi
PVR	:Pulmoner vasküler rezistans
PY	:Pulmoner yetmezlik
Qp	:Pulmoner akım
Qs	:Sistemik akım
RA	:Sağ atrium
RPA	:Sağ pulmoner arter
Rp	:Pulmoner direnç
Rs	:Sistemik direnç
RV	:Sağ ventrikül
SD	:Standart sapma
SPAB	:Sistolik pulmoner arter basıncı
TE	:Triküspit kapak erken diyastolik akım
TA	:Triküspit kapak geç diyastolik akım
TAPVD	:Total anormal pulmoner venöz dönüş
TAPSE	:Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi
TGF- β	:“Transforming growth factor- β ”

TY	:Triküspid yetmezlik
VA	:Vücut ağırlığı
VSD	:Ventriküler septal defekt
VKI	:Vücut kitle indeksi
VKS	:Vena kava süperior
VYA	:Vücut yüzey alanı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması.....	7
Tablo 2.	Pulmoner Hipertansiyon	8
Tablo 3.	Pulmoner Hipertansiyonda Heath ve Edwards histopatoloji kriterleri.....	9
Tablo 4.	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonla İlişkili Doğumsal Sistemik Pulmoner-Şantların Anatomik-Fizyopatolojik Sınıflandırması.....	13
Tablo 5.	Pulmoner Damar Direncini Etkileyen Etkenler	18
Tablo 6.	PAH'a Yol Açan Doğumsal Kalp Hastalıkları	29
Tablo 7.	Pulmoner Hipertansiyonda Fonksiyonel Sınıflama (NYHA)	32
Tablo 8.	Pulmoner Hipertansiyonda Ross Sınıflandırması	32
Tablo 9.	Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Etiyolojik Dağılımı.....	69
Tablo 10.	Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Başvuru Sırasındaki Klinik Belirtileri	71
Tablo 11.	Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Başvuru ve Son Klinik Kontrol Sırasındaki Demografik Özellikleri.....	71
Tablo 12.	Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Tanner Evrelemesi.....	72
Tablo 13.	Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Başvuru ve Son Klinik Kontrol Sırasındaki Fonksiyonel Sınıflandırmaları	72
Tablo 14.	Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Başvuru ve Son Klinik Kontrol Sırasındaki Ekokardiyografi Bulguları.....	74
Tablo 15.	Pulmoner Hipertansiyon Olgularının İlk ve Kontrol Kateter Anjiyografisinde Kaydedilen Hemodinamik Bulgular	75
Tablo 16.	PH Olgularının Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları	76
Tablo 17.	Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Solunum Fonksiyon Testi ve Altı Dakika Yürüme Testi Sonuçları.....	77
Tablo 18.	Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Laboratuvar Değerleri	78

Tablo 19. Pulmoner Hipertansiyon Olgularında Fonksiyonel Sınıflandırmaya göre Biyobelirteç Değerleri ve Altı Dakika Yürüme Testi Sonuçları	84
Tablo 20. Monoterapi ve Kombine Tedavi Uygulanan Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Biyobelirteç Değerleri ve Altı Dakika Yürüme Testi	91
Tablo 21. Monoterapi ve Kombine Tedavi Uygulanan Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Fonksiyonel Sınıflandırması	91
Tablo 22. Pulmoner Hipertansiyon, Soldan Sağa Şanlı Doğumsal Kalp Hastalığı ve Sağlıklı Kontrol Olgularına ait Demografik Özellikler ve Laboratuar Değerleri	93
Tablo 23. Anti-Koagulan Tedavi Alan ve Almayan Pulmoner Hipertansiyon Olgularına ait Demografik Özellikler ve Laboratuar Değerleri	94
Tablo 24. Monoterapi ve Kombine Tedavi Uygulanan Pulmoner Hipertansiyon Olgularına ait Demografik Özellikler ve Laboratuar Değerleri	95

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Soldan sağa geçişli DKH’de oluşan PAH’ın patogenezi	11
Şekil 2.	Pulmoner hipertansiyonda endotelinin rolü	19
Şekil 3.	Pulmoner hipertansiyonda prostasiklin mekanizmasının rolü	20
Şekil 4.	Pulmoner hipertansiyonda nitrik oksit mekanizmasının rolü.....	22
Şekil 5.	PH’de Tanı algoritması	34
Şekil 6.	PH’de Telekardiyografi görüntüsü.....	36
Şekil 7.	PH’de Ekokardiyografik görüntüler.....	38
Şekil 8.	PH’de Kateter anjiyografi görüntüsü	41
Şekil 9.	Endotele yönelik tedavi yöntemleri	42
Şekil 10.	Pulmoner hipertansiyon tedavisi akış şeması.....	44
Şekil 11.	Aterosklerotik Plak üzerindeki Kayma Gerilimi.....	60
Şekil 12.	Pulmoner hipertansiyon olgularında altı dakika yürüme mesafesi ve BNP düzeyinin negatif korelasyonu.....	79
Şekil 13.	Pulmoner hipertansiyon olgularında altı dakika yürüme mesafesi ve CA-125 düzeyinin negatif korelasyonu.....	79
Şekil 14.	Pulmoner hipertansiyon olgularında altı dakika yürüme mesafesi ve vWF düzeyinin negatif korelasyonu.....	80
Şekil 15.	Pulmoner hipertansiyon olgularında serum BNP ve ürik asit üzeylerinin pozitif korelasyonu.....	80
Şekil 16.	Pulmoner hipertansiyon olgularında serum BNP ve CA-125 düzeylerinin pozitif korelasyonu.....	81
Şekil 17.	Pulmoner hipertansiyon olgularında serum BNP ve vWF düzeylerinin Pozitif korelasyonu.....	81
Şekil 18.	Pulmoner hipertansiyon olgularında serum ürik asit ve D-dimer düzeylerinin pozitif korelasyonu.....	82
Şekil 19.	Pulmoner hipertansiyon olgularında serum ürik asit ve vWF düzeylerinin pozitif korelasyonu.....	82
Şekil 20.	Pulmoner hipertansiyon olgularında serum D-dimer ve CA-125 düzeylerinin korelasyonu	83

Şekil 21. Pulmoner hipertansiyon olgularında serum D-dimer ve vWF düzeylerinin korelasyonu	83
Şekil 22. Beyin natriüretik peptit değerleri için ROC eğrisi	85
Şekil 23. Ürik asit değerleri için ROC eğrisi	85
Şekil 24. C-reaktif protein değerleri için ROC eğrisi.....	86
Şekil 25. D-dimer değerleri için ROC eğrisi	86
Şekil 26. Troponin değerleri için ROC eğrisi.....	87
Şekil 27. CA-125 değerleri için ROC eğrisi.....	87
Şekil 28. Von Willebrand faktör değerleri için ROC eğrisi	88
Şekil 29. Pulmoner hipertansiyon olgularında kullanılmış olan tedavi protokolleri	89
Şekil 30. Pulmoner hipertansiyon olgularında kullanılan tedavi rejimleri ve süreleri	90
Şekil 31. Pulmoner hipertansiyon olgularında kayma gerilimi ile hemoglobin değerlerinin pozitif korelasyonu	96
Şekil 32. Pulmoner hipertansiyon olgularında kayma gerilimi ile hematokrit değerlerinin pozitif korelasyonu	96
Şekil 33. Pulmoner hipertansiyon olgularında kayma gerilimi ile damar çapı pozitif korelasyonu	97
Şekil 34. Pulmoner hipertansiyon olgularında kayma gerilimi ile akım velositesi pozitif korelasyonu.....	97

1. GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), değişik uyaranların anormal hemodinamik etkileri sonucunda ortaya çıkan pulmoner arter basıncı (PAB) artışı ile birlikte progressif sağ kalp yetmezliğine ilerleyen ve mortal seyreden önemli bir hastalıktır (1). Çocuklarda sıklıkla doğumsal kalp hastalığına (DKH) sekonder PH ve idiyopatik PH görülmektedir. Doğumsal kalp hastalığına bağlı PH içinde en büyük grubu asiyantotik, ikinci grubu ise siyantotik DKH nedenli PH oluşturmaktadır (2).

DKH'ye bağlı PH patofizyolojisinde endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar süreç önemli rol almakta, PH gelişimini ve ilerleyişini hızlandırmaktadır. Endotel disfonksiyonunun soldan sağa geçişli kalp hastalıklarında artmış hacim yüküne ikincil, siyantotik kalp hastalıklarında ise artmış viskoziteye bağlı olarak meydana gelen yüksek kayma gerilimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan histopatolojik lezyonlar erişkinlerde ve çocuklarda (prostasiklin / tromboksan A2 dengesindeki değişiklikler, akciğerlerdeki endotelin 1 yıkımında meydana gelen anormallikler, vasküler ve endotelial hemostaz bozuklukları) birbirine benzemektedir. Buna karşılık; pulmoner hipertansiyonla ilişkili durumlar, klinik bulgular ve sağ kalımı etkileyen faktörler farklılık göstermesine rağmen genellikle tanı, tedavi ve prognostik belirteçler erişkinlerde yapılan çalışmalar göz önüne alınarak yapılmaktadır. Bu nedenle çocukluk çağı PH'li hastalarda bu tür çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (1-3).

Çocukluk çağı ve erişkinlik dönemi PH olgularında araştırılmış bazı biyobelirteçler bulunmakla birlikte bu biyobelirteçler topluca aynı hasta grubu üzerinde çalışılmamıştır. Bu biyobelirteçler; beyin natriüretik peptit (BNP), Ürik asit, Troponin T, C-reaktif protein (CRP), D-dimer, Von Willebrand Factor (vWF) ve CA-125 olarak sıralanabilir (4-11).

Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağı PH'li hastaların patofizyolojisinde önemli rolü olan kayma gerilimi düzeyi ve düzeyini etkileyebileceğini düşündüğümüz almakta olduğu tedavi protokolleri arasındaki ilişkinin belirlenmesidir. Aynı zamanda, şu zamana kadar erişkin ve çocuk PH olgularında değerlendirilmiş biyobelirteçlerin içinde bulunan ve fonksiyonel sınıflamanın, 6-dakikalık yürüme testinin, ekokardiyografinin ve sağ kalp kateterizasyonun yanı sıra tanı konulmasına, hastalık şiddetinin belirlenmesine ve tedaviye cevabın değerlendirilmesine yardımcı olabilecek biyobelirteçlerin saptanmasını amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Hipertansiyon

2.1.1. Tanım

Pulmoner hipertansiyon (PH); pulmoner vasküler yatağı etkileyen, hemodinamik ve histolojik bulguları benzer olan, etiyolojisinde kardiyak ve non-kardiyak çok sayıda farklı nedenin olduğu, tedavi edilmediğinde pulmoner vasküler yatakta remodeling, sağ kalp yetmezliği ve ölümle sonuçlanan bir hastalıktır. Ortalama pulmoner arteriyel basınç (PAB) normal bireylerde 20 mmHg'nin, PVR ise 2 U'nun altında iken ortalama PAB'nın 21-24 mmHg, PVR'nin 2-3 U arasında olması sınırda PAH, ortalama PAB'nın ≥ 25 , PVR'nin 3 U'dan yüksek olması ise belirgin PAH olarak kabul edilmektedir. Pulmoner arter basıncının değişik sebeplerle yükselmesi pulmoner vasküler yatağın matürasyonunda olumsuz ve uzun dönemde geri dönüşsüz etkilerde bulunur. Normalde pulmoner vasküler yatağın artan kan akımına karşı genişleme kapasitesi ve kullanılmayan damarların artan kan akımını dengeleme yeteneği vardır. Ancak pulmoner vasküler yatağın histolojisinde meydana gelen değişiklikler sonucu pulmoner hipertansiyonlu hastalarda pulmoner vasküler obstrüktif hastalık gelişir ve pulmoner vasküler rezistansın yüksek olduğu bu hastalarda ilerleyen dönemde pulmoner vasküler yatak reaktivitesini kaybeder. Yüksek pulmoner vasküler direnç ve basınç artışı sonucu sağ kalp yetmezliğine ilerler (12).

2.1.2. Epidemiyoloji

Pulmoner hipertansiyonun dünya üzerinde 25 milyondan fazla bireyi etkilediği tahmin edilmektedir. Çocukluk çağındaki PH prevalansı ise 10-20/1000000 olarak tahmin edilmektedir (13). Aslında PH prevalansı ile ilgili güvenilir tahminlerde bulunmak oldukça zordur. Bunun nedeni, sekonder pulmoner hipertansiyonun daha sık görülmesi ve PH etiyolojisinin çok farklı hastalıkları içermesidir. Ancak, idiyopatik PH için genel nüfusta tahmin edilen insidans, 1-2/1000000 olarak bildirilmiştir. İdiyopatik PH, en sıklıkla 20 ila 40 yaş arasında görülmektedir. Çocukluk çağında her iki cinsiyeti eşit olarak etkileyen PH, puberteden sonra kadınları daha yaygın olarak etkilemektedir (oran:1.7/1) (13, 14). Sekonder PH daha yaygın görülmekle birlikte bu hastalığın prevalansı ile ilgili güvenilir tahminler elde etmek, etyolojide birçok hastalığın olmasından dolayı güçtür (15). Pulmoner hipertansiyonun sekonder nedenlerinden Eisenmenger Sendromu'nda, kollajen doku hastalıklarında, tromboembolik pulmoner hipertansiyonda geri dönüşüm mümkün olmamakla beraber, hastalar 20-30 yıl durağan kalabilmektedir. İdiyopatik PH durumunda ise, erişkinlerde tedavisiz iki ile üç yıl, çocuklarda bir yıl içinde fatal sonuçlanması nedeniyle hastalığın anlaşılması ve güvenli, etkin tedavilerin ortaya konmasını zorlaştırmaktadır (16).

2.1.3. Sınıflandırma

İlk olarak, 1973 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından desteklenmiş olan Primer Pulmoner Hipertansiyon Konferansı'nda PH olguları

etiyojik açıdan sınıflandırılmış; birincil ve ikincil PH olarak tanımlanmıştır. Bu hastalık ile ilgili diğer konferanslar, 1998 ve 2003 yıllarında gerçekleştirilmiş ve PH için Evian-Venice sınıflandırması bildirilmiştir. 1998 yılında gerçekleştirilen 2. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda, pulmoner hipertansiyon olguları klinik açıdan sınıflandırılmış; pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), pulmoner venöz hipertansiyon, solunum sistemi hastalıklarının eşlik ettiği PH, trombotik ve embolik hastalıklara bağlı PH ve pulmoner damar yatağından kaynaklanan nedenlerle ortaya çıkan PH olarak 5 gruba ayrılmıştır. 2003 yılında Venedik'te yapılan 3. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda bu sınıflama gözden geçirilmiş; en son 2008'de Dana Point'de yapılan 4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda ise bu sınıflama yenilenmiştir (Tablo 1) (1). Bu sınıflamaya göre PH sebepleri beş maddede toplanmıştır. 2008 yılında yapılan son değerlendirmelere göre normal OPAB için üst sınır yaklaşık 20 mmHg civarındadır. OPAB'ı 21-24 mmHg arasında değişen olgularda, bu durumun klinik anlamı henüz bilinmemektedir. Bundan başka, PH tanımlamasında yer alan "egzersizdeki ortalama pulmoner arter basıncının 30 mmHg üzerine çıkması" ifadesi bilimsel verilerle yeterince desteklenmediği için tanımdan çıkartılması önerilmiştir. Ancak Dana Point sınıflandırmasında, gelişimsel mekanizmalara gerekli önem verilmemektedir. Erişkinlerde kendini gösteren pulmoner hipertansif vasküler hastalık bile fetal, perinatal veya erken çocukluk dönemiyle ilişkili olabilir. Öte yandan; Evian, Venedik ve Dana Point sınıflandırmalarında yenidoğan pulmoner vasküler hastalıklar yeterince ayrıntılı biçimde tanımlanmamıştır. Özellikle yenidoğan pulmoner hipertansiyonuna yol

açan nedenler arasında perinatal adaptasyon bozuklukları, gelişim bozuklukları ve pulmoner hipoplazi sıralanmamıştır. Bundan başka, Dana Point sınıflandırması, pediatrik pulmoner vasküler hastalığın oluşumuna katkıda bulunan etkenlerin karmaşık heterojenitesini yansıtmamaktadır. Örneğin, yaygın olarak benimsenen pediatrik klinik uygulamalara göre, prematür yenidoğanlarda, kromozomal veya genetik bozuklukların varlığında, doğumsal kalp anomalilerinin mevcudiyetinde, uyku bozukluklarına ve/veya kronik aspirasyona bağlı olarak solunum sorunu yaşayan çocuklarda ve ikincil parankimal akciğer hastalığı bulunan çocuklarda pulmoner hipertansiyon olup olmadığı araştırılmaktadır. Ancak, daha önce yapılan sınıflandırmalar, çok geniş bir yelpazede yer alan bu hastalıkları ayrıntılı olarak belirlemekten uzaktır. 2011 yılında Panama’da gerçekleştirilen Pulmoner Vasküler Araştırma Enstitüsü Pediatrik Çalışma Kolu Toplantısı’nda yeni bir sınıflandırma ortaya konulmuştur (11) (Ek-1). Bu sınıflandırmanın amacı, tanı yöntemlerini iyileştirmek, gerekli klinik araştırmaların başlatılmasını sağlamak, hastalığın patogenezi, fizyoloji ve epidemiyolojisini daha iyi anlamak olarak özetlenebilir.

Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması (Dana Point, 2008) (1)

1) Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
1.1 İdiyopatik
1.2 Kalıtsal
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK1, endoglin (kalıtsal hemorajik telanjiektazi ile birlikte veya tek başına)
1.2.3 Bilinmeyen
1.3 İlaclara ve toksinlere bağlı
1.4 Diğer hastalıklara bağlı (APAH)
1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
1.4.2 HIV enfeksiyonu
1.4.3 Portal hipertansiyon
1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı
1.4.5 Şistozomiyaz
1.4.6 Kronik hemolitik anemi
1.5 Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu
1.6 Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz
2) Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
2.1 Sistolik işlev bozukluğu
2.2 Diyastolik işlev bozukluğu
2.3 Valvuler hastalık
3) Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
3.1 Kronik obstruktif akciğer hastalığı
3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı
3.3 Karma restriktif ve obstruktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar
3.4 uykuda solunum bozuklukları
3.5 Alveolar hipoventilasyon bozuklukları
3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
3.7 Gelişimsel anormallikler
4) Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
5) Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH
5.1 Hematoloji bozukluklar: miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi
5.2 Sistemik bozukluklar: sarkoidozis, pulmoner langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz, norofibromatoz, vaskulit
5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
5.4 Diğerleri: tumoral obstrüksiyon, fibroz mediyastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek yetersizliği

ALK-1- aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 geni, APAH- diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon, BMPR2- kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2, HIV- insan bağışıklığı eksikliği virüsü, PAH- pulmoner arteriyel hipertansiyon

2.1.4. Patofizyoloji

Pulmoner hipertansiyonun karmaşık ve çok etkenli patofizyolojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Değişik etkenlerin tetiklediği farklı mekanizmaların bu hastalığa yol açtığı öne sürülmüş olsa da bu mekanizmaları birleştiren temel yapı tanımlanamamıştır. PAH patofizyolojisinde en önemli hemodinamik belirteç PVR olup bu belirteçte meydana gelen değişiklikler çok önemli rol oynar. Vasküler yatakta fizik yasalarına göre; iki nokta arasındaki akıma karşı gelişen basınç değişiklikleri rezistans olarak tanımlanmaktadır (16).

R (Rezistans) = P_a (pulmoner arter basınç)- P_v (pulmoner ven basınç)/ Q (akım).

Bu eşitliğe göre PAB değişikliği için rezistans veya akımda değişiklik olması gerekir. Akımın, vasküler direncin veya her ikisinin birlikte artması pulmoner hipertansiyona neden olur (Tablo 2) (16).

Tablo 2. Pulmoner Hipertansiyon (16)

Tip	
1-Hiperkinetik pulmoner arteriyel hipertansiyon (reversible) Atrial/ventriküler septal defekt, patent duktus arteriozus	$P = F \times R$
2-Pulmoner vasküler obstrüktif pulmoner arteriyel hipertansiyon (irreversible) Primer, Eisenmenger sendromu	$P = f \times R$
3- Pulmoner venöz hipertansiyon (reversible) Mitral darlığı, Sol kalp yetmezliği, vb.	$P = f \times R$

P, pulmoner arter basıncı; F, yüksek pulmoner kan akımı; r, normal total pulmoner rezistans; f, normal pulmoner kan akımı; R, yüksek total pulmoner rezistans.

Her ne sebeple olursa olsun, pulmoner hipertansiyonda sonuç olarak pulmoner arteriyollerin konstriksiyonu vardır ve bu durum PVR’de artış ve sağ

ventrikül hipertrofisi ile sonuçlanır. Normalde ince olan sağ ventrikül 40-50 mmHg'nın üstündeki ani basınç yüküne fazla karşı koyamaz. Bu nedenle PVR'de ani yükselmeye sebep olan herhangi bir durum akut sağ kalp yetmezliğine sebep olur. Ancak olay yavaş gelişirse sağ ventrikül hipertrofisi gelişerek kalp yüksek PVR'ye zamanla adaptasyon sağlayabilir. PH'ye yol açan sebepler ne olursa olsun, PA basıncının artması sonuçta pulmoner damarlarda farklı şiddetlerde anatomik değişikliklere yol açar. Soldan sağa geçişli doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PAH'da oluşan değişiklikler Heath ve Edwards tarafından 6 dereceye ayrılmıştır (Tablo 3) (17). İdiyopatik Pulmoner Hipertansiyon'daki ilerleyici vasküler değişiklikler doğuştan kalp hastalıklarındaki değişikliklere benzemektedir. Pulmoner venöz hipertansiyon sonucunda pulmoner arterlerde şiddetli medial hipertrofi ve intimal fibrozis gelişir. Ancak değişiklikler Heath-Edwards sınıflamasına göre 1-3. derece arasında kalır ve nedenler ortadan kaldırıldığında çoğunlukla geri dönüşümlüdür.

Tablo 3. Pulmoner Hipertansiyonda Heath ve Edwards histopatoloji kriterleri (17)

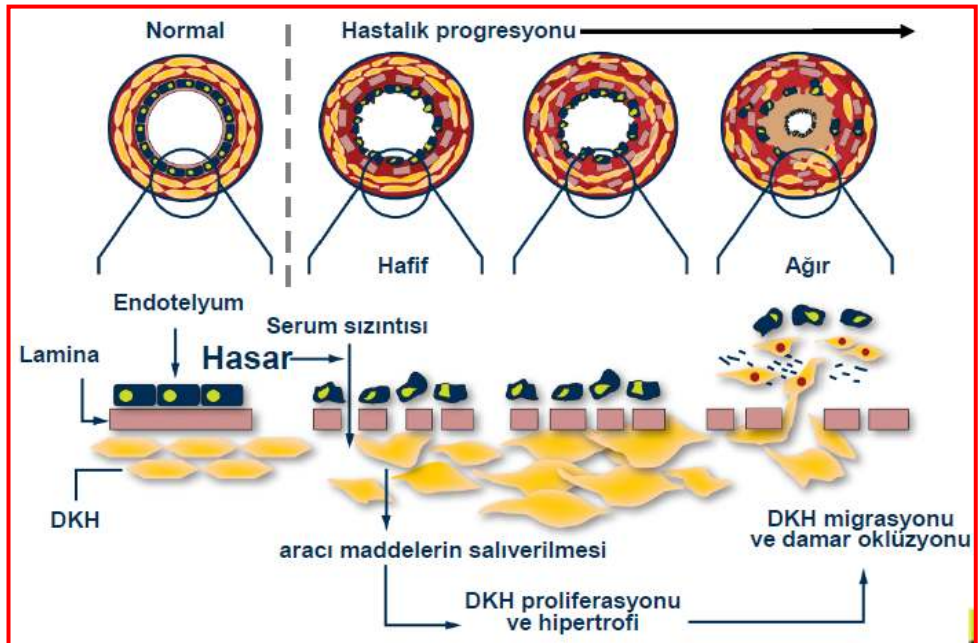
Stage 1: Arteriollerde medial hipertrofi (geri dönüşümlü)
Stage 2: Selüler intimal hiperplazi
Stage 3: İntimal hiperplazi, lümen oklüzyonu
Stage 4: Arterioleler dilatasyon ve medial incelmeye (geriye dönüşümsüz)
Stage 5: Pleksiform lezyonlar (terminal ve geriye dönüşümsüz)
Stage 6: Fibrinoid nekrotizan arteritis (terminal ve geriye dönüşümsüz)

Pulmoner hipertansiyonun patofizyolojisi birbirinden oldukça farklı olduklarından nedene göre genel gruplar göz önüne alınarak tartışılacaktır.

2.1.4.1. Hiperkinetik Pulmoner Hipertansiyon

Soldan sağa geçişli DKH'de artmış pulmoner kan akımı ve pulmoner arter basıncı sonucunda ortaya çıkan pulmoner hipertansiyona hiperkinetik PAH denir. Soldan sağa geçişli DKH' nın başlangıç aşamasında (doğumdan sonra) pulmoner damar direncinin (PVD) düşüşünü izleyerek pulmoner kan akımı artar bu da PA basıncını arttırır. Sistemik basıncın doğrudan pulmoner arterlere iletilmesi nedeniyle kompanzatuvar pulmoner vazokonstriksiyon ile PVR yükselir. Vazokonstriktör maddelerin aşırı üretimi gibi endotel hücrelerin vazodilatasyon mekanizmasındaki bozukluklar pulmoner hipertansiyonun bu tipi ile yakından ilişkilidir. Zamanla damar yatağında oluşan yapısal değişiklikler lümen daralmasına ve buna bağlı olarak direnç artışına neden olur. Hiperkinetik PAH, eğer pulmoner arteriollerdeki değişiklikler kalıcı hale gelmeden önce neden ortadan kaldırılabiliyorsa genellikle normale dönebilir. Geniş soldan sağa defektler tedavi edilmezlerse, pulmoner vasküler yatakta geri dönüşümsüz değişiklikler oluşur, şiddetli pulmoner hipertansiyon gelişir ve sağdan sola dönen şant nedeniyle siyanoz ortaya çıkar. Bu evreye Eisenmenger sendromu veya pulmoner vasküler obstrüktif hastalık (PVOH) adı verilir (Şekil 1). Bu evrede cerrahi düzeltme artık mümkün değildir. Eisenmenger sendromunun ortaya çıkma zamanı değişkendir, süt çocukluğu ile erişkin yaş arasındaki dönemi kapsar. Pulmoner vasküler obstrüktif hastalık olarak tanımlanan bu durum farklı dört klinik tabloda ortaya çıkabilir. En sık karşılaşılan klinik tabloda; erken evrede kalp yetersizliğinin eşlik ettiği hiperkinetik durumun sonrasında yıllar içinde geri dönüşsüz PAH (Eisenmenger sendromu) gelişir. Hızlanmış Eisenmenger

sendromu olarak tanımlanan durumlarda altta yatan akciğer hastalığı, Down sendromu gibi eşlik eden patolojiler vardır ve hiperkinetik dolaşım evresi hızla geçilerek geri dönüşümsüz değişiklikler olur. Başka bir klinik tabloda PVR'ın doğumdan itibaren yüksek olduğu ve düşme eğilimi göstermediği hastalar vardır ki, bu hastalarda şant oluşturan geniş defekt olmasına karşın hiperkinetik kalp yetersizliği bulguları hiç görülmez. Nadir karşılaşılan diğer bir hasta grubunda ise soldan sağa geçişe yol açan küçük bir defekt olmasına karşın ciddi PAH bulguları vardır ve bu hastaların idiyopatik PAH oldukları düşünülmektedir. Postoperatif PAH, düzeltici ameliyatlardan sonra karşılaşılabilen defekt onarılmasına rağmen devam eden PAH olarak tanımlanır. Operasyon sürecinde veya operasyon sonrası dönemde PAH; pulmoner hipertansif krize neden olarak ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilir.



Şekil 1. Soldan sağa geçişli DKH’de oluşan PAH’ın patogenezi

Bazı hastalarda ise pulmoner damar yatağındaki yapısal değişiklikler ilerleyici özellik gösterir ve hastalar idiyopatik PAH kliniği ile seyrederler. Soldan sağa şanlı kalp hastalıklarında PAH görülmesi defektin yeri ve boyutuyla da ilgilidir (Tablo 4) (1). Basit defektler pre-triküspit ve post-triküspit olarak ayrılabilirler. Pre-triküspit lezyonlar (ASD), post-triküspit (VSD ve PDA) lezyonlara göre daha düşük olasılıkla ve daha geç dönemde PAH sebebi olur. Defektin boyutu da benzer şekilde önemlidir. Büyük defektlerde, küçük defektlere göre daha fazla ve erken PAH gelişme riski vardır. Küçük VSD (<1.5 cm) varlığında %3 oranında PAH gelişirken; büyük defektlerde bu oran %50'ye ulaşır (21). Atrial septal defekt olgularında PAH insidansı değişiklik gösterir: Sekundum ASD ile karşılaştırıldığında, sinus venozus tipi defektlerde pulmoner arter basıncı (%16 vs %26) ve pulmoner vasküler direnç (%4 vs %9) artışı daha sık görülmektedir. Ayrıca sinus venozus tipi defektlerde pulmoner arteriyel basınç sekundum defektlere göre daha erken yaşlarda yükselmeye başlar (18).

Siyanotik doğumsal kalp hastalıklarında da (örneğin, büyük damar transpozisyonu, trunkus arteriyozus, tek ventrikül) artmış pulmoner akım, pulmoner hipertansiyona neden olabilir. Bu hastalarda soldan sağa geçişli DKH durumunda olduğu gibi pulmoner damar yatağı yüksek basınçlı ve artmış bir akıma maruz kalmaktadır. Bunun endotel üzerine olan etkileriyle birlikte bu hastalarda PAH gelişimini kolaylaştırıcı diğer etkenler (hiperviskozite, hipoksemi ve trombus) vardır. Bu hastalarda erken cerrahi girişim yapılmazsa hızla PAH gelişecektir.

Tablo 4. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonla İlişkili Doğumsal Sistemik Pulmoner-Şantların Anatomik-Fizyopatolojik Sınıflandırması (1)

1. Tipine göre
1.1 Basit pretrikuspit şantlar
1.1.1 Atriyal septal defekt (ASD)
1.1.1.1 Ostium sekundum
1.1.1.2 Sinüs venozus
1.1.1.3 Ostium primum
1.1.2 Tıkanıklık olmaksızın anormal total ya da parsiyel pulmoner venöz dönüş
1.2 Basit post-trikuspit şantlar
1.2.1 Ventrikuler septal defekt (VSD)
1.2.2 Patent duktus arteriyozus (PDA)
1.3 Kombine şantlar (Kombinasyon açıklanmalı ve başlıca defekt tanımlanmalıdır)
1.4 Kompleks doğumsal kalp hastalığı
1.4.1 Tam atriyoventrikuler septal defekt
1.4.2 Trunkus arteriyozus
1.4.3 Pulmoner kan akışında tıkanıklık olmaksızın tek ventrikül fizyolojisi
1.4.4 Büyük arterlerin transpozisyonu ile birlikte VSD (pulmoner darlık olmaksızın) ve/veya patent duktus arteriyozus
1.4.5 Diğer
2. Boyutlarına göre
2.1 Hemodinamik (Qp/Qs oranı belirtilmeli)
2.1.1 Restriktif (defektte basınç gradiyenti var)
2.1.2 Restriktif değil
2.2 Anatomik
2.2.1 Küçük veya orta büyüklükte ($ASD \leq 2,0$ cm ve $VSD \leq 1$ cm)
2.2.2 Geniş ($ASD > 2$ cm ve $VSD > 1$ cm)
3. Şantın yönüne göre
3.1 Ağırlıklı olarak sistemik-pulmoner
3.2 Ağırlıklı olarak pulmoner-sistemik
3.3 İki yönlü
4. Kalple ilişkili olan veya olmayan diğer anormallikler
5. Onarım durumu
5.1 Ameliyat edilmemiş
5.2 Palyatif onarım yapılmış
5.3 Onarım yapılmış

Siyanotik hastalarda hızlı gelişen PAH'dan hipervizkozite, bronkopulmoner kollaterallere bağlı (bu kollateraller yaklaşık 1/3 hastada vardır) lokal pulmoner hipoksemi ve mikrotrombüsler sorumludur. PAH yalnızca ameliyat edilmemiş hastalarda değil ameliyat edilmiş hastalarda da süregelen bir sorundur. Atriyal “switch” ameliyatlarının geç dönem izlemlerinde Mustard prosedürü yapılan 60 hastanın 4'ünde (%7) sebebi açıklanamayan ciddi PAH gelişimi bildirilmiştir. Yine yenidoğan döneminde “switch” yapılan hastalarda da ilerleyen PAH rapor edilmiştir (19, 20). Siyanotik doğumsal kalp hastalıklarında pulmoner kan akımını artırmak için yapılan palyatif şantlar da pulmoner hipertansiyona neden olabilirler.

2.1.4.2. Alveoler Hipoksi

Alveoler kapiller bölgedeki oksijen basıncının (PO₂) akut ve kronik olarak azalması güçlü bir vazokonstriktör yanıtın ortaya çıkmasına neden olur. Alveoler hipoksiye yanıt olarak oluşan pulmoner vazokonstriksiyonun kesin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak hayvan ve insan çalışmaları ile vasküler endotelden salgılanan iki önemli vazoaktif olan nitrik oksit ve endotelin arasındaki dengesizlikten kaynaklandığını düşündürmektedir. Alveoler hipoksi; pulmoner parankimal hastalık, hava yolu darlıkları, yetersiz solunum gücü (santral sinir sistemi hastalıkları), göğüs duvarı ve solunum kası hastalıkları ve yüksek rakımda yaşam gibi durumlarda görülen pulmoner hipertansiyonun birçok tipinde önemli temel neden olabilir. Akciğerlerde etkilenmiş küçük bir doku parçası bile

tüm akciğer alanlarında vazoaaktif ajanların etkisi ile vazokonstriksiyona neden olabilir (16).

2.1.4.3. Pulmoner Venöz Hipertansiyon

Pulmoner venlerin basıncında artma pulmoner arteriollerde refleks vazokonstriksiyona neden olur; PA basıncı pulmoner arter ile pulmoner venler arasında yeterli basınç farkını oluşturmak için yükselir. Bu basınç farkı pulmoner dolaşımın sabit ileriye akımını idame ettirmek için gereklidir. Ayrıca pulmoner venöz basınç artışı küçük hava yollarını daraltabilir ve tam kapayabilir, bu durum vazokonstriksiyona katkıda bulunan alveolar hipoksiye yol açarak pulmoner hipertansiyona katkıda bulunabilir. Pulmoner venöz basıncın artmasına bağlı pulmoner hipertansiyon genellikle sebep ortadan kaldırıldığında geri dönüşümlüdür, buna tek istisna cerrahi düzeltilmesi mümkün olmayan doğuştan pulmoner venöz darlıklardır (13, 16).

2.1.4.4. Primer Pediatrik Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalık

İlerleyici vasıfta, Eisenmenger sendromunda ki gibi geri dönüşümsüz vasküler değişikliklerin de olduğu, intrakardiyak lezyonun bulunmadığı bir durumdur. Vasküler dokunun kendisinde meydana gelen değişiklikler, tromboembolizm, trombosit kümelenmesi veya bunların birleşimi sonucu pulmoner vasküler yatağın kesitsel alanlarında bir azalma oluşur. Çocuklarda insidansı son kayıt çalışmalarıyla 0.48/milyon çocuk/yıl olarak saptanmıştır. Bu hastalarda ortalama yaşam süresi 10 aydır. On altı yıla kadar yaşam süresi uzayan

bireysel olgular da bildirilmiştir. Bu hastaların % 6-12'sinde aile öyküsü mevcuttur ve ailevi PAH tanısı alırlar (21, 22). Ailevi PAH'da kromozom 2q33 üzerinde dönüştürücü büyüme faktörü β üst reseptör ailesinden olan (TGF- β), kemik morfojenik protein reseptörü tip II (BMPR II) geninde ve 2q13 kromozom üzerinde, aktivin reseptörü benzeri kinaz tip-1 (ALK-1) geninde ve 2q31 (PPH2) kromozomundaki genetik mutasyonların rol oynadığına yönelik çalışmalar bulunmaktadır (23-25). Bu mutasyonlar, vasküler düz kasların kontrolsüz proliferasyonuna neden olmaktadır. Bunun yanı sıra, serotonin taşıyıcı geni ile ilgili çalışmalar da çocuklarda idiyopatik pulmoner hipertansiyon ile ilişkiyi göstermiştir (26). Doğumsal kalp hastalığına bağlı PAH belirlenen çocukların ve yetişkinlerin %6'sında BMPR II mutasyonu saptanmıştır (27).

2.1.4.5. Pulmoner Hipertansiyonun Hücresel Mekanizmaları

2.1.4.5.1. Endotel İşlev Bozukluğu

Normal endotel; vazodilatatör ve vasokonstriktör substratların yapımında etkili olarak, vasküler homeostazın sağlanmasında temel rol oynayan en küçük endokrin organdır. Endotel hücreleri morfolojik yapıları ve stratejik-anatomik pozisyonları dolayısı ile vasküler düz kas hücreleri ile kan dolaşımının komponentleri arasında (platelet, monosit, enzimler, hormonlar vb) selektif “permeable” bir bariyer oluşturur (28). Bunun için endotel hücreleri luminal yüzeyde dolaşım için nonadheziv bir yapıda bulunmalıdır. Bu görevi yanında endotel hücrelerinin damar tonusunun düzenlemesi, koagülasyon, hücre büyümesi ve ölümü, lökosit migrasyonu gibi çeşitli olaylarda da rol oynar. Pulmoner

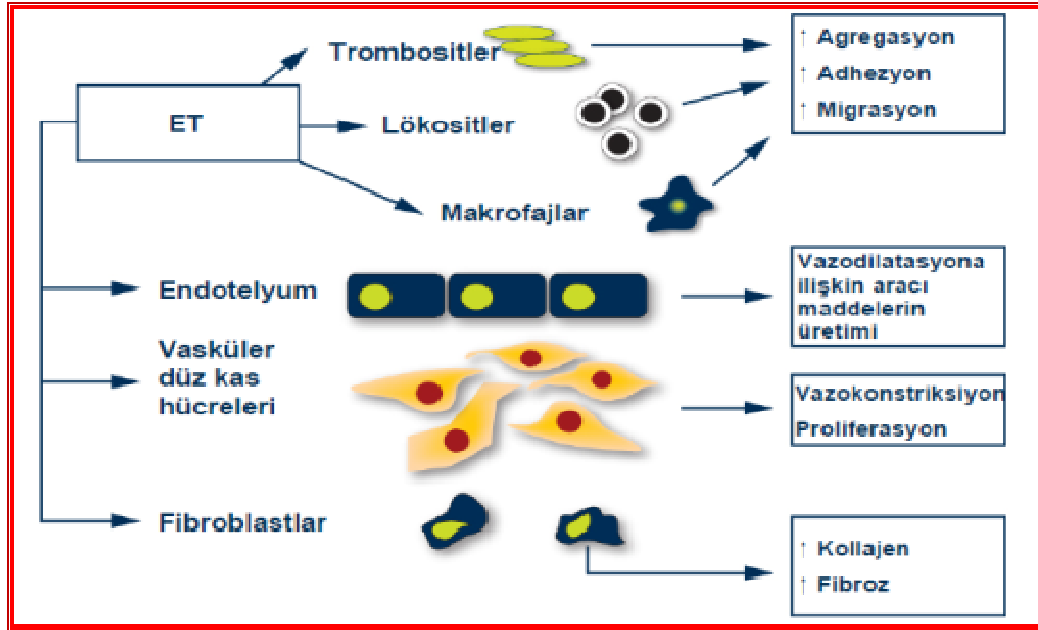
hipertansiyon hastalarından alınan akciğer biyopsileri elektron mikroskopisiyle incelendiğinde endotel hücrelerinde görülen değişiklikler, endotel işlev bozukluğunun patogeneizde rolü olabileceğini göstermektedir (29). Endotel işlev bozukluğu sonucu vazokonstriktör mediyatörler artar, vazodilatör mediyatörler azalır ve sonuçta vazokonstriktör-vazodilatör denge bozulur. Vazokonstriksiyon tüm PH tiplerinde erkenden ortaya çıkan ve patogeneizde kilit rol oynayan ortak bir yanıttır. Endotel hasarı teorisine göre, endotelyumda birçok uyarana bağlı olarak (hipoksi, artmış kan akımı, ilaçlar vb) meydana gelen etkiler pulmoner arterlerdeki endotel hücrelerini hasara uğratmaktadır. Hasarlı endotel hücresinden damar bütünlüğünü koruyucu mediyatörlerin (nitrik oksit, prostasiklin vb) yapımı ve salınımı azalmakta; böylece endotelin-1 yapımı üzerindeki baskılanma ortadan kalkmaktadır. Endotel yüzeyindeki tahribat sonucu trombosit adezyonu ve agregasyonu kolaylaşmakta, trombositlerle endotel hücreleri arasındaki anormal etkileşim sonucu endotelin-1 salınımı uyarılmaktadır. Endotelin-1, pulmoner damar yatağında vazokonstriksiyona neden olur, düz kas ve fibroblast çoğalmasını uyarır. Dolayısıyla, damar lümeni daralır ve pulmoner damar direnci artar (Tablo 5) (30).

Endotelin, 21 aminoasitli bir polipeptit olup üç izoformu (ET-1, ET-2, ET-3) vardır. Dolaşımdaki ET-1 çok kısa yarı ömürlüdür (4-7 dakika). Plazma, akciğer ve böbrekte endopeptidazlar tarafından parçalanır. ET-2 ise esas olarak böbrek ve barsakta, ET-3 ise nöronal hücrelerde ve beyinde yapılır (31). Endotelin hidrofilik olduğundan plazma membranını geçemez. Etkisini spesifik reseptörleri vasıtası ile gösterir.

Tablo 5. Pulmoner Damar Direncini Etkileyen Etkenler (30)

Pulmoner Damar Direncinde Artış	Pulmoner Damar Direncinde Düşüş
1-Sempatik stimülasyon	1-Parasempatik stimülasyon
2-Endotelin	2-Prostasiklin
3-Anjiotensin 2	3-Bradikinin
4-Tromboksan A2	4-Nitrik Oksit
5-Lökotrienler	5-Artmış kalp debisi (pasif)
6-Hipoksi	6-Yüksek akciğer volümü (pasif)
7-Artmış LA basıncı ve Supin pozisyon	

Başlıca iki reseptörü vardır. Endotelin A (ET-A) ve endotelin B (ET-B). Vasküler düz kas hücreleri ile her iki reseptörde vazokonstriksiyonda rol oynar. Vasküler endotel hücrelerinde ET-B ile NO ve PGI₂ salgılanmasında rol oynayarak vazodilatasyona yol açar (32). ET-A; ET-1 ve ET-2'ye yüksek affinite gösterirken ET-3'e affinitesi çok düşüktür. ET-B ise her üçünde de eşit affinite gösterir. Her iki reseptörü aracılığı ile mitogeneze önemli bir mediatördür, aynı zamanda damar düz kas proliferasyonunda rol oynayarak vasküler yeniden yapılanmada da etkisi vardır (33). Bunun yanında lökosit adezyonunda ve monosit kemotaksisinde de etkili olarak aterosklerotik süreçlere de yol açar. Soldan sağa geçişli doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PH varlığında pulmoner damar yatağındaki endotelin-1 yapımı artar ve bu molekülün akciğer klerensi azalır. Dolayısıyla, PH hastalarında endotelin-1 düzeyleri yüksek seyretmektedir (34, 35). Ayrıca, endotelin reseptör antagonisti kullanımıyla PH tablosunda kaydedilen gerileme de endotelin-1'in patogeneze önemini ortaya koymaktadır (Şekil 2).



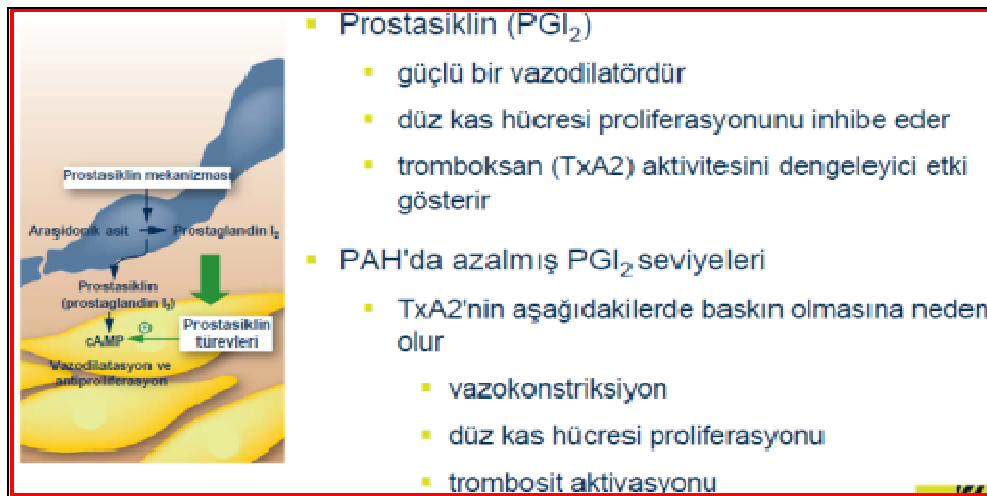
Şekil 2. Pulmoner hipertansiyonda endotelinin rolü

Prostasiklin (PGI₂), damar endotelinde siklooksijenaz enzimi ile araşidonik asitten üretilen endojen eikozanoittir. Prostasiklinler damar düz kas hücrelerinde çözünür adenilat siklazı uyarır ve adenosin trifosfatı siklik adenosin monofosfata (cAMP) dönüştürür. Ardından protein kinazlar hücre içi kalsiyum düzeyinde cAMP'ye bağlı bir düşüşe aracılık ederler ve vazodilatasyon gerçekleşir. Bu vazodilatör etkisinin yanı sıra PGI₂ damar düz kası hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder ve trombosit agregasyonunu azaltır (36-39).

Tromboksan A₂ (TXA₂) trombositler içinde araşidonik asitten tromboksan sentaz tarafından sentezlenir. PGI₂'nin aksine vazokonstriksiyona ve trombosit agregasyonuna yol açar. Kronik PH varsa PGI₂ sentezi azalırken fizyolojik antagonisti olan TXA₂ sentezi artar (Şekil 3). Primer PH hastalarının akciğerlerinde prostasiklin sentaz ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir.

Yine PH hastalarında yapılan idrar analizlerinde PGI₂ yıkım ürünü olan 6-keto-prostaglandin-F1-alfa düzeylerinin azaldığı, bunun yanı sıra TXA₂ metaboliti olan TXB₂ düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. PGI₂ ve TXA₂ arasındaki dengenin TXA₂ lehine değişmesi vazokonstriksiyona, proliferasyona, tromboza ve inflamasyona yol açar ve PH gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rolü vardır. Endojen PGI₂ eksikliği, PAH patogenezinde önemli bir role sahip olduğundan PGI₂ ve türevlerinin tedavide kullanımına dair birçok klinik çalışma yapılmış ve PAH hastalarında hemodinamik değişkenleri, klinik durumu ve sağ kalımı olumlu etkilediği gözlenmiştir (37-39).

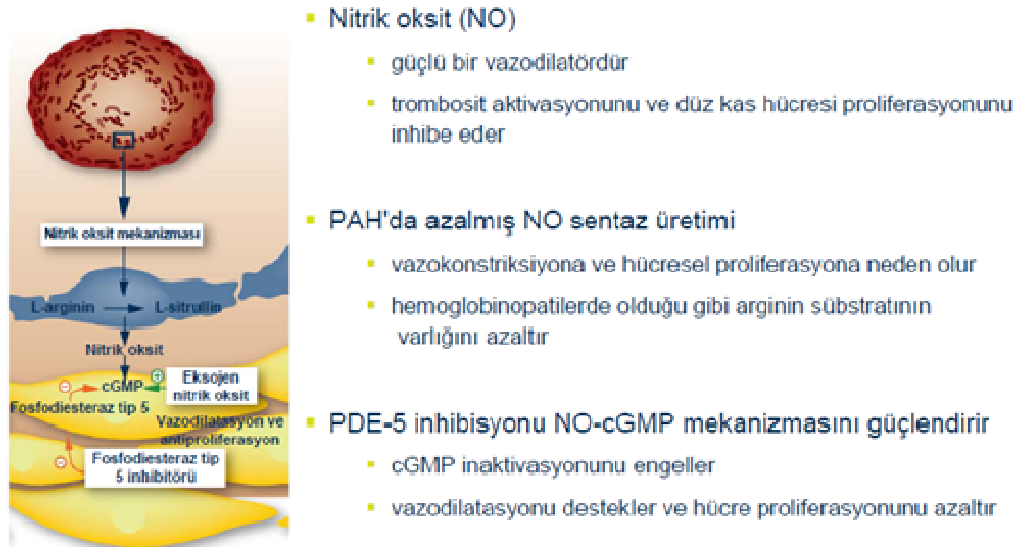
Nitrik oksit (NO), biyolojik sıvılarda kısa bir yarı-ömre sahip bir serbest radikaldir (44). Nitrik oksit, güçlü bir pulmoner arteriyal vazodilatör ve ayrıca trombosit aktivatörü ve damar düz kas proliferasyonunun inhibitörüdür. Nitrik oksit, oksijen ve L-arjinin ile akciğerde eksprese edilen üç nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla sentezlenir (40, 41).



Şekil 3. Pulmoner hipertansiyonda prostasiklin mekanizmasının rolü

Nitrik oksit sentaz izoformları, NOS1 (nöronal/nNOS), NOS2 (indüklenebilir/iNOS) ve NOS3 (endotelial/eNOS) olarak tanımlanır (41). Nitrik oksit, endotelial hücrelerde sentezlendikten sonra damar düz kas hücrelerinde hedefi olan çözünür guanilat siklazı etkinleştirir. Çözünür guanilat siklazın etkinleşmesi, siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini artırır, bu da vazodilatasyona yol açan cGMP-bağımlı protein kinazı etkinleştirir (40, 41) (Şekil 4). Pulmoner arteriyel hipertansiyon patogeneğinde en önemli faktörlerden birinin NO biyoyararlanımının azalması olduğu düşünülmektedir. Ancak bunun endotelial disfonksiyonun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu kesin olarak bilinmemektedir (42). Nitrik oksit sentaz fonksiyonunda önemli olan, substratların ve kofaktörlerin mevcudiyetidir. L-arjininden NO sentezi, bazı arjinin analogları tarafından farmakolojik olarak inhibe edilebilir. Bu inhibitörlerden ikisi, NG-mono-metil-L-arjinin (L-NMMA) ve asimetrik dimetilarjinindir. Ayrıca, NOS için önemli bir kofaktör olan tetrahidrobiopterinin (BH4) biyoyararlanımının azalması, süperoksit düzeyinin artması ve NOS stabilitesinde rol alan ısı şok proteini 90'ın farmakolojik inhibisyonu gibi faktörler de NOS biyoyararlanımının azalmasına yol açar (42, 43). Pulmoner arteriyel hipertansiyon olgularının pulmoner damarlarında eNOS düzeylerinin düşük olması, patogeneşte vazokonstriksiyonu düşündürmektedir. Bu bulguya uygun olarak genetik olarak eNOS eksikliği bulunan bir kemirgen modelinde yabancı tip kontrollere göre diğer endojen uyarılara cevap olarak PH gelişme yatkınlığının daha fazla olduğu gözlenmiştir (43-45). Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde, fosfodiesteraz

tip 5 ile siklik guanozin monofosfat yıkımının inhibisyonu ile NO-bağımlı, siklik guanozin monofosfat (cGMP) aracılı pulmoner vazodilatasyonu güçlendirmek amacıyla sildenafil kullanılmaktadır (46). Pulmoner hipertansiyon tedavisinde inhalasyonla uygulanan NO oldukça etkili bulunsa da uygulanmasındaki teknik zorluklar ve toksik etki potansiyeli kullanımını kısıtlamaktadır. Nitrik oksit, endotelin-1 yapımını ve endotelin-1 reseptörleri ile ilişkisini engelleyerek etki gösterir. Prostatiklin de endotelin-1 yapımını azaltmaktadır. Fizyolojik koşullarda endotelden salınan bu vazoaktif mediyatörler arasında bir denge vardır (43-46).



Şekil 4. Pulmoner hipertansiyonda nitrik oksit mekanizmasının rolü

2.1.4.5.2. Potasyum Kanal İşlev Bozukluğu

İdiopatik pulmoner hipertansiyon varsa, düz kas hücrelerindeki voltaj kontrollü potasyum kanallarında işlev bozukluğu mevcuttur. Bu işlev bozukluğuna bağlı olarak hücre içine potasyum akımının engellenmesi hücre

zarında depolarizasyona, kalsiyum kanallarının açılmasına, hücre içi kalsiyum artışına ve sonuçta vazokonstriksiyona yol açar. Ancak, bu bozukluğun sebep mi yoksa oluşan patolojik değişikliklerin bir sonucu mu olduğu kesin olarak belli değildir (47).

2.1.4.5.3. Trombositler ve Tromboz

Trombositler de pulmoner hipertansiyon patogeneğinde etkin olarak rol almaktadır. Endotel hasarı, trombüse yatkın bir yüzey oluşturmakta ve endotel-trombosit etkileşimini arttırmaktadır. Trombüs oluşumu, lümeni daha da daraltarak pulmoner damar direncindeki artışa katkıda bulunur. Ayrıca endotel-trombosit etkileşimi sonucu trombositlerden serbestleşen değişik prokoagülan, vazoaktif ve mitojenik mediyatörler vazokonstriksiyona ve damar duvarında yeniden yapılanmaya katkıda bulunur. Bu mediyatörler arasında tromboksan A₂, serotonin, platelet kaynaklı büyüme faktörü, platelet uyarıcı faktör, vasküler endoteliyal büyüme faktörü ve dönüştürücü büyüme faktörü- β sayılabilir (34).

2.1.4.5.4. Serotonin

Düz kas hücreleri üzerinde güçlü vazokonstriktör ve mitojenik etkilerde bulunmaktadır. Pulmoner hipertansiyon hastalarının trombositlerinde 5-HT düzeyi düşüktür. Buna karşılık, serumda serotonin düzeyi yüksektir ve düz kas hücresi duvarında 5-hidroksitriptamin taşıyıcı protein (5-HTT) ekspresyonu artmıştır. Son çalışmalar, deneysel hipoksik PH modelinde serotonin geri alım inhibitörlerinin etkili olduğunu göstermektedir (34).

2.1.4.5.5. Genetik Etkenler

Pulmoner hipertansiyon patogeneğinde rol alan moleküler mekanizmalar konusundaki en güncel çalışmalar, dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) süper ailesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu aile, çok sayıda değişik işlevli mediyatörden (TGF- β izoformları, kemik morfogenetik proteinleri, aktivinler, büyüme ve farklılaşma faktörleri) oluşmaktadır. Söz konusu mediyatörler; doku tamirinde, bağ dokusu gelişiminde, sitokinlerin kontrolünde ve yapımında, endotelin sentezinde, iyon kanallarının düzenlenmesinde ve anjiogeneğinde ve ayrıca embriyogeneğinde görev almaktadır. Bundan başka, normal pulmoner vasküler iç dengenin sağlanmasında rol oynadıkları düşünülmektedir. Ailevi ve idiyopatik pulmoner hipertansiyon olgularındaki pleksiform lezyonlarda endotel hücre çoğalmasının monoklonal olması (tümöral çoğalma gibi) genetik olarak belirlenmiş primer yapısal etiyolojiyi düşündürmektedir. Pulmoner hipertansiyon patogeneğindeki genetik mekanizmalarla ilgili olarak, 1997 yılında PH geninin 2q31-32 bölgesinde yerleştiği bulunmuştur ve ardından 2000 yılında TGF- β süper ailesinden BMP2 reseptör (BMPR-II) mutasyonları gösterilmiştir. Yakın dönemde yayınlanan bir çalışmada, doğumsal kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon gelişen 106 hastanın altısında (%6) BMPR-II mutasyonu gösterilmiştir (48). Düşük penetranslı otozomal dominant yolla kalıtılan bu mutasyonlar, ailevi PH olgularının %50-60'sında ve idiyopatik PH olgularının %10-30'unda gösterilmiştir. Bu veriler, başka genlerin de PH patogeneğinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (49, 50). Bu mutasyonlar sonucunda hücresel mekanizmalar etkilenmekte, mitojen aktive protein kinaz aktivasyonu meydana

gelmekte, vazoaktif mediyatörlerin antiproliferatif ve apoptotik etkinliği kaybolarak belli bir endotel hücre tipi apoptozise direnç geliştirmektedir (51, 52). Genetik çalışmalar, çocuklardaki idiopatik PH tablosunun erişkinlerdeki idiopatik PH tablosundan farklı genetik mekanizmalar sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir (53, 54). Özellikle doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PH tablosunda daha farklı genetik mekanizmaların rol oynayabileceğine işaret edilmektedir.

2.1.4.5.6. Pulmoner Damarların Yeniden Yapılanması (Anjiogenez)

Anjiogenez, pulmoner hipertansiyon patogenezinde araştırılan bir başka parametredir. Bu konudaki çalışmalar başlıca vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu faktör, VEGFR-1 ve VEGFR-2 isimli iki reseptör aracılığıyla etki etmektedir. Pulmoner hipertansiyon varlığında VEGF artmıştır. Ancak bu artışın patogeneizde rolü olup olmadığı kesin değildir. İki tip VEGF molekülünden biri olan VEGF-A'nın, PH patogenezinde koruyucu, VEGF-B'nin ise patojen olduğu, endotelial hücre çoğalmasında ve pleksiform lezyonların oluşmasında rol aldığı düşünölmektedir (54-56).

2.1.4.5.7. Proteoliz

Pulmoner hipertansiyon patogenezinde rol oynayan mekanizmalardan biri de ekstrasellöler matriksin proteolizidir. Doğumsal kalp hastalıklarına bağlı pulmoner tıkalıcı damar hastalığı olan hastalarda gerçekteştirilen histopatolojik incelemelerde ve deneysel hayvan çalışmalarında elastolitik etkinliğin arttığı

gösterilmiştir. Hasara uğramış endotelden subendotelial alana sızan bazı serum faktörlerinin endojen vasküler elastazı etkinleştirdiği ve dolayısıyla elastolik etkinliği başlattığı düşünülmektedir. Endojen vasküler elastaz, ekstraselüler matriksi yıkarken matriks metalloproteinazlarını da etkinleştirir ve yıkım daha da artar. Pulmoner damar yatağında olan hasardan sonra ilk ortaya çıkan histopatolojik özelliğin artmış elastaz aktivitesi olduğu gösterilmiş ve elastaz inhibitörlerinin hayvanlarda PH gelişimini durdurduğunun kanıtlanmasıyla proteoliz mekanizması daha da önemli hale gelmiştir (57, 58).

2.1.5. Etyoloji

Pulmoner hipertansiyon çocukluk yaş gruplarında nadir görülen bir hastalıktır. Tipleri erişkinlerde görülenlerle benzerlik göstermekle birlikte daha çok DKH nedenli ikincil PH (%50) ve idiyopatik PH (% 40) tipi sıktır. Bu iki tipte, kızlar erkeklere göre daha fazla etkilenir (59). Altı yaş altı PH hastalarının % 22'sinde ve DKH nedenli PH tanısı konulan çocuk ve erişkin hastaların ise % 6'sında TGF- β yolağında defekt saptanması ile ilgili çalışmalar, PH etyolojisinde genetik sorunların önemli bir yeri olduğunu göstermektedir (23, 27). Çocukluk çağında en sık görülen PH tipleri ayrıntılı olarak tanımlanmıştır.

2.1.5.1. Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu (YD-PPH)

İntrauterin dönemde yüksek olan pulmoner arter direnci ve basıncı doğumdan sonraki geçiş sürecinde giderek düşer. Pulmoner arter basıncı; doğumdan 12 saat sonra sistemik basıncın 1/2'sine, doğumdan 24 saat sonra

1/3'üne 2-6 haftada erişkin düzeye iner. İntrauterin dönemde patent duktus arteriyozus ve patent foramen ovale düzeyinde sağdan sola olan şantlar önce yön değiştirir, sonra kaybolur. Doğumdan sonra pulmoner vasküler direncin azalmasını sağlayan etkenler oksijenasyon, akciğer distansiyonunu takiben kapillerlerin açılması, bradikinin, adrenomedullin, adenozin, prostasiklin ve NO üzerinden oluşan vazodilatasyon ve daha uzun sürede vasküler yeniden yapılanmadır (60). Doğumdan sonra beklenen pulmoner vazodilatasyonun oluşmaması, pulmoner kan akımının artmaması ve soldan sağa doğru dönmesi gereken PDA ve PFO düzeyindeki şantların sağdan sola akmaya devam etmesi persistan pulmoner hipertansiyon (PPH) olarak tanımlanır. Görülme sıklığı 1.9-2/1000 canlı doğum ya da yenidoğan ünitelerinde yatan hastalar göz önüne alındığında 1-2/100 olarak bildirilmektedir (61).

2.1.5.2. Primer (İdiyopatik) Pulmoner Hipertansiyon (IPAH)

İdiyopatik PH, diğer pulmoner hipertansiyon sebeplerinin dışlandığı, pulmoner arteriyel basınçta artışa sebep olabilecek bir neden gösterilemeyen (intrakardiyak lezyon vb), pulmoner kapiller uç basıncının normal, pulmoner vasküler rezistansın yüksek olmasıyla karakterize ve geri dönüşümsüz vasküler değişikliklerin olduğu bir klinik durumdur. Çocuklarda idiyopatik PH insidansı son kayıt çalışmalarıyla 0,48/milyon çocuk/yıl olarak saptanmıştır (21). Bu hastalarda ortalama yaşam süresi 10 aydır. On altı yıla kadar yaşam süresi uzayan bireysel olgular da bildirilmiştir (22). Yetişkinlerde olduğu gibi belirgin bir klinik bulgunun olmaması tipiktir. Ancak, solunum sıkıntısı, yorgunluk veya nedeni

açıklanamayan senkop yakınmaları anlamlıdır. Bu hastaların birçoğu hatalı olarak astım tanısı almaktadır.

2.1.5.3. Ailevi Pulmoner Hipertansiyon (FPAH)

Ailevi PH olgularında, kromozom 2q33 üzerinde TGF- β reseptör ailesinden olan kemik morfojenik protein reseptörü tip II (BMPRII) geninde ve 2q13 kromozom üzerinde, aktivin reseptörü benzeri kinaz tip-1 (ALK-1) geninde ve 2q31 (PPH2) kromozomundaki genetik mutasyonların rol oynadığına yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Bu mutasyonlar, vasküler düz kasların kontrolsüz proliferasyonuna neden olmaktadır.

2.1.5.4. Eşlik Eden Pulmoner Hipertansiyon (EPAH)

Çocukluk çağında en sık görülen klinik tablo, doğumsal kalp hastalıkları ile birlikte ortaya çıkan PH tablosudur (Tablo 6) (1).

2.1.5.4.1. Doğumsal Kalp Hastalıklarında Pulmoner Hipertansiyon

Düzeltilmeyen konjenital kalp hastalıklarındaki defektler sol-sağ şanta ve bunun sonucunda artan pulmoner akım, gerilim stresine neden olarak pulmoner vasküler hasara neden olur. Doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PAH, sıklıkla sol-sağ şantlı asiyantik DKH varlığında ve daha az sıklıkla siyanotik DKH varlığında görülmektedir. Pulmoner damar yatağında devamlı artmış pulmoner akım ve basınç yüksekliği pulmoner vasküler direnci artırır. Pulmoner damar direncindeki progresif artış sonucu, kalp içi soldan sağ şantın yönü tersine döner

ve siyanoz gelişir. Doğumsal kalp hastalığı ile ilişkili en ileri dönem PAH formu Eisenmenger Sendromu olarak tanımlanır. Histopatolojik ve patobiyolojik olarak konjenital kalp hastalıklarına eşlik eden PAH varlığında görülen değişiklikler diğer PAH formlarındaki değişikliklere benzerdir.

Tablo 6. PAH'a Yol Açan Doğumsal Kalp Hastalıkları (1)

Soldan sağa geçişli DKH

Ventriküler septal defekt (VSD)

Atriyal septal defekt (ASD)

Atriyovenriküler septal defekt (AVSD)

Patent duktus arteriozus (PDA)

Aortiko pulmoner pencere

Siyanotik DKH

Büyük damarların transpozisyonu - VSD

Trunkus arteriozus

Total anormal pulmoner venöz dönüş anomali (TAPVD)

Çift çıkımlı üniventriküler kalp

Pulmoner venöz hipertansiyona neden olan DKH

Mitral kapak darlığı

Kor triatriatum

Obstrüksiyonlu TAPVDA

Aort darlığı

Aort koarktasyonu

Kardiyomiyopatiler

Ameliyatla oluşturulan sol sağ şantlar

2.1.5.4.1.1. Asiyantik Doğumsal Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

Birçok asiyantik doğumsal kalp hastalığı pulmoner hipertansiyona yol açabilir. Bu hastalıklara bağlı olarak geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon gelişmesi değişik yaşlarda olabilir. Genel olarak, ventriküler septal defekt (VSD)

ya da PDA, iki yaşımdan önce geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyona yol açmaz. Ancak Down sendromlu çocuklar, doğumsal kalp hastalığı varlığında pulmoner hipertansiyon açısından yüksek risk taşırlar. Benzer olarak, atrial veya ventriküler septal defekte kronik akciğer hastalıklarının eşlik etmesi durumunda, erken dönemde pulmoner hipertansiyon gelişme riski yüksektir.

2.1.5.4.1.2. Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner kan akımı artmış siyanotik hastalarda PAH gelişimi çok hızlıdır. Bu hastalarda soldan sağa geçişli DKH olduğu gibi pulmoner damar yatağı yüksek basınçlı artmış pulmoner akıma maruz kalmaktadır. Bunun endotel üzerine olan etkileriyle birlikte bu hastalarda PAH gelişimini kolaylaştırıcı diğer etkenler (hipervizkozite, hipoksemi ve trombüs) vardır. Bu hastalarda erken cerrahi girişim yapılmazsa hızla PAH gelişecektir. Hastalardaki hızlı gelişen PAH'dan hipervizkozite, bronkopulmoner kollaterallere bağlı lokal pulmoner hipoksemi ve mikrotrombüsler sorumlu tutulmaktadır. Ek olarak, PAH yalnızca ameliyat edilmemiş hastalarda değil ameliyat edilmiş hastalarda da devam eden bir sorun olabilir.

2.1.6. Pulmoner Hipertansiyonda Klinik Bulgular

Pulmoner hipertansiyonda erken dönemde hiçbir belirti olmayabilir. Hastanın yaşına göre belirtiler ve bulgular değişiklik gösterir. Küçük çocuklarda kalp yetmezliği, büyüme ve gelişme geriliği bulguları, büyük çocuklarda efor ve egzersiz sırasında ilerleyici dispne, halsizlik, baş dönmesi, çarpıntı başlıca

semptomlardır. Daha sonraki dönemlerde göğüs ağrısı, senkop, öksürük gibi spesifik olmayan semptomlar görülür, geç dönemde ise sağ kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları görülür (62). Semptomların başlamasından tanıya kadar geçen ortalama süre 2 yıldır. PAH'da fizik muayene bulguları olarak, kardiyak oskültasyonda sert S2, yumuşak sistolik pulmoner üfürüm, triküspit yetersizliğinin sistolik üfürümü, pulmoner yetersizliğinin diyastolik üfürümü duyulur. Diğer fizik muayene bulguları periferik ödem, siyanoz, juguler venöz distansiyon, hepatomegali, asit olarak sayılabilir. Sıklıkla PH tablosuna eşlik eden hastalıklar klinikte ön plana geçmektedir.

2.1.6.1. Fonksiyonel (İşlevsel) Sınıf

Birçok kohort çalışmasında PAH hastalarında New York Kalp Derneği (NYHA)/Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasının geçerliliği, yaşam kalitesi ve sağkalımla ilişkisi kanıtlanmıştır. İntravenöz epoprostenolün, endotel reseptör antagonisti (ERA) ve sildenafilin işlevsel sınıfta düzelme sağlaması bu ilaçların PAH tedavisi onayı almasında önemli gerekçelerdendir. Tedaviye rağmen fonksiyonel sınıfta düzelme olmaması bazı çalışmalarda kötü gidiş göstergesiyken, bazılarında bu ilişki gösterilememiştir. Basit ve kolay uygulanabilir olsa da raporlamadaki hatalar, hastaların değişebilen yorumu ve araştırmacının yanılgısı NYHA işlevsel sınıflamasının önemli zayıflıklarındandır (Tablo 7) (63). Bu sınıflamanın kullanılmadığı çocuk yaş grubundaki hastalarda Ross Sınıflaması kullanılabilir (Tablo 8) (64). 2011 yılında Panama'da gerçekleştirilen Pulmoner Vasküler Araştırma Enstitüsü Pediatrik Çalışma Kolu Toplantısı'nda çocukların yaş gruplarına göre yeni bir sınıflandırma ortaya

konulmuştur (65). Bu yeni tanımlama ile çocuk yaş gruplarına uygun daha objektif bir fonksiyonel sınıflama yapılabileceği düşünülmektedir.

Tablo 7. Pulmoner Hipertansiyonda Fonksiyonel Sınıflama (NYHA)(63)

Sınıf I	Hastanın normal fiziksel aktivitesinde kısıtlılık yok. Gündelik aktiviteleri solunum sıkıntısı, halsizlik, göğüs ağrısı veya presenkopa yol açmıyor
Sınıf II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlılık var. Dinlenme sırasında rahatsızlık yok, ancak normal fizik aktivite hastada solunum sıkıntısına, halsizliğe, göğüs ağrısına veya presenkopa yol açıyor.
Sınıf III	Fizik aktivitede belirgin kısıtlılık var. Dinlenme sırasında sorun yok, ancak hafif aktiviteler bile solunum sıkıntısına, halsizliğe, göğüs ağrısına veya presenkopa yol açıyor.
Sınıf IV	Dinlenme sırasında hiçbir aktivitede bulunamayan ve sağ kalp yetersizliği bulguları olabilen hastalar. Solunum sıkıntısı ve/veya halsizlik dinlenme sırasında var olabilir ve yakınmalar herhangi bir fizik aktivite ile artar.

Tablo 8. Pulmoner Hipertansiyonda Ross Sınıflandırması (64)

Sınıf I	Aseptomatik
Sınıf II	Süt çocuklarında beslenme ile hafif taşipne veya terleme daha büyük çocuklarda egzersizle dispne
Sınıf III	Süt çocuklarında beslenme ile belirgin taşipne veya terleme, kalp yetmezliğine bağlı olarak uzamış beslenme zamanı ve büyüme geriliği Daha büyük çocuklarda egzersiz ile belirgin dispne
Sınıf IV	İstirahat halinde terleme, taşipne, retraksiyon varlığı

2.1.7. Tanı

Çocuk hastaların değerlendirilmesi, ayrıntılı olarak öykü alınması ve fizik inceleme yapılması ile başlar. Pulmoner hipertansiyon olgularındaki hemodinamik değişikliklere karşı erken dönemde klinik belirti ve bulgu olmayabilir. Heterojen

bir hastalık grubu olan PH'da bu etiyolojik nedenlerin ekarte edilebilmesi için "Avrupa Kardiyoloji Derneği" (European Society of Cardiology) 2009 yılında PH tanısı için bir algoritma önermiştir (Şekil 5).

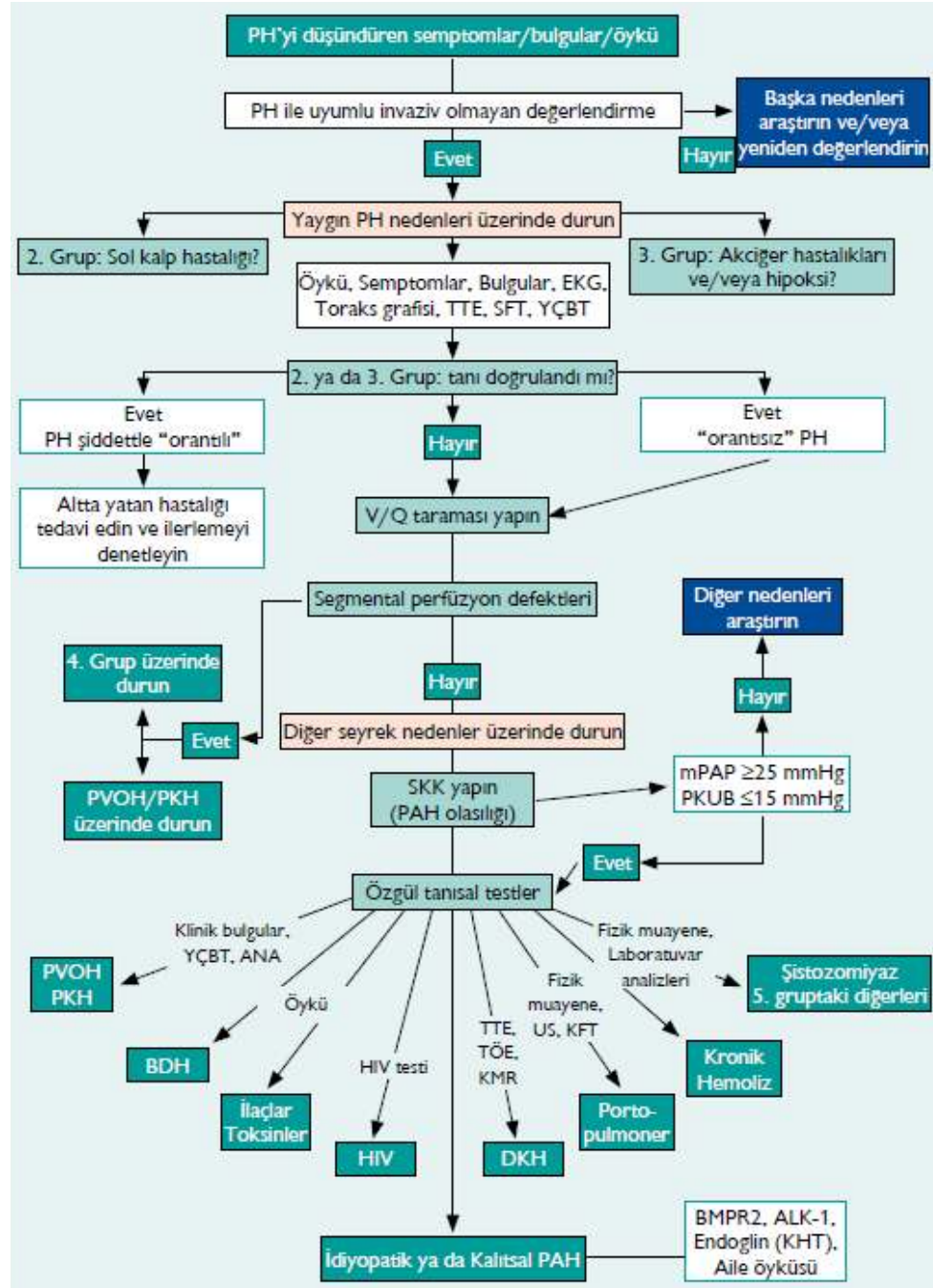
2.1.7.1. Tanısal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri

2.1.7.1.1. Elektrokardiyografi (EKG)

Erken evrede normal ya da altta yatan kardiyak defekte ait bulgular bulunmaktadır. İlerleyen dönemlerde sağ aks, sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ atriyal dilatasyon bulguları ortaya çıkabilir. EKG pulmoner hipertansiyon şiddetini göstermede faydalı bir bilgi vermesede erişkinler de yapılan bir çalışmada V1 derivasyonunda R dalgasının amplitüdü 1.2 mV üzerinde olması ya da aynı derivasyonda R/S oranının 1 'den büyük olması sistolik pulmoner arter basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olduğunu %94 sensitivite ve %47 spesifite ile göstermiştir (66). Ventriküler aritmiler nadir görülmekte, ileri evrelerde atriyal flutter, hatta atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler bulunabilir.

2.1.7.1.2. Telekardiyogram

Pulmoner arterde genişleme ve akciğerde periferik kanlanmanın azalmasını gösterir. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalarda posterior-anterior pozisyonda çekilen telekardiyogramda sağ inen pulmoner arter çapının 16 mm, sol inen pulmoner arterin ise 18 mm'den büyük olmasının pulmoner hipertansiyon tanısı koymada yardımcı olabileceği sağ kalp kateterizasyonu ile korale edilerek gösterilmiştir (67). Kardiyotorasik indeks sağ boşlukların genişlemesi nedeniyle genellikle artmıştır.



Şekil 5. PH’de Tanı algoritması

ALK - aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 geni, ANA - antinükleer antikor, BMPR2 - kemik morfogenezik protein reseptörü tip 2, BDH - bağ dokusu hastalığı, DKH -Doğumsal kalp hastalığı, EKG - elektrokardiyografi,HIV - insan bağışıklık eksikliği virusu, KMR - kardiyak manyetik rezonans, mPAP - ortalama pulmoner arter basıncı, PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon, PH - pulmoner hipertansiyon, PKH - pulmoner kapiller hemanjiyomatoz, PKUB - pulmoner kapiller uc basıncı, PVOH - pulmoner venoz obstrüktif hipertansiyon, SFT - solunum fonksiyon testleri, SKK - sağ kalp kateterizasyonu, TOE - transözofageal ekokardiyografi, TTE - transtorasik ekokardiyografi, US - ultrasonografi, V/Q - ventilasyon/perfüzyon taraması, YCBT - yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

Pulmoner venöz hipertansiyonu olan vakalarda yine venöz konjesyon bulgularını göstermede, parankimal hastalıkları göstermede ve eşlik eden kifoz, skolyoz gibi kemik deformitelerini göstermede yardımcı olmaktadır. (Şekil 6)

2.1.7.1.3. Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT)

Egzersiz kapasitesi ve faaliyet kısıtlama derecesi hakkında fonksiyonel bir değerlendirme sağlar. Solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve metabolik sistemi aynı anda değerlendirebileceğimiz basit ve çok az teknolojik gereksinim gereken bir test olması avantajıdır. Yürünen mesafe yanında, efor dispnesi (Borg ölçeği) ve parmaktan ölçülen O₂ satürasyonu kaydedilmektedir. PAH'ta 332 m'nin ya da 250 m'nin altında yürüme mesafeleri ve %10'un üzerinde O₂ desatürasyonu olumsuz prognoz göstergesidir (68). Öte yandan, bu testin yeterliliği PAH alt gruplarında yeterince gösterilmemiştir ve test vücut ağırlığı, cinsiyet, boy, yaş ve hasta motivasyonundan etkilenmektedir (69, 70).

2.1.7.1.4. Solunum Fonksiyon Testleri

Akciğer hacimlerinde ve diffüzyon kapasitesinde hafif ya da orta derecede azalmaya kadar giden değişiklikler olabilir. Solunum fonksiyon testleri ile PH arasındaki ilişki genellikle erişkin KOAH hastaları ve IPAH olgularında incelenmiştir. İdiopatik PH hastalarının yaklaşık % 20'sinde restriktif defekt ve % 40-80'inde diffüzyon kapasitesinde hafif derecede azalma olduğu gösterilmiştir (71). Çin'de, 2009 yılında, DKH nedenli PAH, IPAH ve bağ dokusu hastalıklarına ikincil PAH hastalarını kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak yapılan

tek çalışmada, kontrol grubuna göre periferik hava yolu obstrüksiyonu IPAH varlığında daha belirgin olmakla beraber diğer PAH gruplarında da görülmüştür. Bunun en iyi belirteci olarak, vital akım kapasitesinin %50'sindeyken maksimal ekspiratuar akımda (MEF %50) düşüş olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, bağ dokusu hastalığına ikincil PAH durumunda restriktif patternin diğer gruplara oranla daha fazla olduğu görülmüştür (72). Tayvan'da, 2007'de yapılan bir başka çalışmada IPAH olgularında oral bosentan kullanımı sonrasında zorlu vital kapasite (FVC) ve zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm (FEV1), 6 dakika yürüme testi ve fonksiyonel sınıfla korele olarak düzeldiği gösterilmiştir (73).



Şekil 6. PH'de Telekardiyografi görüntüsü

Tromboembolik pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı konulan 13 yaşındaki erkek hastanın kardiyotorasik indeksi > 0.5 ve pulmoner konusu belirgin geniş olarak izlenmektedir.

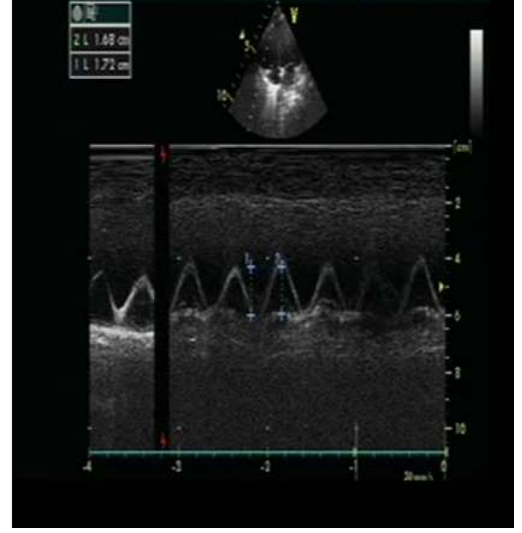
2.1.7.1.5. Ekokardiyografi

PH tanı ve takibinde altın standart olarak girişimsel tetkikler kabul görseler de, daha yaygın kullanılabilen, tekrarlanabilen non-invazif yöntemlerin rolü çok önemlidir. Transtorasik ekokardiyografi, pulmoner arteriyel basıncı ve sağ kalp hemodinamikleriyle bağıntılı birçok değişkenin tahmini ölçümünde kolay uygulanabilir, non-invazif ve ucuz bir yöntemdir. Ekokardiyografi, PH'dan kuşkulanılan ya da tanının doğrulandığı olgularda PH' nin nedenlerini saptamada yararlı olduğu kadar, beraberinde kullanılan biyobelirteçler, fonksiyonel sınıflama ve 6 dakika yürüme testi ile çocukluk çağındaki PH hastalarının klinik izleminde girişimsel işlemlerin yerini büyük oranda almaya başlamıştır. Transtorasik ekokardiyografi, konjenital kalp hastalıkları, kalp odacık boyutları, duvar hareketleri ve ventrikül fonksiyonları, kapak morfolojileri, perikard sıvısı, kalp içi ve pulmoner şantlar hakkında bilgi verir. Bununla birlikte bazı ekokardiyografik bulgular (sağ atriyal genişleme ile perikardiyal efüzyon, TAPSE, miyokardiyal performans indeksi), fonksiyonel kapasite ve invazif hemodinamik bulgular gibi prognostik değere sahiptir (74) (Şekil 7). Sağ ventrikülün sistolik disfonksiyonu ve dilatasyonu, sağ ventrikül duvar kalınlığında artış, sağ ventrikül kavitesi içinde spontan eko kontrast görüntüsü, interventriküler septum biçim ve işlev anormallikleri, interatriyal 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.

A



B



Şekil 7. PH’de Ekokardiyografik görüntüler

A) TTE ile apikal 4 boşlukta triküs pit yetmezliğinin renkli doppler ile gösterilmesi B) Aynı pozisyonda TAPSE (triküs pit anülüsün sistolde apikale yer değiştirmesi) gösterilmesi

Sağ ventrikülün, karmaşık geometrik yapısı ve endokardiyal sınırların her zaman iyi değerlendirilememesi nedeni ile sağ ventrikül sistolik fonksiyonu sıklıkla kalitatif olarak değerlendirilir.

Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirirken triküs pit kapak Doppler incelemesi ve triküs pit anülüsün doku Doppler incelemesi kullanılmaktadır. Ekspiryum sonunda yapılan triküs pit kapak Doppler inflow incelemesinde $E/A < 1$ sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu göstermektedir.

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için TAPSE) kullanılabilir. American Society of Echocardiography (ASE) 2010 klavuzuna göre TAPSE < 16 mm ise sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu vardır. Ancak bu değer erişkinler için kullanılmakta olup yakın zamanda çocuklarda yaşa ve vücut yüzey alanına göre bulunan ortalama TAPSE değerleri; 0-18 yaş için 17.09 ± 5.09

mm, yenidoğanlar için 10.56 ± 3.96 mm, 13-18 yaş grubu için 20.95 ± 6.54 mm olarak saptanmıştır (75).

Sistolik pulmoner arter basıncının pulmoner darlık veya sağ ventrikül çıkış yolunda darlık bulunmadığı durumlarda sağ ventrikül basıncına eşit olduğu kabul edilir. Tahmini pulmoner arter basıncı hesabında en güvenilir yöntem triküspit yetersizliği üzerinden yapılan ölçümdür. (*Bernoulli denklemi: $Sistolik PAB = [4 \times (triküspit yetersizlik akımı hızı)^2] + sağ atriyal basınç$*). Transtriküspit gradiyente ortalama sağ atriyal basıncı eklediklerinde kateterizasyon ile elde edilene çok yakın sağ ventrikül sistolik basınç değerleri elde edilir.

Sağ ventrikül miyokard performans indeksi (Tei indeksi); global ventrikül performansını yansıtır, pulmoner hipertansiyon hastalarında sağ ventriküldeki sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak, sağ ventrikül miyokard performans indeksinde artış saptanır. İdiyopatik PH tanısı konulan çocuklarda, sağ ventrikül myokard performans indeksinin kateter anjiyografi yardımıyla ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı değeri ile ilişkili olduğu ve tedavi sonrası pulmoner arter basıncı monitörizasyonu için kullanılabileceği bildirilmiştir (76).

2.1.7.1.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Kardiyak MRG, sağ ventrikül boyutlarının, hacminin, duvar kalınlığının, morfolojisini ve fonksiyonunun (atım hacmi, ejeksiyon fraksiyonu, duvar hareketleri) doğrudan değerlendirilmesini sağlar. Kardiyak MRG ile değerlendirilen sağ ventrikül kitlesi ve duvar kalınlığı ortalama pulmoner arter basıncı ile iyi koreledir. Kardiyak MRG ile ortalama pulmoner arter basıncın $[24 \times \text{ana pulmoner arter çapı/inen torasik aortanın orta seviyedeki çapı} + 3.7]$

bağıntısıyla hesaplanabileceği ve ana pulmoner arter/inen aorta oranının kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Kardiyak MRG, ayrıca atım hacmi ve kalp debisi ile pulmoner arter morfolojisi ve distensibilitesi gibi özelliklerin girişimsel olmayan yoldan saptanmasına olanak verir. Başlangıçta atım hacminde azalma, sağ ventrikül diyastol sonu hacminde artış ve sol ventrikül diyastol sonu hacminde azalma ölçülmesi kötü prognozla bağlantılıdır. İzlemde bu üç prognoz bulgusundan sağ ventrikül diyastol sonu hacminde artış, ilerleyen sağ ventrikül yetersizliğine işaret eden en önemli gösterge olabilir. Manyetik rezonans anjiyografi ile PAH tanısı %89 duyarlılık, %100 özgüllük, %94 negatif prediktif değere sahipken pulmoner emboli için %100 duyarlı bir yöntemdir (77-81).

2.1.7.1.7. Kalp Kateterizasyonu

Tüm tanı yöntemleri içerisinde en güvenilir olanıdır. Deneyimli merkezler tarafından yapıldığında morbiditesi %1.1 ve mortalitesi %0.055 olarak bildirilmektedir (82). Kalp kateterizasyonu sırasında sistolik, diyastolik ve ortalama pulmoner arter basıncı, sağ atriyum basıncı, post-kapiller uç basıncı, sağ ventrikül basıncı, kalp debisi, kardiyak atım hacmi ve pulmoner vasküler direnç, ölçülen başlıca parametrelerdir. Ayrıca, superiyor vena kava, pulmoner arter ve sistemik arter oksijen saturasyonları ölçülür. Kalp kateterizasyonu ile PAH tanısının kriterleri şu şekilde tanımlanmıştır: Ortalama pulmoner arter basıncı >25 mmHg, post-kapiller uç basıncı <15 mmHg, pulmoner vasküler direnç > 3 Wood ünite, artmış sağ atriyum basıncı (normali 2-7 mmHg), azalmış kardiyak atım hacmi (normali 4-8 l/dk) ve azalmış kardiyak indeks (normali 2.5-4.0 l/dk/m²) (Şekil 8) . Pulmoner hipertansiyon olgularında tanı amaçlı kalp kateterizasyonu yapılmasının dışında vazoreaktivite testinin de yapılması endikedir.

Vazoreaktivite testi, pulmoner direnci $>6 \text{ WU/m}^2$ olan ya da pulmoner direnç/sistemik direnç > 0.3 olan tüm soldan sağa şantlı hastalarda uygulanmalıdır. Çocuklarda teste yanıt oranı yetişkinlerden daha fazladır.



Şekil 8. PH'de Kateter anjiyografi görüntüsü

Tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanısı konulan 13 yaşındaki erkek çocuğun anjiyografik genişlemiş pulmoner arter görüntüsü

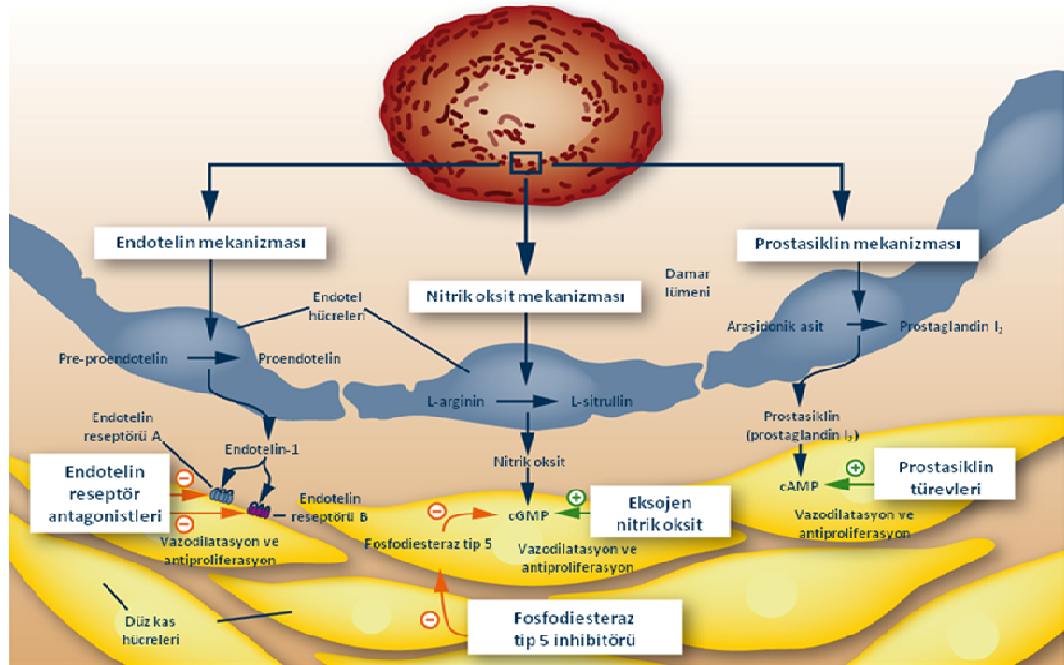
2.1.7.1.7.1. Pulmoner Vazoreaktivite Testi (PVRT)

Pozitif PVRT, perivasküler fibrozisin olmadığı ve halen pulmoner vasküler sistemin endojen vazodilatör kapasitesini artırma yeteneğine sahip olduğunu gösterir. Kardiyak cerrahinin tipini belirlemede, kardiyak transplant kararında veya farmakolojik tedavi uygulanmasında ya da bu tedavilerin kombinasyonu uygulanmasında, PVRT tek kriter olmamakla birlikte çok önemli bir yere sahiptir. Kullanılan ajana ve test yapılan merkezin deneyimlerine göre erişkin hastalarda güncel kılavuzlara göre kullanılmakta olan pozitif yanıt kriterleri; idiyopatik PH için ortalama pulmoner arter basıncının 40 mmHg altına düşmesi, pulmoner dirençte veya ortalama pulmoner arter basıncında %20'den

fazla düşme sağlanması iken DKH nedenli PH için vazoreaktivite testi sonrasında pulmoner direnç/sistemik direnç < 0.3 , pulmoner direnç değerinde %30 düşme, pulmoner direnç indeksi < 6 WÜ/m² olması ve kalp debisinde düşüş olmaması olarak kabul edilmiştir (83, 84).

2.1.8. Tedavi

Pulmoner hipertansiyona yol açan etiyolojik nedenler farklı olsa da benzer histopatolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Pulmoner damar yatağındaki anormal proliferasyon ve kontraksiyona bağlı ortak histopatolojik değişiklikler, üç ana yolak üzerinden (endotelin, nitrik oksit ve prostasiklin) meydana gelmektedir (Şekil 9).

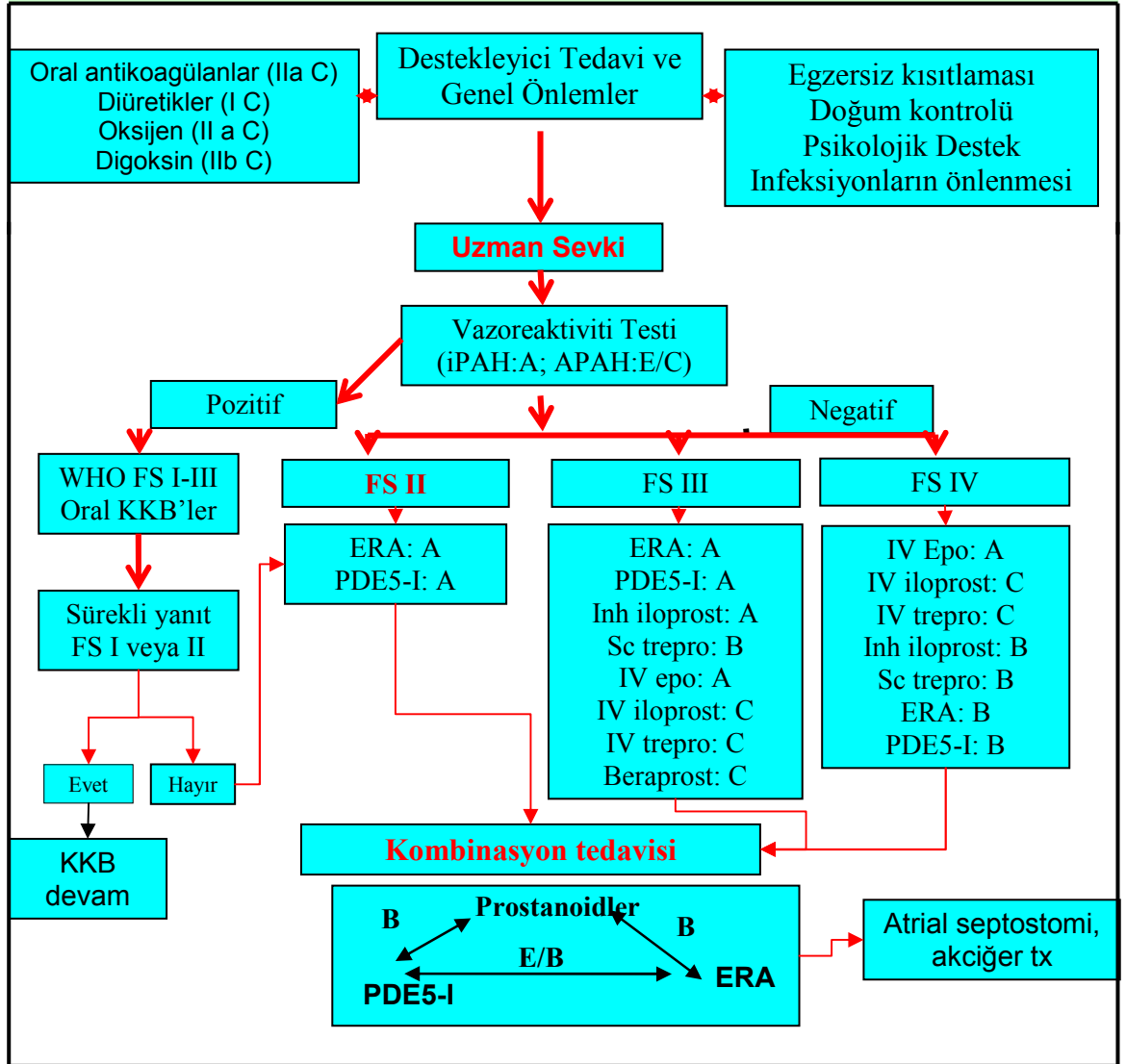


Şekil 9. Endotele yönelik tedavi yöntemleri

Günümüzde pulmoner hipertansiyon tedavisi için uygulanan ilaçlar, pulmoner damar yatağını örten endotelden kaynaklanan faktörleri (nitrik oksit, cGMP, prostasiklin ve endotelin-1) veya bu faktörlerin ortaya çıkmasını sağlayan ileti yollarını etkinleştirmektedir veya baskılamaktadır. Buna karşılık, zaten belirgin hale gelmiş olan ciddi yapısal değişikliklerin geriye döndürülmesi genellikle mümkün olmamaktadır. Bazı genel yaklaşımlar PH hastaları için özel önem taşımaktadır. Eğer bu hastalarda özellikle uyku sırasında oksijen saturasyon düşüklüğü varsa ve uyku sırasında senkop veya diğer bulgulara kötüleşme oluyorsa oksijen desteği verilmelidir.

İleri derecede pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda uygun ve etkin bir tedavi uygulanana kadar fiziksel etkinlik sınırlanmalıdır. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda solunum yolu enfeksiyonları çok ciddi sorunlara yol açabileceği için pnömokok ve influenza aşıları yapılmalıdır. Hastalarda sağ kalp yetmezliği bulguları mevcutsa diüretik tedavisi verilmelidir. Antikoagülan ajanlar, pediatrik hasta popülasyonunda rutin olarak kullanılmamaktadır. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde aşağıdaki akış şemasına göre planlama yapılır (Şekil 10).

PAH-Yeni tedavi akış şeması



FS: Fonksiyonel sınıflama, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, ERA: Endotelin resptör antagonisti, PDE: Fosfodiesteraz inhibitörü, Trepro: Treprostini, Epo: Epoprostenol, Tx: Transplantasyon

Şekil 10. Pulmoner hipertansiyon tedavisi akış şeması

2.1.8.1. Nitrik Oksit

İnhale nitrik oksit, seçici olarak pulmoner damar yatağında vazodilatasyon sağlanması için en sıklıkla yararlanılan ilaçtır. İnhalasyon yoluyla uygulanan nitrik oksit, alveollerden geçer ve kılcal damarları çevreleyen düz kas hücrelerinde guanilat siklazı stimüle ederek *cGMP* üretimini artırır, bu sarkoplazmik retikuluma kalsiyum alımını sağlar ve düz kasların gevşemesini sağlar. Daha sonra kılcal damarlara ulaşan nitrik oksit, hemoglobinle etkileşime girer ve hızla yıkıma uğrar. Böylece, inhale nitrik oksit tedavisinin etkileri, sadece pulmoner dolaşım ve havalanan akciğer lobları üzerinde görülür. Acil durumlarda başlangıç dozu 20 parts per milyon (ppm), postoperatif PAH tedavisinde ise düşük doz 3–10 ppm olarak başlanır. Yüksek doz kullanımında yan etki olarak methemoglobinemi görülebilir. NO'nun ani kesilmesi sonrasında rebound PAH sık görülen bir durumdur (85). İnhal nitrik oksit tedavisinin persistan pulmoner hipertansiyonu olan yenidoğanlardaki yaşam desteği gereksinimini azalttığı çeşitli çalışmalarda görülmüştür (86). Günümüzde, inhale nitrik oksit, yenidoğanın inatçı pulmoner hipertansiyonu dışındaki pulmoner hipertansiyon tablolarını tedavi etmek için veya tanısal amaçla kullanılmaktadır.

2.1.8.2. Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri

Fosfodiesteraz 5 enzimini baskılayan bir molekül olan sildenafil, *cGMP* yıkımını önler ve nitrik oksit-*cGMP* yolağını etkinleştirir. Sildenafilin farmakokinetik ve metabolik profili çocuklarda şimdiye kadar çalışılmamış olsada erişkinlerde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre hızlı emilim süresi

olduğu, etkisinin 30-120 dk içerisinde başladığı, emilim sonrası karaciğerde hızlı bir yıkıma uğradığı bu yüzden oral biyoyararlanımının % 40 civarında olduğu bilinmektedir. Yarılanma ömrü 4 saat olan sildenafil % 80 intestinal yolla %13 üriner yolla vücuttan dışarı atılır. Sildenafil aynı zamanda NO ile sinerjistik etki ile çalışarak hem PA basıncı ve PVR'nin daha fazla düşmesini sağlar hemde NO sonrası rebound hipertansiyon gelişimini önlemektedir (87). Sildenafilin birbaşka özelliğide hipertrofik sağ ventrikülde etkinliği artmış fosfodiesteraz 5 enziminin baskılanması sonucu kalp kasının kontraktilitesini artırmasıdır (88). Fosfodiesteraz 5 enzimini baskılayan ilaçlardan bazıları, piyasaya yeni sunulmuştur. Tadalafil ve vardenafil içeren bu ilaçların en önemli yararı, yarı ömürlerinin daha uzun sürmesidir.

2.1.8.3. Prostanoidler

Prostasiklin (PGI₂), damar endotelinde üretilen bir araşidonik asit metabolitidir. PGI₂; güçlü bir vazodilatör olmakla birlikte antiproliferatif ve antiagregan etkiye sahiptir. Prostanoidlerin ana hedefi kan damarları, lökositler ve trombositlerde fazla miktarda eksprese olan prostaglandin I (IP) reseptörüdür ve prostanoidler tarafından hızla aktive edilir. Prostaglandin I reseptörü Gs proteinleri ile birleşir ve adenilat siklaz aktivasyonu ile biyolojik etkilerin çoğunu açıklayan hedef hücrelerde siklik adenosin monofosfat seviyelerindeki artışa yol açar. Kronik intravenöz (IV) epoprostenol, kronik subkutanöz treprostinil, inhale iloprost ve oral beroprost PAH tedavisinde kullanılan ana prostasiklinlerdir (89-92).

2.1.8.4. Endotelin-1 reseptörleri

Damarları çevreleyen düz kas hücreleri ve fibroblastlar üzerinde bulunan ETA-reseptörleri vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Daha az olmakla beraber damarları çevreleyen düz kas hücreleri üzerinde bulunan ETB-reseptörleri de vazokonstriksiyona neden olurken, endotel üzerinde bulunan ETB-reseptörleri gevşemeye sebep olmaktadır. ETB-reseptörleri, endotelin-1 moleküllerinin ortadan kaldırılmasında da görev almaktadır. Dolayısıyla, pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılacak bir ilaç, ETA-reseptörlerine özgü bir antagonizm sergilemelidir.

Bosentan non selektif ET-A ve ET-B reseptör antagonistidir. Etkinliğiyle PAH hastalarının hemodinamisinde, fonksiyonel sınıfında, 6DYT'de ve biyobelirteçlerinde düzelme sağlar. Sadece ETA-reseptörlerine karşı antagonizm gösteren ve ağızdan uygulanan iki ilaç, sitakssentan ve ambrisentan olarak adlandırılmaktadır. Sitakssentan ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, bu ilacın birincil ve ikincil pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Ne yazık ki, bazı hastalarda hepatotoksisiteye neden olan sitakssentan piyasadan toplatılmıştır. Sulfonamid temelli ilaçlar olan ve sitokrom p450 enzimleri tarafından yıkıma uğratılan sitakssentan ve bosentanın, hepatotoksisiteye yol açabileceği unutulmamalıdır. Daha yakın tarihte geliştirilen bir ilaç olan ambrisentan, karaciğerde glukuronidasyona uğramaktadır. Ambrisentan, sitokrom p450 enzimleri tarafından etkilenmediği gibi bu enzim sistemini baskılamamakta veya hızlandırmamaktadır. Transaminaz düzeyleri arttığı için bosentan ve sitakssentan tedavisine ara verilen hastalarda, ambrisentan

tedavisinin başarıyla uygulandığını bildiren çalışmalar yayımlanmıştır. Buna rağmen, 12 yaşından küçük olan ve pulmoner hipertansiyon tanısı alan çocuklarda, ambrisentan tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği bilinmemektedir (93-96).

2.1.8.5. Kombinasyon Tedavisi

Nasıl pulmoner hipertansiyon patofizyolojisine birden çok süreç katkıda bulunmaktaysa, bu süreçleri yavaşlatabilecek, önleyebilecek veya geriye döndürebilecek ajanların birlikte uygulanması halinde pulmoner hipertansiyon daha başarılı olarak tedavi edilebilecektir. Buna karşılık, birden çok ilaç birlikte uygulandığında, ilaçlarla ilişkili yan etkiler ve morbidite daha belirgin olarak ortaya çıkacaktır. Erişkinlerde uygulanan kombinasyon tedavilerinin etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemek için çok sayıda, randomize, plasebo-kontrollü çalışma yapılmıştır. Söz konusu araştırmalarda; epoprostenol ve bosentan, iloprost ve bosentan, inhale treprostinil ve bosentan, epoprostenol ve sildenafil, inhale iloprost ve sildenafil ile bosentan ve sildenafil kombinasyonları değerlendirilmiştir. Genel olarak, kombinasyon tedavisi uygulanan olgularda egzersiz kapasitesinin arttığı, pulmoner hemodinaminin iyileştiği ve hastalık şiddetinin azaldığı sonucuna varılmıştır (97-100).

2.1.9. Biyobelirteçler

2.1.9.1. Beyin (B-tipi) Natriüretik Peptit

Beyin (B-tipi) natriüretik peptit (BNP) ventrikül boşluklarındaki basınca ve aşırı hacim yüklenmesine yanıt olarak ventriküler dokulardan salgılanır. Prohormon olarak salgılanan BNP, etkin peptit ve etkin olmayan N-terminal kısmı olarak ikiye bölünür. Beyin natriüretik peptit, böbrekler üzerinde etki ederek diürez ve natriüzeze sebep olur; damarları çevreleyen düz kasları gevşeterek arteriyel ve venöz dilatasyona yol açar. Bundan başka, kan basıncını ve ventrikül ön yükünü düşürür (101). İdiopatik PH, bağ dokusu hastalığına bağlı PH, doğumsal sistemik-pulmoner şant, Gaucher hastalığına bağlı PH, kronik obstruktif akciğer hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı, kronik tromboembolik hastalık ve akut pulmoner emboli ile ilişkili PH olgularında serum BNP düzeyleri yükselir (102-112). Beyin natriüretik peptit düzeyleri, hemodinamik parametrelerle, egzersiz kapasitesiyle ve NYHA işlevsel sınıflandırmasıyla ilişkilidir. İdiopatik PH, kronik akciğer hastalığı ve pulmoner emboli olgularında, BNP prognostik önem taşır. İdiopatik PH olgularında, bazal BNP düzeylerinin mortalite açısından bağımsız bir gösterge olduğu ve bu göstergenin prognostik gücünün hemodinamik parametrelerle karşılaştırılabilir düzeyde, hatta daha yüksek olduğu saptanmıştır (102-104). Yakın zamanlarda, bir başka biyolojik belirteç seçeneği olarak, aynı bilgiyi sağladığı görünen, stabilite ve daha yüksek internal kesinlik sağlaması bakımından daha avantajlı olan BNP'nin N-terminal parçası (NT-proBNP) ilgi çekmeye başlamıştır. Serum NT-proBNP düzeyleri; sağ kalp kateterizasyonundaki hemodinamik parametrelerle, ekokardiyografide sağ ventrikülün aşırı yüklenme

indeksleriyle ve altı dakika yürüme mesafesi ile ilişkilidir. Bu nedenle, bu belirtecin bazal seviyelerinin kötü prognoza işaret ettiği bulunmuştur (113-116). Yaş, cinsiyet, böbrek hastalıkları ve sol kalp hastalığı gibi bazı etkenler, BNP değerlerinin yorumlanmasını etkilemektedir. Bu nedenle, ölçülen değerleri, yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş normal değerler bölerek normalleştirilmiş BNP ve NT-proBNP oranları hesaplanmıştır. Öte yandan, PH şiddetini ve prognozunu tahmin etmek için olduğu kadar en uygun tedavi seçeneğini belirlemek amacıyla NT-proBNP değerlerinden faydalanılabilir (101-119).

2.1.9.2. Troponin T

Kardiyak troponinler kalp kasının ince aktin filamanlarının düzenleyici proteinleridir. Kardiyak miyosit membranının hasarı sonucu troponinler açığa çıkar ve troponinlerin serum seviyeleri, duyarlılığı yüksek testlerle periferik kanda saptanabilirler. Troponin T ve I, akut koroner sendromlar için yararı kanıtlanmış prognostik belirteçlerdir. Tıpkı natriüretik peptitlerde olduğu gibi, troponin seviyelerindeki yükselme, miyokard iskemisinin işareti olarak daha ileri düzeydeki hastalığı gösterdiği için troponin T değerlerinin, erken hastalığın duyarlı bir belirteci olması beklenemez. Birlikte bulunan sol kalp hastalığı ve böbrek bozukluğu, PH olgularında troponin T düzeylerinin yorumlanmasında karışıklığa sebep olabilir. İlgili çalışmalarda, troponin T, kötü prognozlu PH ile ilişkili bulunmuştur. Buna göre, çeşitli etiyolojik etkenlerden dolayı şiddetli PH tablosu gelişen olgularda saptanabilir düzeyde troponin T mevcutsa kalp hızı daha fazladır, karışık venöz oksijen saturasyonu daha düşüktür, NT-proBNP değeri

daha yüksektir ve altı dakika yürüme mesafesi daha kısadır. Ayrıca, troponin I saptanabilir düzeyde olan PH olgularının 6, 12 ve 24 aylık mortalite oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sadece küçük bir grup hastada gösterilmiş olsa da, başarılı tedavi ile troponin saptanamaz düzeylere inmiş, ancak hastalık ilerledikçe tekrar yükselmiştir. Serum troponin T düzeyi takibi, PH tedavisinin planlanmasında yardımcı olabilir (120).

2.1.9.3. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP), inflamasyon için oldukça hassas bir belirteçtir ve pek çok sistemik inflamatuvar hastalıktaki klinik tablo ile yakından ilişkilidir. Bundan başka, CRP, kardiovasküler hastalıklar için bir risk belirteci olarak kabul edilmektedir. Bunun nedeni, ateroskleroz patogenezinde oldukça önemli yere sahip bir pro-inflamatuvar ve patojenik belirteç olan CRP'nin, aterosklerotik plak gelişiminin tüm basamaklarında bulunmasıdır (121). Ateroskleroz sürecinde görev alan monositleri, makrofajları, endotel hücrelerini ve sistemik dolaşımdaki vasküler düz kas hücrelerini etkinleştiren CRP, farklı adezyon moleküllerinin ekspresyonunu hızlandırmakta ve böylece monositlerin endotel hücrelerine yapışmasını kolaylaştırmaktadır. Bu değişiklikler, aterogenez sürecinin en erken evresinde meydana gelmektedir. Nitrik oksit sentaz enziminin yapımını azaltırken endotelin-1 ve doku faktörü yapımını arttıran CRP, düşük molekül ağırlıklı lipoproteinlere bağlanmakta ve kompleman sisteminin etkinleşmesine yol açmaktadır. Bu nedenle, aterosklerotik hastalığı olduğu bilinen olgularda, tekrarlayan iskemi ve ölüm riskini öngörmek amacıyla serum CRP seviyelerinden

yararlanılabılır (122). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, sistemik ve lokal inflamasyon mekanizmalarının PH patogenezindeki rolü üzerinde yoğunlaşmıştır. Buna rağmen, CRP değerlerinin PH tanısında ve takibindeki yerini inceleyen çalışmalar oldukça az sayıdadır. Li ve arkadaşları, CRP moleküllerinin, interlökin-6 ve monosit kemotaktik protein gibi pro-inflamatuvar ajanların salınımı ve nükleer faktör-kappa B yolağı aracılığıyla hayvan modelleri üzerinde PH gelişimini sağladığını göstermiştir. Buna karşılık, atorvastatin tedavisi, hayvan modellerindeki CRP aracılı PH gelişimini önlemektedir (123). Yakın tarihli bir çalışmaya göre, yüksek CRP düzeylerinin Gaucher hastalığı olgularındaki pulmoner hipertansiyonu öngörmek için kullanılabileceği öne sürölmüştür (104). Quarck ve meslektaşları, kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında PH hastalarındaki serum CRP seviyelerinin daha yüksek olduğunu belirlemiştir. Bundan başka, ilk kez, serum CRP seviyelerinin PH olgularındaki prognoza ve mortaliteye işaret eden bağımsız bir gösterge olduğu bildirilmiştir. Bir başka ifadeyle, serum CRP seviyelerinin, sağ kalım süresini yansıtan değişkenler olarak kabul edilen ortalama sağ atrium basıncı, NYHA işlevsel sınıflandırması, altı dakikalık yürüme mesafesi, tedavi yanıtı ve toplam sağ kalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna göre, serum CRP seviyeleri yükseldikçe ortalama sağ atrium basıncı artmakta, altı dakikalık yürüme mesafesi ve toplam sağ kalım süresi kısalmaktadır. Öte yandan, kalp yetmezliği şiddetlenmekte ve tedavi yanıtı kötüleşmektedir. (124). Benzer bir çalışmada, CRP, idiopatik PH olgularında ve hastalığa özgü bir tedavi uygulanmayan PH hastalarındaki kötü prognozu ve sağ kalım süresini bağımsız olarak öngören bir belirteç olarak tanımlanmıştır (125).

Özetle, CRP, PH için gerçekleştirilecek klinik değerlendirmede, en uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesinde ve klinik takipte yararlanılabilecek bir biyolojik belirteç olarak kabul edilebilir. Ayrıca, PH tedavisinde, CRP düzeylerini düşüren ajanlardan faydalanılması düşünülebilir.

2.1.9.4. Plazma Von Willebrand Faktörü

Plazma von Willebrand faktörü (vWF), esas olarak endotel hücrelerinde ve megakaryositlerde sentezlenen büyük bir glikoproteindir. Koagülasyon faktörü VIII'in taşıyıcısı olarak, damar hasarı bölgelerinde trombositlerin agregasyon ve adezyonunda rol oynayan vWF, bir akut faz reaktanıdır. Dolayısıyla, akut inflamatuvar durumlarda ve farklı enfeksiyonlarda plazma vWF düzeyleri artar (126). Gebelik, östrojen, progesteron, glukokortikoidler, adrenalin veya adrenalin salınımını artıran stres ve ağır egzersiz, hipertiroidi, inflamatuvar hastalıklar, vaskülitler, diyabet, karaciğer ve böbrek hastalıkları serum vWf düzeylerini artırırken, hipotiroidi ve valproik asit tedavisi serum vWf düzeylerini düşürür. Hipoksi durumunda endotel içindeki vWF yapımı ve salınımını artırdığı için vWF moleküllerinin PH patogeneğinde rolü olduğu düşünülebilir(126-128). Doğumsal kalp hastalığına bağlı PH varlığında, dolaşımdaki vWF niceliği ve niteliğinde değişiklikler meydana gelmektedir. Lopes ve meslektaşları, plazma vWF düzeylerinin 90 veya 95 persentilin üzerine çıktığı olgularda prognozun kötüleştiğini bildirmiştir. Bu nedenle vWF değerlerinin, doğumsal hastalığa bağlı PH olgularındaki prognozu öngörmek amacıyla kullanılabileceği öne sürülmüştür. Buna karşılık, işlevsel parametrelerle ilişkili olmayan vWF, sağ kalım için

bağımsız bir gösterge olarak tanımlanmamıştır. Bir başka ifadeyle, PH için özgül ilaçların önerilen sürelerde uygulanması da serum vWF düzeylerini değiştirmemiştir (128). Sadece on hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise vWF, şiddetli PH olgularında yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmaya göre; vWF değerleri, prostasiklin tedavisi sonrası meydana gelen hemodinamik iyileşmeye koşut seyretmekte ve kısa vadeli prognoza işaret etmektedir (127). Plazma vWF düzeyleri, çeşitli durumlarda endotel hücre hasarının belirteci olarak kullanılmaktadır. Plazma vWF antijeni düzeyleri, PH olgularında yükselmiştir ve bazal vWF antijeni düzeyleri takip eden yıldaki ölüm riski ile ilişkilidir (128). Sağlıklı kontrol olgularında, devam eden vasküler, trombotik veya inflamatuvar bir süreç olmadığı müddetçe plazma vWF seviyelerinin değişmesi beklenmez. Öte yandan, PH olgularında, altı ay süresince en az dört kez plazma vWF seviyesinin belirlenmesi gerekecektir. Tromboz varlığının, PH olgularında, vWF yüksekliğiyle kötü prognoz arasındaki ilişkiyi belirlediği iddia edilmiştir. Bu duruma getirilecek bir başka açıklama, ilerlemiş PH varlığında daha da şiddetlenen endotel hasarı sonucu vWF değerlerinin yükselmesidir. Pulmoner hipertansiyondan etkilenen olgularda, serum vWF düzeylerinden nasıl yararlanılacağını tam olarak belirlemek amacıyla daha çok sayıda ve geniş ölçekli çalışmaya gereksinim duyulmaktadır (127-129).

2.1.9.5. D-Dimer

İn situ tromboz, PH patogenezinde yer alan önemli bileşenlerden biridir. Endotel hasarı, fibrinoliz bozuklukları, prokoagulan etkinliğin artışı ve trombosit

anormallikleri, in situ tromboza yol açar. Primer pulmoner hipertansiyon hastalarındaki fibrinopeptit A ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 değerlerinin yükselmiş bulunması da bu hastalığın patogenezinde fibrinolizin yer aldığı görüşünü desteklemektedir (8). Çapraz-bağlı fibrin için özgül bir belirteç olan D-dimer, ELISA yöntemiyle ölçülebilir. D-dimer değerleri, sabitlenmiş fibrin ve dolayısıyla mikrovasküler tromboz varlığını yansıtmaktadır. Sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında, PH hastalarındaki serum D-dimer düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Değişik etkenler, primer pulmoner hipertansiyon olgularının prognozunu etkileyebilir. Bu etkenlerin en önemlisi, sağ ventrikül işlev bozukluğunun şiddetidir. Kalp indeksi, sağ ventrikül performansını yansıtan sağ atrium basıncı ve pulmoner arter basıncı gibi parametreler de PH prognozunu göstermektedir. D-dimer değerlerinin yüksekliği, NYHA işlevsel sınıflandırması, istirahat oksijen saturasyonu ve pulmoner arter basıncı ile değerlendirilen hastalığın şiddeti ile koreledir. Ayrıca, D-dimer değerleriyle bir yıllık sağ kalım oranları arasında ters korelasyon mevcuttur. Bu sonuçların daha geniş ölçekli çalışmalarda doğrulanması gerekse de serum D-dimer ölçümü, basit ve girişimsel olmayan bir yöntemle PH olgularındaki prognoz tahmin edilmesine olanak sağlar (8, 130).

2.1.9.6. CA-125

Kanser hastalığının tanısında ve prognozunun belirlenmesinde kullanılan tümör belirteçleri, neoplastik olmayan hastalık ve durumlarda da artabilir. Özellikle epitelial over kanseri olgularında artan serum düzeyleri belirgin olarak

yükselen bir glikoprotein olan ve mezotel hücrelerinde sentezlenen CA-125 için yarılanma ömrü, 5 ila 7 gün arasında değişir (10).

Normal görünen ama baskı altında olduğu varsayılan mezotel hücreleri, hemodinamik ve/veya inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak CA-125 sentezlemekte, dolayısıyla sağ ventriküldeki genişleme sonucu serum CA-125 düzeyi yükselmektedir. Pulmoner arter basınçlarındaki artış hızının ve sağ ventrikülün yetmezlik durumuna karşı gösterdiği direncin her hastada öngörülememesi nedeniyle sağ ventrikül yetmezliğinin erken tanısında her zaman ekokardiyografiden yararlanılamayabilir. Strese ikincil olarak artan diğer biyokimyasal belirteçlerden farklı olarak, CA-125 değerleri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı klinik olarak kor pulmonale haline gelmeden ve splankni damar yatağındaki basıncı arttıran sağ ventrikül yetmezliği ekokardiyografik olarak belirginleşmeden önce, sağ ventrikül işlev bozukluğunu belirlemede yardımcı olabilir (131). Serum CA-125 seviyeleriyle sağ ventrikül işlev bozukluğu ve diğer patofizyolojik süreçler arasında bulunan yakın ilişki, ekokardiyografik inceleme yapılamayan veya henüz kor pulmonale tablosu belirginleşmemiş olgulardaki sağ ventrikül yetmezliğini tahmin etmede yararlı olabilir. Serum CA-125 düzeylerinin kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunan olgulardaki sağ ventrikül yetmezliğini belirlemedeki gücü düşünülecek olursa, bu biyokimyasal belirtecin pulmoner hipertansiyon bakımından değişik ölçüde risk taşıyan olguların belirlenmesi için kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmalıdır (8, 10, 131).

2.1.9.7. Ürik Asit

Ürik asit, pürin metabolizmasının son oksidasyon ürünüdür. Serum ürat seviyeleri, oksidatif metabolizma bozukluğu durumlarında yükselebilir. Yüksek ürik asit seviyeleri, eskiden beri akut hastalığın kötü prognostik işareti olarak bilinmektedir. Çeşitli çalışmalar, PH varlığında, yüksek ürat seviyelerinin hastalığın şiddeti ve mortalite oranı ile korele olduğunu göstermiştir. Kaplan-Meier sağkalım eğrileri, serum ürik asiti seviyesi düşük olan hastalara göre, serum ürik asit seviyesi yüksek olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. İdiopatik PH olgularında, başarılı prostasiklin tedavisi sonrası serum ürat düzeyleri düşmektedir. Yaşa ve cinsiyete bağımlı olan, ayrıca böbrek bozukluklarından ve diüretik tedavisinden etkilenen serum ürat değerlerinin yorumlanması zor olabilir (6, 132).

2.1.10. Kayma Gerilimi (Shear Stress)

Kan akımı, farklı mekanizmalar aracılığıyla hücre fizyolojisini değiştirir ve damar duvarı üzerinde kayma gerilimi meydana getirir. Bir silindir boyunca akan sıvıyı oluşturan iki fiili tabakanın arasındaki sürtünme kuvveti, kayma gerilimi olarak tanımlanır. Bir arter boyunca, hiçbir engelle karşılaşmaksızın, tek yönlü ve düzenli olarak ilerleyen kan akımı, damar duvarını örten endotel hücreleri üzerinde fizyolojik kayma gerilimi oluşturacaktır (133-136).

Kayma gerilimi ile daha çok erişkinlerde ateroskleroz plağı oluşumunda ve ilerlemesinde ki rolü üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Damar duvarında ortaya çıkan bir ateroskleroz plağı, kendisine komşu olan alanları etkileyen kayma

gerilimini değiştirebilir. Buna göre, damar lümenini daraltan ateroskleroz plağının üzerinde kan akımının hızı artarken plağın öncesinde kayma gerilimi azalacak ve plağın sonrasında tek yönde yalpalayan kayma gerilimi ortaya çıkacaktır (137-138) (şekil 11). Kayma gerilimindeki düşüş ve değişkenlik aterogenezle yakından ilişkilidir. Ancak, bu etkenlerin önemi tam olarak bilinmemektedir. Değişik vasküler sahalar (rneğin; femoral, karotid ve koroner arterler), kayma gerilimi uyarılarına farklı yanıt verebilir. Ancak, karotid arter bifurkasyonunda ve abdominal aortada kayma gerilimi çok daha düşük ve oldukça değişken olduğu için aterom plaklarının oluşumu hızlanacaktır. Kan akımındaki kesintilerin ve bozuklukların yanı sıra kayma gerilimindeki değişiklikler ve farklılıklar, nitrik oksit üretimini tetikleyecektir. Bundan başka; monositler ve vazorelaksasyon mekanizması tahribata uğrayacak, endoteldeki anti-apoptotik, anti-proliferatif ve anti-oksidan işlevlerin bozulması sebebiyle pro-inflamatuar ajanların yapımı hızlandıracaktır (135-137).

Fizyolojik kayma gerilimi, endotel hücreleri tarafından sentezlenen ve üç molekülden meydana gelen bir kompleks aracılığıyla aterom plaklarının oluşumunu engelleyecektir. Ek olarak, lipid geçirgenliğini, hücre döngüsünü, protrombotik doku faktör etkinliğini ve endotel hücrelerindeki anti-inflamatuar etkinleşmeyi sağlayan reseptörler mekanik gleri farklı biyokimyasal iletilere dönüştürebilir. Sıvı tabakaları arasındaki sürtünme kuvvetinden doğan fizyolojik kayma gerilimi, endotel hücrelerindeki pro-inflamatuar ajanları değiştirip dönüştürerek ateroskleroza karşı koruyucu etkinlik sağlayabilir (138-140).

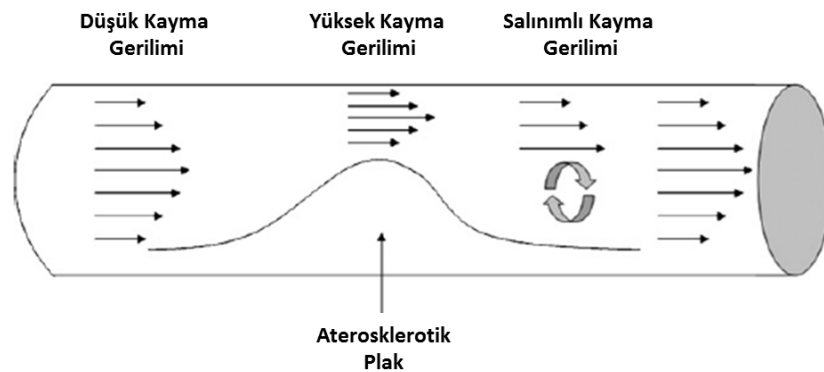
Herhangi bir damardaki kan akımının yol açtığı kayma gerilimini hesaplamak için Hagen-Poiseuille denkleminin aşağıdaki modifiye hali kullanılabilir (134):

$$\text{Kayma gerilimi: } 8 \eta (\text{Vizkosite}) \times V (\text{akım hızı}) / d (\text{damar çapı})$$

Arter duvarındaki kayma gerilim, yaklaşık 6 ila 40 dyn/cm² arasında değişirken ven duvarındaki kayma gerilimi çok daha düşük bir aralıkta (1-6 dyn/cm²) seyretmektedir (135-137). Kayma gerilimi, ortalama veya azami akım hızı açısından ifade edilebilir. Dolayısıyla, damar duvarındaki kayma gerilimini belirlemek amacıyla damar çapı ve ortalama veya azami akım hızının ölçülmesi gerekecektir. Bir damardaki kan akım hızının ölçülebilmesi için yararlanılan yöntemler üç ana başlıkta değerlendirilebilir: Girişimsel olmayan yöntemler, girişimsel yöntemler veya sıvı dinamiğindeki hesaplamalar aracılığıyla simulasyon (139).

Ultrasonografi ve MRG, kan akım hızını ölçmek amacıyla kullanılan ve girişimsel olmayan tekniklerdir. Faz kontrastlı hız haritalamasına olanak sağlayan MRG, özellikle aortada stenoz veya anevrizma varlığında, etkilenmiş sahaya komşu alanlardaki kayma gerilimini saptamak amacıyla kullanılabilir. Damar içi ultrasonografi (Doppler olsun olmasın) ve sıvı dinamiğindeki hesaplamalar aracılığıyla simulasyon ise kan akım hızını ölçmek için faydalanılan girişimsel yöntemlerdir. Koroner arterlerdeki hemodinamik kayma gerilimini ölçebilen girişimsel yöntemlerden biri olan damar içi ultrasonografi, iki planlı koroner anjiyografi bulgularından yararlanılarak damarların üç boyutlu olarak yeniden yapılandırılmasını sağlar (139- 141).

Vasküler yeniden modellenme, vazokonstriksiyon ve tromboz, PH patogenezinde kilit rol oynar. İdiopatik veya sekonder PH olgularında, pulmoner arter çeperini örten endotel hücrelerinin ve intima tabakasındaki düz kas hücrelerinin proliferasyonu düzensizleşmiş; tüm hücreler apoptozise dirençli hale gelmiştir. Bu yeniden modellenme süreci, endotel tabakasında hasara ve işlevsel bozukluğa yol açar. Dolayısıyla vazokonstriksiyon ortaya çıkar ve in situ tromboz riski artar. İn situ tromboz ve vazokonstriksiyon nedeniyle kan akımının viskozitesi artarken vazokonstriksiyon sebebiyle damar lümeni daralır. Pulmoner arterdeki kan akımı, sürekli etkileşim halinde bulunduğu endotel tabakası üzerinde kayma gerilimi oluşturur. Kayma gerilimi belirleyen denklem dikkate alındığında, PH olgularında kayma geriliminin yükseleceği açıktır. Ghorishi ve meslektaşlarının hayvan modeli üzerinde gerçekleştirdikleri deneysel çalışmalarında, PH varlığında kayma geriliminin yükseldiği kanıtlanmış ve bu yüksekliğin, pulmoner kan akımıyla pulmoner arterin dallanması arasındaki etkileşimden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (142).



Şekil 11. Aterosklerotik Plak üzerindeki Kayma Gerilimi

2.1.11. Prognoz

Pulmoner hipertansiyona neden olan sebeplerin çeşitliliği nedeniyle uzun süreli izleme, prognoza ve sağkalıma ait veriler altta yatan hastalığa göre değişmektedir. Havayollarının obstrüksiyonu ile giden durumlarda sebep ortadan kalktığında hastalık tamamen düzelebilirken alveolar hipoksiye neden olan kronik durumlarda prognoz daha kötü seyirlidir. Pulmoner hipertansiyon çeşitli derecelerde sağ kalp yetmezliğine neden olmakta ve üzerine enfeksiyonların eklenmesi klinik seyri kötüleştirmektedir. Hiperkinetik pulmoner hipertansiyon veya eşlik eden venöz pulmoner hipertansiyon hastalarında cerrahi olarak defektin erken dönemde düzeltilmesinden sonra pulmoner hipertansiyon geriler ve hatta tamamen kaybolur. Pulmoner hipertansiyon tedavi edilmediğinde, Eisenmenger sendromunda, kollajen doku hastalıklarında, tromboembolik pulmoner hipertansiyonda geri dönüşüm mümkün değildir ve sağ kalım oranı düşüktür. Buna rağmen, etkilenmiş olgular 20-30 yıl durağan kalabilir. Sağ kalp yetmezliği bulgularının yanı sıra atriyal ve ventriküler aritmiler, kötü prognoza işaret eder. İdiyopatik PH nadir görülür. Tedavi edilmediğinde erişkinlerde 2 ila 3 yıl ve çocuklarda ise 1 yıl içinde ölümle sonuçlanır. Bu nedenlerden dolayı hastalıkla ilgili veriler kısıtlıdır. Dolayısıyla, hastalığın anlaşılması, güvenli ve etkin tedavilerin geliştirilmesi oldukça güçtür. Günümüzde, idiyopatik PH tanısı konulan ve VRT'ye cevap veren pediyatrik olgularda uygulanan tıbbi tedaviyle hem sağ kalım oranında hem yaşam kalitesinde belirgin düzelme sağlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'na başvuran PH hastaları üzerinde yapılmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Karar no: 125/21.03.2012) olup aynı zamanda Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından SBE 01/2011-71 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1. Çalışma Tasarımı

Tez çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından, Ocak 2001 ve Mart 2012 tarihleri arasında, kateter anjiyografi ve hemodinamik çalışma sonucu ortalama pulmoner arter basıncı ≥ 25 mmHg olarak ölçülen ve PH tanısı konulan ve/veya PH nedeniyle takip edilen 40 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Bu olgulara ait tıbbi kayıtlar taranarak demografik ve klinik özelliklerin yanı sıra ekokardiografi bulguları, kateter anjiyografi bulguları, BT ve MRG bulguları, SFT sonuçları ve biyolojik belirteçlere ait serum düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu nedenle bakılan biyolojik belirteçler, BNP, troponin T, CRP, vWF, D-dimer, CA-125 ve ürik asittir. Bundan başka, pulmoner hipertansiyona özgü olan ve bahsedilen 40 olguya uygulanan tedavi rejimleri saptanmıştır. Tedavi rejimlerine ait etkinliğin belirlenmesi amacıyla, tedavi başlangıcında ve en son klinik kontrol sırasında kaydedilen fonksiyonel sınıflandırma, altı dakika yürüme testi ve ekokardiyografi bulguları karşılaştırılmıştır.

Yukarıda bahsedilen 40 PH olgusu ile kontrol grubu olarak alınan soldan sağa şantlı 18 pediyatrik olgu ve kalp üfürümü nedeniyle başvurmuş KKH saptanmayan 31 sağlıklı olgu kayma gerilimi düzeyi açısından karşılaştırılmıştır. Yine aynı 40 PH olgusu antikogulan alan (32 olgu) ve anti koagulan almayan (8 olgu) olarak ve almış oldukları PH tedavisine göre monoterapi (20) ve kombine terapi (20) alanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak kayma gerilimi düzeyi açısından karşılaştırılmıştır.

3.1.1. Klinik Değerlendirme

Çalışma kapsamına alınan tüm PH olguların yaşı, cinsiyeti, başvuru sırasındaki semptomları, klinik tanıları, tedavi protokolleri, tanner evreleri ve fonksiyonel sınıfları kaydedildi. Çalışmaya alınan tüm olguların boyları, vücut ağırlıkları ve vücut kitle indeksleri hesaplandı.

3.1.2. Laboratuvar Yöntemleri

Standart 13 derivasyon içeren elektrokardiografi faydalanılarak tüm olguların elektrokardiyogramları çekildi. Daha sonra, tüm olguların PA toraks grafileri rutin radyoloji laboratuvarında çekildi.

3.1.2.1. Görüntüleme Yöntemleri

3.1.2.1.1. Ekokardiografi İncelemesi

Çalışmaya alınan tüm olgularda, 3, 5 ve 7 mHz'lik problemleri olan cihaz (Vivid 3 Expert ve Vivid 7 Pro EKO, General Electric Medical Systems,

Connecticut, MA, A.B.D.) kullanılarak ekokardiografi incelemesi yapıldı. Ölçümlerde subkostal, parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal dört boşluk, beş boşluk ve suprasternal pozisyonlarda görüntüler alınarak M-mod, 2-boyutlu ve Doppler ekokardiografi gerçekleştirildi ve hemodinamik işlevler değerlendirildi. Parasternal uzun eksen, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, interventriküler septum sistol sonu kalınlığı ve interventriküler septum diyastol sonu kalınlığı ölçümleri yapıldı.

Trikuspit annüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE), apikal dört boşluk pencerede triküspit lateral anülüsün M-mod ekokardiografik görüntülenmesi ile ölçüldü. Triküspit anülüs lateralinin sağ ventrikül sistolü sırasında diyastolik pozisyonundan apekse doğru kat ettiği en fazla mesafe TAPSE değeri olarak kaydedildi. Sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları, “pulsed-wave” Doppler ekokardiografi ile mitral ve triküspit akım velositesinden pik erken diyastolik akım (Evel), pik geç diyastolik akım (Avel) hızları ölçüldü. Ana pulmoner arter ile sağ ve sol pulmoner arter proksimalinin en iyi görüntülendiği standart parasternal kısa eksen pencerelerinde çalışıldı. Renkli doppler akım haritalanması kılavuzu altında mavi renkli akım alınan ana pulmoner arter üzerinde (pulmoner kapağın 5 mm dahilinde) “pulsed-wave” Doppler ekokardiografi ile değerlendirildi.

3.1.2.1.2. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

PH olguları tanı ve takip sırasında MRG ile incelenmiştir. Ana pulmoner arter, sağ pulmoner arter, sol pulmoner arter, çıkan aorta, arkus aorta ve inen aorta

çaplarının ölçümü için 1.5 Tesla ana mıknatıs gücünde MRG cihazı (General Electric Medical Systems, Connecticut, MA, A.B.D.) ile 8 kanallı sargı kullanılarak, ana ortogonal planlarda, EKG tetiklemeli Black Blood (TR:1080 msn, TE:42 msn, NEX:1, 7mm/1mm, 256x254), 2D Fiesta (TR:1100 msn, TE:minimum, NEX: 1, 7mm/1mm, 224x224) ve Cine Fiesta (TR: 1060msn, TE: minimum, NEX:1, 6mm/1mm, 256x224) sekansları ile görüntüleme gerçekleştirildi.

3.1.2.1.3. Kateter Anjiyografi

Çalışma kapsamındaki tüm PH'li olgularda kateter anjiyografi bulguları retrospektif olarak kaydedildi. Pulmoner ve sistemik akım; O₂ tüketimi esas alınarak ve Fick prensibi kurallarına göre hesaplandı. Sedasyon anında pulmoner arter basıncı ≥ 25 mmHg olarak ölçülen olgularda, 10 dakika süresince ve maske ile %100 O₂ veya ileomedin kullanılarak pulmoner vazoreaktivite testi yapıldı. Genel anestezi uygulanan hastalarda bazal ölçümler O₂ kesilerek yapıldı. Bu işlemler sonucunda bazal hemodinamik ölçümler yapılarak sağ atrium basıncı, sistolik, diastolik ve ortalama pulmoner arter basınçları, pulmoner akım, sistemik akım, akımlar oranı, pulmoner rezistans, sistemik rezistans ve rezistanslar oranı hesaplandı. Hastaların tümünde pulmoner kan akımı (Q_p) ve sistemik kan akımı (Q_s) hesaplanırken kullanılan oksijen tüketimi; yaşa, cinsiyete ve kalp hızına dayanarak bulunan tahmini değer olarak alındı.

3.1.2.1.4. Solunum Fonksiyon Testi

PH olgularına tanı ve takip sırasında solunum fonksiyon testi uygulanarak bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve ortalama zorlu ekspiratuar hacim (MEF %25-%75) değerleri kaydedilmiştir.

3.1.2.1.5. Kayma Gerilimi Testi

PH olguları ile kontrol gurubu olarak alınan soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalığı olgularında ve sağlıklı kontrol olgularında kayma gerilimi testi ölçümleri yapıldı. Bu yöntem ile eritrositlerin düzeninde, oryantasyonunda ve deformabilitesindeki değişiklikler sonucu meydana gelen viskoelastik farklılıklar değerlendirildi. Ölçüm için, her bir olgudan, standart venöz flebotomi yoluyla 1 ml tam kan alınarak antikoagülanlı tüplere konuldu ve işlem sırasında hemoliz olmamasına özellikle dikkat edildi. En uygun değerlendirmenin yapılması ve antikoagülasyon miktarının sonuçları etkilememesi için tüm kan örnekleri, alındıktan hemen sonra eşit miktarda antikoagülan ile karıştırıldı. Hematokrit değişiklikleri sonuçları etkileyeceği için bazı örnekler, kapiller tüp yöntemiyle 5 dakika boyunca 12000 rpm ile santrifüje edilerek hematokrit ölçümüne tabi tutuldu. Ölçüm öncesinde cihaz ölçüm tüpü deiyonize su ile dolduruldu ve 37 dereceye getirilmesi sağlandı. Ardından deiyonize suyun viskozitesi ölçüldü ve daha sonra tüp içerisine yüklenecek olan kan örneği vizkositesinden çıkarıldı. Böylece taşıyıcı sıvının örnek ölçümüne olan etkisi yok edildi. Tüm ölçümlerin sabit sıcaklık altında yapılmasını sağlamak için cihaz, ölçüm öncesi en az 40 dakika sabit sıcaklıkta çalıştırıldı. Sonuç olarak ölçülen viskozite ile pulmoner

arter akım hızı ve pulmoner arter damar çapı aşağıdaki denklem de kullanılarak kayma gerilimi tesbit edildi.

Kayma gerilimi: $8 \eta (Viskozite) \times V (akım\ hızı) / d (damar\ çapı)$

3.1.2.1.6. Biyobelirteçler ve Biyokimya testleri

PH olgularının rutin laboratuvar yöntemleri ile yapılan Alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), üre, kreatinin, ürik asit, eritrosit sedimentasyon hızı değerleri retrospektif olarak dosya kayıtlarından alınmıştır. Radioimmunoassay yönteminden yararlanılarak serum BNP, troponin-T ve CA-125 seviyeleri belirlenmiştir. Serum CRP ve von Willebrand antijen düzeylerini yanı sıra plazma D-dimer seviyesinin saptanması için immunoassay yönteminden faydalanılmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler, Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket Programı sürüm 11.5 (SPSS, SPSS Inc, IL, Chicago, IL, ABD) kullanılarak kaydedildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistiksel veriler, dağılımı normale uyan sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ve dağılımı normale uymayan sürekli değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler olgu sayısı ve yüzde (%) biçiminde gösterildi.

İki bağımsız gruba ait ortalama değerler arasındaki farkın önemliliği, Student t testi ile ve ikiden fazla sayıdaki bağımsız gruba ait ortalama değerler

arasındaki farkın önemliliği, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile belirlendi. Tek yönlü varyans analizi sonucunun önemli bulunması halinde, post hoc Tukey testiyle farka neden olan durum saptandı. İki bağımsız gruba ait ortanca değerler arasındaki farkın önemliliği, Mann Whitney U testi ve ikiden fazla sayıdaki bağımsız gruba ait ortanca değerler arasındaki farkın önemliliği, Kruskal-Wallis testi ile belirlendi. Kruskal Wallis testi sonucu önemli bulunduğunda, Conover'ın parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testiyle farka neden olan durum saptandı.

Kategorik değişkenler Pearson'un ki-kare testi ile incelendi. Başlangıç ve son kontrol değerlerini kıyaslamak amacıyla, dağılımı normal olan sürekli değişkenler için bağımlı t testi ve dağılımı normal olmayan sürekli değişkenler için Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Biyobelirteçlerin duyarlılığını, özgüllüğünü, pozitif ve negatif prediktif değerini belirlemek ve test etmek için ROC (receiver operating characteristics) eğrisi analizinden yararlanılmıştır. İstatistiksel analiz sonucu $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Pulmoner Hipertansiyonlu Hastaların Etiyolojik, Klinik, Hemodinamik Özellikleri ve Görüntüleme Yöntemleri

Çalışma kapsamına alınan 40 PH olgusunun 21'i erkek (%52.5) ve 19'u kız (% 47.5) olup ortalama tanı yaşı, 4.7 ± 4.0 yıl (aralık: 0-14) olarak hesaplandı. Söz konusu PH olguları ortalama 34.5 ± 24.0 ay (aralık: 6-72) boyunca izlendi. İncelenen PH olgularının etiyolojik dağılımı Tablo 9'de gösterilmiştir. Buna göre en sık doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PH izlenmiştir (%31).

Tablo 9. Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Etiyolojik Dağılımı (n:40)

Etiyoloji	Sayı (%)
Doğumsal kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon	31 (%77.5)
VSD	10 (%25.0)
AVKD	6 (%15.0)
BDT+VSD+ASD	5 (%12.5)
A-P	2 (%5.0)
TA	2 (%5.0)
ASD	1 (%2.5)
ASD+Sağ PA	1 (%2.5)
VSD+PA+MKP	1 (%2.5)
AVKD+PDA+ Sağ PA	1 (%2.5)
ÇÇRV+ ASD+VSD+Mitral atrezi	1 (%2.5)
ÇÇRV+ BDT+MKP	1 (%2.5)
ÇÇRV+VSD+Aort stenozu+Pulmoner stenoz	4 (%10.0)
İdiyopatik Pulmoner Hipertansiyon	3 (%7.5)
Pulmoner Venöz Hipertansiyon	2 (%5.0)
DKMP	1 (%2.5)
RKMP	1 (%2.5)
Pulmoner Tromboembolik Hipertansiyon	
Toplam	40 (%100.0)

Ventriküler septal defekt: VSD, Büyük arter transpozisyonu: BDT, Trunkus arteriozus: TA Atrioventriküler kanal defekti: AVKD, Aorto-pulmoner pencere: A-P, Çift çıkımlı sağ ventrikül: ÇÇRV, Atrial septal defekt: ASD, Patent duktus arteriozus: PDA, Pulmoner atrezi: PA, Mitral kapak patolojisi: MKP, Dilate kardiyomyopati: DKMP, Restriktif kardiyomyopati: RKMP

Küçük VSD'si olmasına rağmen, erken dönemde (<2.5 yaş) PH geliştiren üç hasta, DKH nedenli PH olarak sınıflandırılmış olsa da etiyolojide idiyopatik komponentin olduğu da düşünüldü.

5/40'ında (%12) *Down Sendromu* saptanan olguların; üçünde A-V kanal defekti, birer olguda VSD ve idiyopatik PH mevcuttu.

7/40'ında (%17) *Skolyoz* saptanan olguların; ikisinde Trunkus arteriozus, birer olguda ise Büyük arter transpozisyonu , AVKD ile birlikte sağ pulmoner atrezi , çift çıkımlı sağ ventrikül, VSD+pulmoner atrezi+Mitral kapak patolojisi ve dilate kardiyomyopati mevcuttu.

7/40'ında (%17) *mental retardasyon* saptanan olguların; beşi Down sendromu olan vakalardı. Diğer iki olguda ise dilate kardiyomyopati ve VSD+pulmoner atrezi+Mitral kapak patolojisi mevcuttu.

Klinik takip esnasında, idiyopatik PH belirlenen ve kardeş olan iki olguya *ankilozan spondilit* tanısı konuldu. Büyük arter transpozisyonuna bağlı PH nedeniyle takip edilen iki olguda *beyin absesi* gelişmesi üzerine abse drenajı gerçekleştirildi. Klinik takip sırasında, PH nedeniyle tedavi edilen ve VSD bulunan bir hastaya *Goldenhar sendromu* tanısı konuldu.

İncelenen PH olgularının başvuru sırasındaki semptomları Tablo 10'de belirtilmiştir. Bu tabloya göre, morarma ve çabuk yorulma, PH tanısı konulan çocuklarda başvuru sırasında en sık görülen klinik belirtilerdir.

Tablo 10. Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Başvuru Sırasındaki Klinik Belirtileri (n:40)

Semptom	Sayı (%)
<u>Morarma</u>	11 (%27.5)
<u>Çabuk yorulma</u>	9 (%22.5)
Morarma ve çabuk yorulma	8 (%20.0)
Kilo alamama	4 (%10.0)
Üfürüm	4 (%10.0)
Morarma ve kilo alamama	2 (%5.0)
Göğüs ağrısı	1 (%2.5)
Senkop	1 (%2.5)
Toplam	40 (%100.0)

İncelenen PH hastalarının başvuru ve son klinik kontrol sırasındaki demografik özellikleri Tablo 11’de belirtilmiştir. Başvuru sırasındaki yaş, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile karşılaştırıldığında, son klinik kontrol esnasındaki yaş, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.010$).

Tablo 11. Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Başvuru ve Son Klinik Kontrol Sırasındaki Demografik Özellikleri (n:40)

	BAŞVURU	SON KONTROL	p
Yaş (yıl)	7.3±5.5	11.4±6.8	0.001*
Boy (m)	1.1±0.4	1.3±0.4	0.345
Vücut ağırlığı (kg)	23.0±16.5	33.1±18.2	0.001*
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	15.0±3.9	16.8±4.2	0.024*

* $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

İncelenen PH hastalarının Tanner evrelemesi Tablo 12’de belirtilmiştir. Buna göre, 40 olgunun 35’inde (%87.5), son klinik kontrol sırasında puberte süreci normal olarak değerlendirilirken beşinde (%12.5) puberte sürecinin geciktiği belirlenmiştir.

Tablo 12. Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Tanner Evrelemesi (n:40)

Tanner evrelemesi	Sayı (%)
Evre 1	18 (%45.0)
Evre 2	9 (%22.5)
Evre 3	1 (%2.5)
Evre 4	1 (%2.5)
Evre 5	11 (%27.5)
Toplam	40 (%100.0)

İncelenen PH olgularının başvuru ve son klinik kontrol sırasındaki fonksiyonel sınıflandırmaları Tablo 13’de karşılaştırılmıştır. Başvuru ve son klinik kontrol esnasındaki fonksiyonel sınıflandırma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($\chi^2=4.296$, $p=0.231$).

Tablo 13. Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Başvuru ve Son Klinik Kontrol Sırasındaki Fonksiyonel Sınıflandırmaları (n:40)

		Son Klinik Kontrolde Fonksiyonel Sınıflandırma				Toplam
		Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4	
Başvuruda Fonksiyonel Sınıflandırma	Sınıf 2	1	4	1	0	6
	Sınıf 3	1	14	16	3	34
Toplam		2	18	17	3	40

İncelenen PH hastalarının 35/40'ında (%87.5), başvuru sırasında, *elektrokardiyografide* sağ aks ve sağ ventrikül hipertrofisi saptanırken 5/40'nda (%12.5) sol aks belirlendi. Bu olguların üçünde AVKD, birinde dilate kardiyomyopati ve birinde büyük damar transpozisyonu mevcuttu. Fonksiyonel sınıfı 3 ve 4 olan dört hastada nadir monomorfik ventriküler ekstrasistoller olduğu görüldü. Yaşı ondan küçük olan 2/40 hastada V1-V3 göğüs derivasyonlarında 2 mm'yi bulan ST segment çökmesi izlenirken, 14 yaşından büyük 4/40 hastada V3-V6 göğüs derivasyonlarında 2 mm'yi bulan ST segment çökmesi belirlendi.

İncelenen PH hastalarının 37/40'ında (%92.5), başvuru sırasında, *telekardiyografide* saptanan kardiyotorasik oran > 0.5 iken 3/40 olguda (%7.5) kardiyotorasik oran ≤ 0.5 idi.

İncelenen PH hastalarının 5/40'ında (%12.5), ekokardiyografik olarak 'non-compaction' saptandı. 'Non-compaction' belirlenen beş olgunun ikisinde dilate kardiyomyopatiye bağlı PH, birinde idiyopatik PH, birinde ASD ve sağ pulmoner atrezi nedenli PH ve birinde rezidü VSD'si olan ve fonksiyonel sınıfı 4 olan PH mevcuttu.

İncelenen PH hastalarının başvuru ve son klinik kontrol sırasında kaydedilen ekokardiyografik bulguları Tablo 14'de özetlenmiştir. Başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında, son kontrol esnasında ekokardiyografik olarak belirlenen sol ventrikül diyastol çapı, interventriküler septum diyastol çapı, fraksiyonel kısalma, ejeksiyon fraksiyonu, aortik annulus çapı ve TAPSE anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla $p=0.029$, $p=0.014$, $p=0.004$, $p=0.041$, $p=0.005$ ve $p=0.003$).

Tablo 14. Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Başvuru ve Son Klinik Kontrol Sırasındaki Ekokardiyografi Bulguları (n:40)

Ekokardiyografi Parametreleri	BAŞVURU	SON KONTROL	P
Sol ventrikül diyastol çapı (cm)	3.6±1.2	3.9±1.3	0.029*
Sol ventrikül sistol çapı (cm)	2.3±1.1	2.2±1.2	0.843
İnterventriküler diyastol çapı (cm)	0.9±0.3	1.0±0.3	0.014*
İnterventriküler sistol çapı (cm)	1.0±0.3	1.0±0.3	0.242
Fraksiyonel kısalma (%)	36.8±10.3	41.9±9.5	0.004*
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	66.4±14.3	72.0±17.8	0.041*
Me/Ma	1.5±0.4	1.8±0.4	0.061
Te/Ta	1.4±0.6	1.4±0.4	0.872
Triküspit regurgitasyon hızı	3.4±0.9	3.7±0.9	0.073
Pulmoner akım hızı (m/sn)	1.6±0.7	1.7±0.8	0.452
Aortik anulus çapı (cm)	1.8±0.7	2.1±0.8	0.005*
Pulmoner arter anulus çapı (cm)	2.0±0.8	2.3±0.9	0.073
Aortik/Pulmoner arter anulus çapı (cm)	0.9±0.3	1.0±0.3	0.672
†TAPSE	1.7±0.3	2.7±0.5	0.003*

†TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

İncelenen PH hastalarının tamamına tedavi öncesi kateter-anjiyografi uygulanmış olup, 27/40'ına (%67.5) ise klinik takip sırasında kontrol kateter anjiyografi uygulanmıştır. ilk ve kontrol kateter anjiyografisinde kaydedilen hemodinamik parametreler Tablo 15'te kıyaslanmıştır. Buna göre, ilk ve kontrol kateter anjiyografide kaydedilen hemodinamik parametreler arasında istatistiksel olarak önem arz eden bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo 15. Pulmoner Hipertansiyon Olgularının İlk ve Kontrol Kateter Anjiyografisinde Kaydedilen Hemodinamik Bulgular (n:40)

KATETER HEMODİNAMİK BULGULAR	İLK	KONTROL	P
<u>VAZOREAKTİVİTE ÖNCESİ</u>			
SPAB	97.4±20.5	93.9±28.8	0.488
DPAB	46.6±19.3	46.5±23.0	0.981
OPAB	69.6±18.2	68.4±22.6	0.729
RA	5.7±3.3	4.9±2.2	0.564
LA	7.4±3.4	6.0±.6	0.195
Aorta sistolik	110.3±14.2	109.4±13.5	0.962
Aorta diastolik	67.2±17.0	69.1±9.6	0.404
Aorta ortalama	87.8±15.3	88.0±9.3	0.087
Wedge	15.2±6.0	17.7±5.1	0.376
Qp	4.1±2.1	4.8±3.3	0.490
Qs	3.9±0.9	3.7±1.0	0.284
Qp/Qs	1.1±0.5	1.3±0.8	0.855
Rp	17.4±10.1	18.1±11.9	0.792
Rs	23.3±11.4	22.1±6.1	0.709
Rp/Rs	0.9±0.6	0.8±0.5	0.629
<u>VAZOREAKTİVİTE SONRASI</u>			
SPAB	102.1±21.5	110.4±22.5	0.176
DPAB	50.8±19.1	54.0±22.9	0.409
OPAB	75.7±19.1	79.0±21.8	0.443
RA	6.0±5.6	4.8±2.2	0.611
Aorta sistolik	101.6±15.1	145.1±131.2	0.359
Aorta diastolik	61.6±17.0	67.5±14.9	0.272
Aorta ortalama	81.8±17.2	82.5±14.8	0.895
Wedge	8.5±2.1	7.7±6.5	0.705
Qp	5.7±3.1	7.2±6.4	0.395
Qs	3.4±1.0	3.5±1.0	0.679
Qp/Qs	1.6±0.6	2.0±1.6	0.440
Rp	16.6±12.5	15.2±9.2	0.667
Rs	23.9±12.5	24.5±9.1	0.865
Rp/Rs	0.8±0.8	0.6±0.3	0.478

İncelenen PH hastalarının 17/40'ında (% 42.5) MRG ile görüntüleme yapılmıştır. Tablo 16'te PH olgularına ait MRG bulguları listelenmiştir.

Tablo 16. PH Olgularının Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları (n:17)

Görüntüleme Yöntemleri	Ortalama±Standart sapma (Aralık)	
<u>MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME</u>		
Ana pulmoner arter çapı (mm)	17.9±17.3	(1.7-47.0)
Sol pulmoner arter çapı (mm)	10.3±9.5	(0.4-33.0)
Sağ pulmoner arter çapı (mm)	10.2±10.0	(0.9-30.0)
Çıkan aorta çapı (mm)	11.0±10.7	(1.2-30.0)
Arkus aorta çapı (mm)	8.7±8.4	(0.9-21.0)
İnen aorta çapı (mm)	8.9±8.4	(0.9-24.0)
Pulmoner arter çapı/Çıkan aorta çapı	1.5±0.6	(1.0-3.2)

İncelenen PH hastalarının 17/40'ına (%42.5) SFT uygulanırken 27/40'ında (%67.5) altı dakika yürüme testi gerçekleştirilmiştir. Pulmoner hipertansiyon olgularının başvuru ve son kontrol sırasındaki SFT ve altı dakika yürüme testi sonuçları Tablo 17'da karşılaştırılmıştır. Bu tabloya göre, PH olgularının başvuru sırasındaki SFT değerleriyle karşılaştırıldığında son klinik kontrol sırasındaki MEF %25-%75 değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.014). Öte yandan, başvuru sırasındaki altı dakika yürüme mesafesine göre klinik izlem süreci sonundaki altı dakika yürüme mesafesi anlamlı olarak uzamıştır (p=0.001).

Tablo 17. Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Solunum Fonksiyon Testi (n:17) ve Altı DakikaYürüme Testi Sonuçları (n:27)

	BAŞVURU	KONTROL	P
<u>SOLUNUM FONKSİYON TESTİ</u>			
FEV1	79.7±14.7	75.8±14.1	0.097
FVC	80.6±13.8	76.2±13.6	0.091
FEV1/FVC	97.0±11.3	97.6±9.2	0.872
MEF %25-75	80.6±17.5	<u>71.8±17.6</u>	0.014*
<u>ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ</u>			
Altı dakika yürüme mesafesi (m)	307.0±114.3	<u>402.4±133.2</u>	0.001*

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

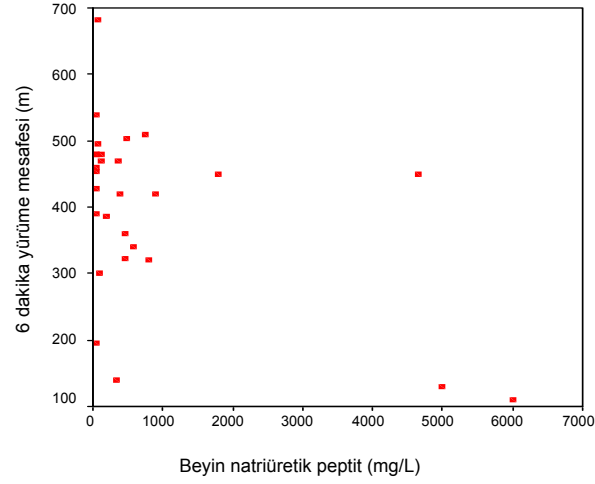
4.2. Pulmoner Hipertansiyonlu Hastalardaki Biyobelirteçler

İncelenen PH hastalarının son klinik kontrolde, PH olguları için kaydedilen laboratuvar değerleri Tablo 18’de listelenmiştir. Beyin natriüretik peptit (normal aralık: 0 - 84 pg/ml), Troponin (normal aralık: 0 - 0,014 ng/ml) ve CA-125 (normal aralık: 0 – 35 U/mL) ortalama değerlerinin Laboratuvar üst sınırlarının üzerinde olduğu görülmüştür.

Tablo 18. Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Laboratuvar Değerleri (n:40)

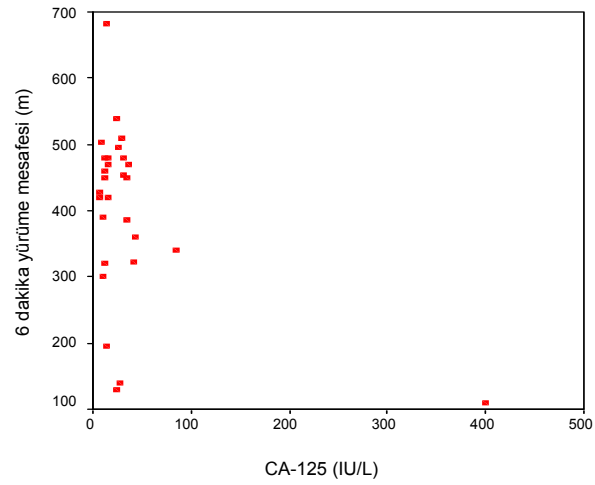
	Ortalama±Standart Sapma (Aralık)	
<u>TAM KAN SAYIMI</u>		
Hemoglobin (g/dl)	14.4±2.9	(10.4-21.0)
Hematokrit (%)	38.0±2.8	(36.0-40.0)
Ortalama korpuskuler hacim (fl)	81.9±7.6	(58.0-93.0)
Eritrosit dağılım genişliği (RDW)	16.1±3.5	(10.0-27.0)
Platelet sayısı (x10 ³ /mm ³)	302.8±483.3	(29.0-317.0)
<u>BİYOKİMYA</u>		
Alanin transaminaz (IU/L)	17.4±9.4	(6.0-58.0)
Aspartat transaminaz (IU/L)	34.8±31.0	(10.0-285.0)
Üre (mg/dl)	13.4±4.5	(5.0-24.0)
Kreatinin (mg/dl)	0.5±0.2	(0.2-1.1)
<u>BİYOBELİRTEÇLER</u>		
Ürik asit (mg/dl)	5.2±2.3	(1.6-12.4)
C-reaktif protein (IU/L)	3.3±3.2	(1.0-19.3)
Beyin natriüretik peptit (mg/L)	1414.9±857.7	(60.0-6000.0)
Troponin (ng/ml)	0.058±0.014	(0.001-0.368)
D-dimer (ng/ml)	134.5±127.4	(20.0-577.0)
CA-125 (IU/L)	61.8±33.6	(6.5-399.0)
Von Willebrand faktör (%)	116.1±27.6	(40-160)

Şekil 12’de gösterildiği üzere, son klinik kontrol sırasında PH olguları için kaydedilen altı dakika yürüme mesafesiyle BNP değerleri arasında negatif ve anlamlı korelasyon mevcuttur (sırasıyla $r=-0.488$, $p=0.008$)



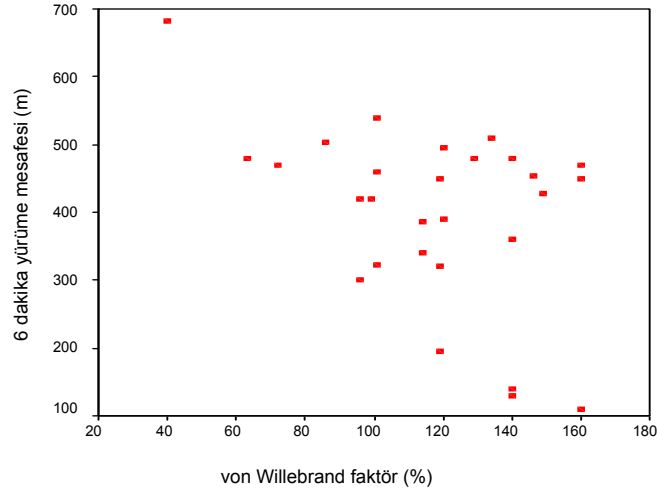
Şekil 12. Pulmoner hipertansiyon olgularında altı dakika yürüme mesafesi ve BNP düzeyinin negatif korelasyonu

Şekil 13’te gösterildiği üzere, son klinik kontrol sırasında PH olguları için kaydedilen altı dakika yürüme mesafesiyle CA-125 değerleri arasında negatif ve anlamlı korelasyon mevcuttur ($r=-0.452$, $p=0.016$).



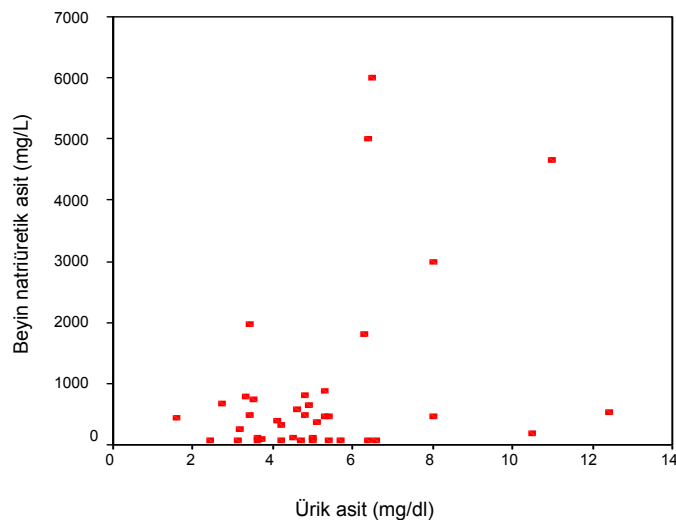
Şekil 13. Pulmoner hipertansiyon olgularında altı dakika yürüme mesafesi ve CA-125 düzeyinin negatif korelasyonu

Şekil 14'te gösterildiği üzere, son klinik kontrol sırasında PH olguları için kaydedilen altı dakika yürüme mesafesiyle vWF değerleri arasında negatif ve anlamlı korelasyon mevcuttur ($r=-0.439$, $p=0.019$).



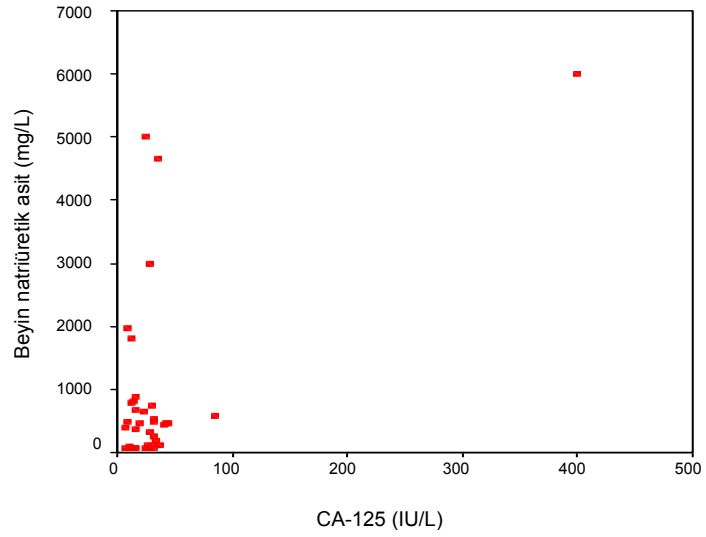
Şekil 14. Pulmoner hipertansiyon olgularında altı dakika yürüme mesafesi ve vWF düzeyinin negatif korelasyonu

Şekil 15'da gösterildiği üzere, serum BNP düzeyleriyle ürik asit arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=0.360$, $p=0.024$).



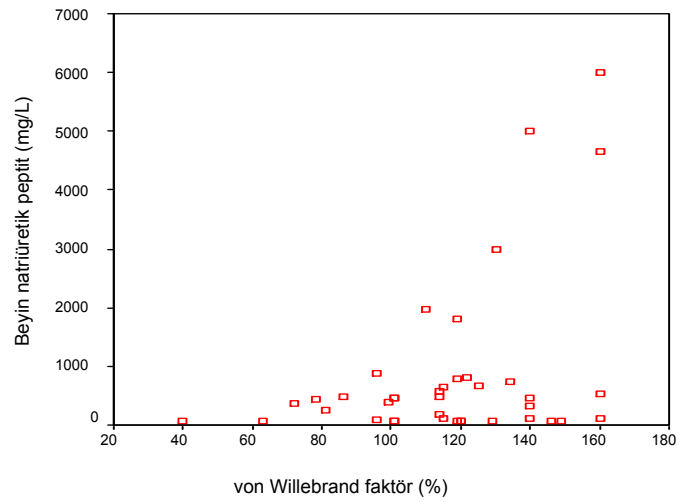
Şekil 15. Pulmoner hipertansiyon olgularında serum BNP ve ürik asit düzeylerinin pozitif korelasyonu

Şekil 16’da gösterildiği üzere, serum BNP düzeyleriyle CA-125 değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p=0.024$; $r=0.593$).



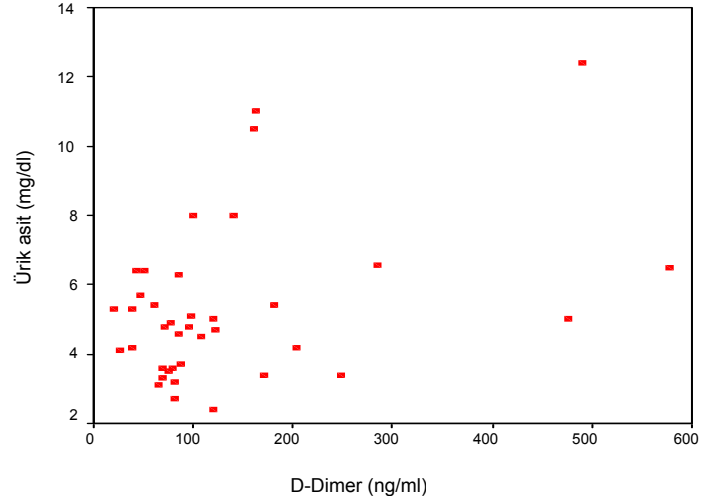
Şekil 16. Pulmoner hipertansiyon olgularında serum BNP ve CA-125 düzeylerinin pozitif korelasyonu

Şekil 17’de gösterildiği üzere, serum BNP düzeyleriyle vWF değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r=0.399$, $p=0.012$).



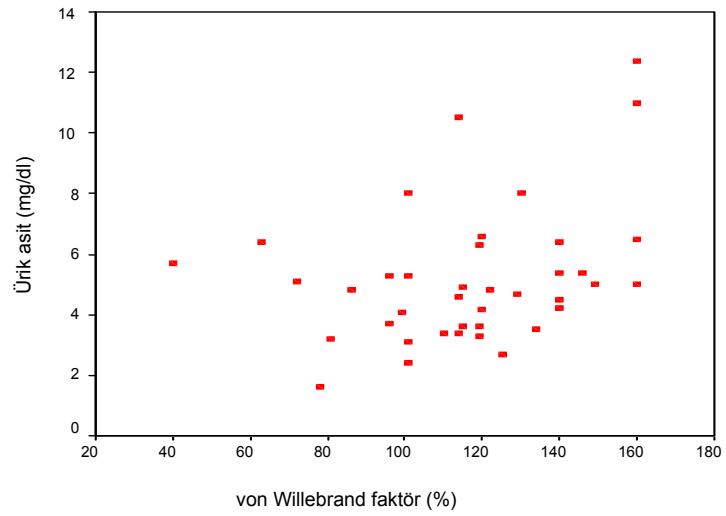
Şekil 17. Pulmoner hipertansiyon olgularında serum BNP ve vWF düzeylerinin Pozitif korelasyonu

Şekil 18’de serum ürik asit düzeyleriyle D-dimer değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon belirlenmiştir (sırasıyla $r=0.386$, $p=0.017$ ve $r=0.329$, $p=0.041$).



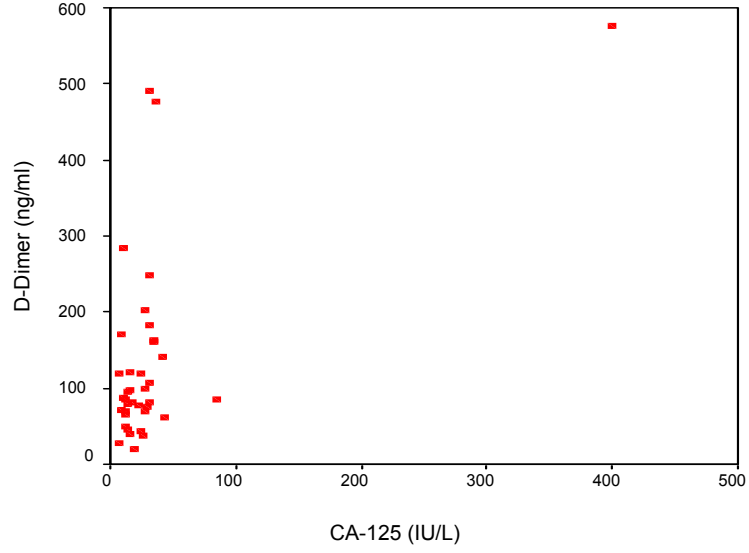
Şekil 18. Pulmoner hipertansiyon olgularında serum ürik asit ve D-dimer düzeylerinin pozitif korelasyonu

Şekil 19’da gösterildiği üzere serum ürik asit düzeyleriyle vWF değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon belirlenmiştir ($r=0.329$, $p=0.041$).



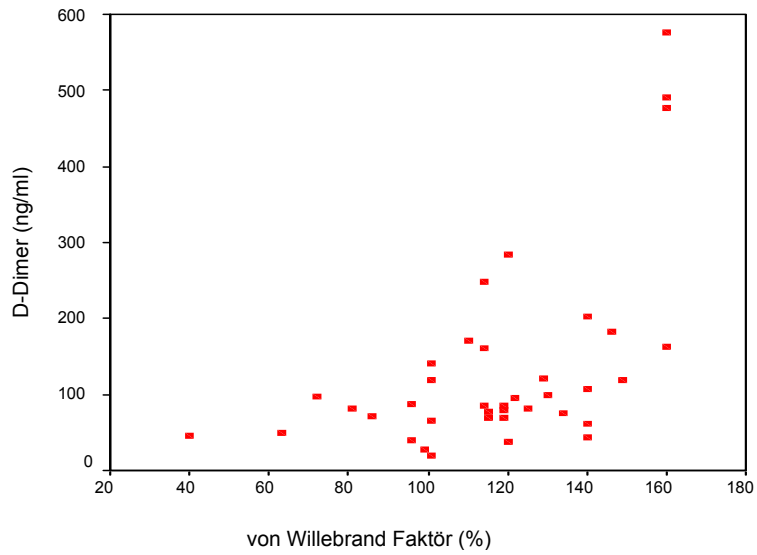
Şekil 19. Pulmoner hipertansiyon olgularında serum ürik asit ve vWF düzeylerinin pozitif korelasyonu

Şekil 20’de gösterildiği üzere serum D-dimer düzeyleri ile serum CA-125 değerleri korele bulunmuştur (sırasıyla $r=0.601$, $p=0.001$).



Şekil 20. Pulmoner hipertansiyon olgularında serum D-dimer ve CA-125 düzeylerinin korelasyonu

Şekil 21’de gösterildiği üzere, serum D-dimer düzeyleri ile vWF değerleriyle korele bulunmuştur ($r=0.548$, $p=0.001$).



Şekil 21. Pulmoner hipertansiyon olgularında serum D-dimer ve vWF düzeylerinin korelasyonu

Tablo 19’da, son klinik kontrolde, PH olguları için belirlenen fonksiyonel sınıflandırmaya göre biyobelirteç değerleri ve altı dakika yürüme testi sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu tabloya göre, fonksiyonel sınıf ilerledikçe serum BNP, troponin ve CA-125 düzeyleri anlamlı olarak yükselmektedir (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.003$ ve $p=0.005$). Buna karşılık, fonksiyonel sınıf ilerledikçe altı dakika yürüme mesafesi anlamlı olarak kısalmaktadır ($p=0.001$).

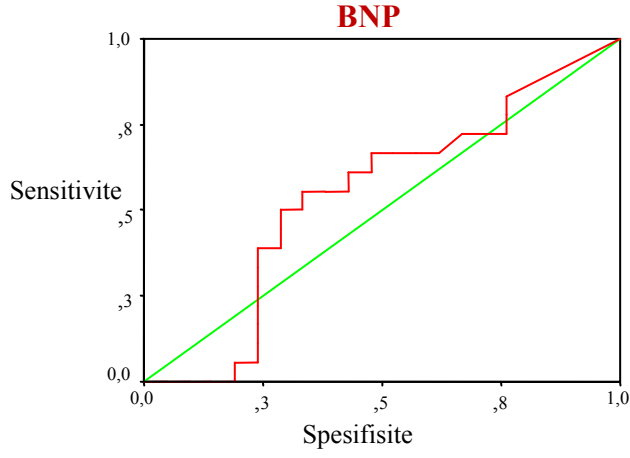
Tablo 19. Pulmoner Hipertansiyon Olgularında Fonksiyonel Sınıflandırmaya göre Biyobelirteç Değerleri ve Altı Dakika Yürüme Testi Sonuçları (n:40)

	Sınıf 1 (n=2)	Sınıf 2 (n=18)	Sınıf 3 (n=17)	Sınıf 4 (n=3)	P
BNP(mg/L)	90.0±42.4	513.5±468.7	1190.2±651.9	4666.7±1527.5	0.001†*
Ürik asit (mg/dl)	3.4±0.4	4.6±2.3	5.9±2.3	7.0±1.0	0.124
CRP (pg/ml)	2.3±1.0	4.3±3.5	2.7±1.9	4.9±3.4	0.717
Troponin (ng/ml)	0.003±0.001	0.004±0.003	0.007±0.005	0.206±0.131	0.003†*
D-dimer (ng/ml)	17.5±2.1	144.1±140.1	115.0±66.8	293.2±240.0	0.408
CA-125 (IU/L)	19.3±10.9	22.6±9.2	25.4±21.2	215.1±150.7	0.005†*
vWF(%)	108.0±10.0	113.4±30.0	117.3±26.0	143.3±15.3	0.360
6DYM (m)	460.0±0.0	484.1±91.6	376.3±104.4	120.0±14.1	0.001†*

* $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

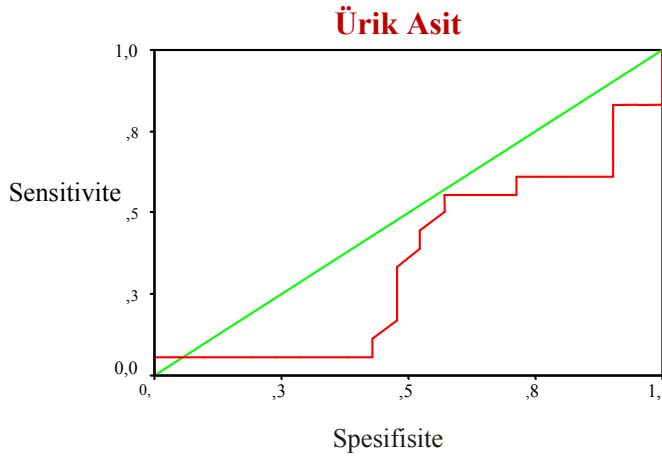
†Sınıf 1 ve sınıf 4 arasında istatistiksel olarak önemli fark bulundu.

Fonksiyonel sınıfı öngörmede serum BNP değerlerinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla **%75, %75, %25 ve %25** olarak hesaplandı (Şekil 22: eğri altında kalan alan: 0.542 ± 0.095 , %95 güvenlik aralığı: $0.355-0.729$, $p=0.652$).



Şekil 22. Beyin natriüretik peptit değerleri için ROC eğrisi

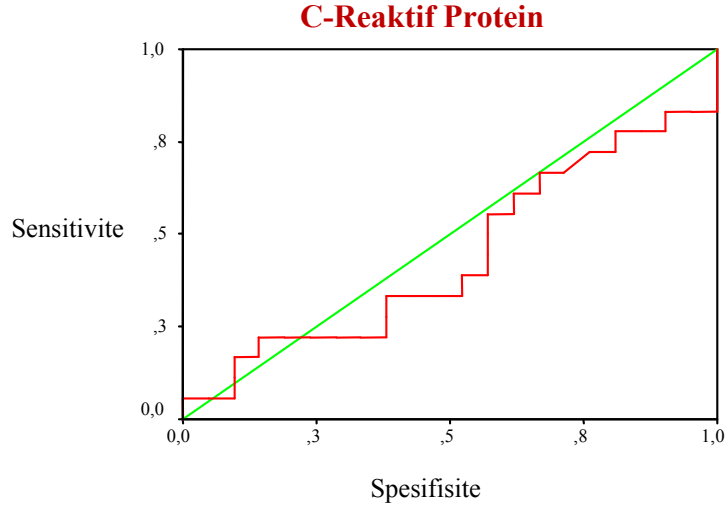
Fonksiyonel sınıfı öngörmede serum ürik asit değerlerinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla **%55, %55, %45 ve %45** olarak bulundu (Şekil 23, eğri altında kalan alan: 0.345 ± 0.090 , %95 güvenlik aralığı: 0.170-0.521, $p=0.099$).



Şekil 23. Ürik asit değerleri için ROC eğrisi

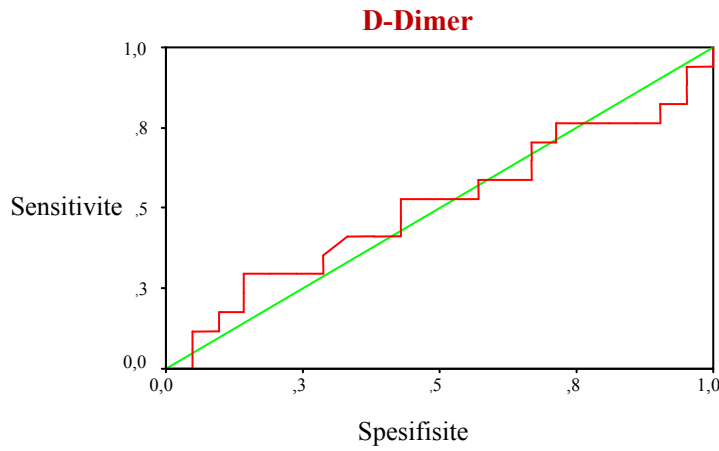
Fonksiyonel sınıfı öngörmede serum CRP değerlerinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla **%80, %80, %20 ve**

%20 olarak tespit edildi (Şekil 24, eğri altında kalan alan: 0.440 ± 0.095 , %95 güvenlik aralığı: 0.255-0.626, $p=0.526$).



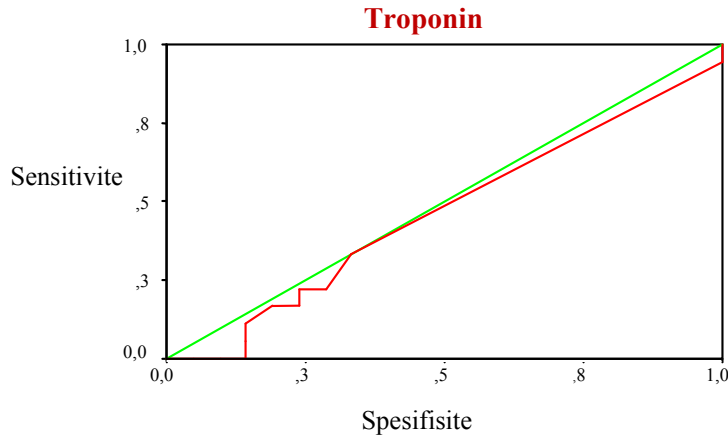
Şekil 24. C-reaktif protein değerleri için ROC eğrisi

Fonksiyonel sınıfı öngörmeye plazma D-dimer değerlerinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla **%85, %85, %15 ve %15** olarak bulundu (Şekil 25, eğri altında kalan alan: 0.508 ± 0.098 , %95 güvenlik aralığı: 0.317-0.700, $p=0.930$).



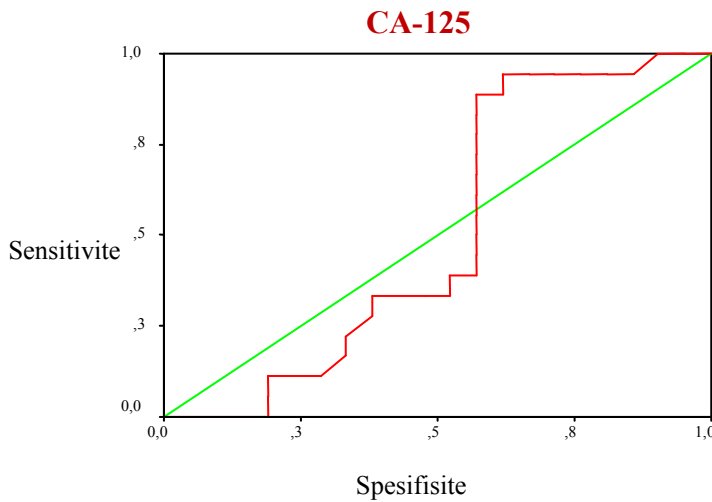
Şekil 25. D-dimer değerleri için ROC eğrisi

Fonksiyonel sınıfı öngörmede serum troponin değerlerinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla **%90, %90, %10 ve %10** olarak belirlendi (Şekil 26, eğri altında kalan alan: 0.464 ± 0.094 , %95 güvenlik aralığı: $0.281-0.648$, $p=0.704$).



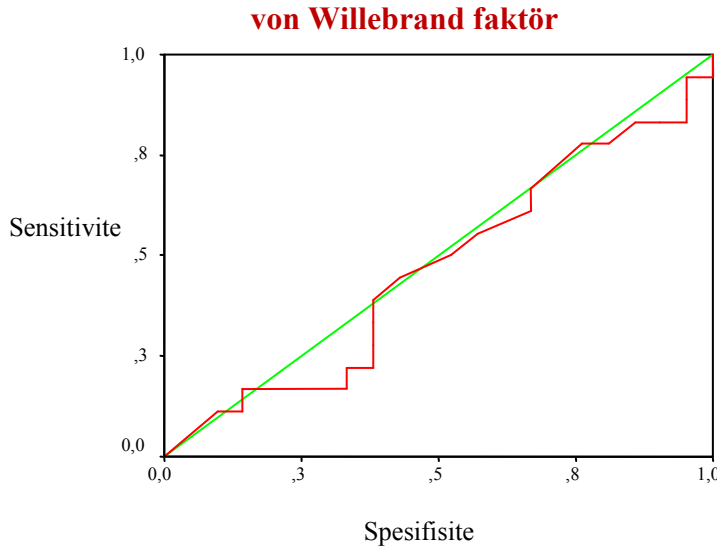
Şekil 26. Troponin değerleri için ROC eğrisi

Fonksiyonel sınıfı öngörmede serum CA 125 değerlerinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla **%65, %65, %35 ve %35** olarak hesaplandı (Şekil 27, eğri altında kalan alan: 0.504 ± 0.098 , %95 güvenlik aralığı: $0.313-0.695$, $p=0.966$).



Şekil 27. CA-125 değerleri için ROC eğrisi

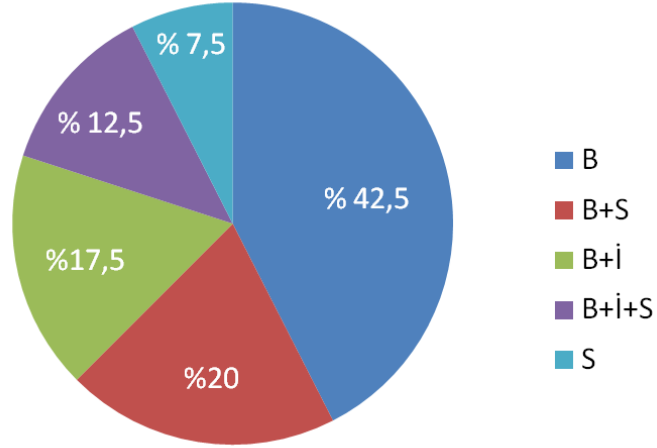
Fonksiyonel sınıfı öngörmede serum vWF değerlerinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %80, %80, %20 ve %20 olarak belirlendi (Şekil 28, eğri altında kalan alan: 0.467 ± 0.094 , %95 güvenlik aralığı: 0.282-0.652, $p=0.725$).



Şekil 28: Von Willebrand faktör değerleri için ROC eğrisi

4.3. Pulmoner Hipertansiyonlu Hastalardaki Tedavi Protokolleri

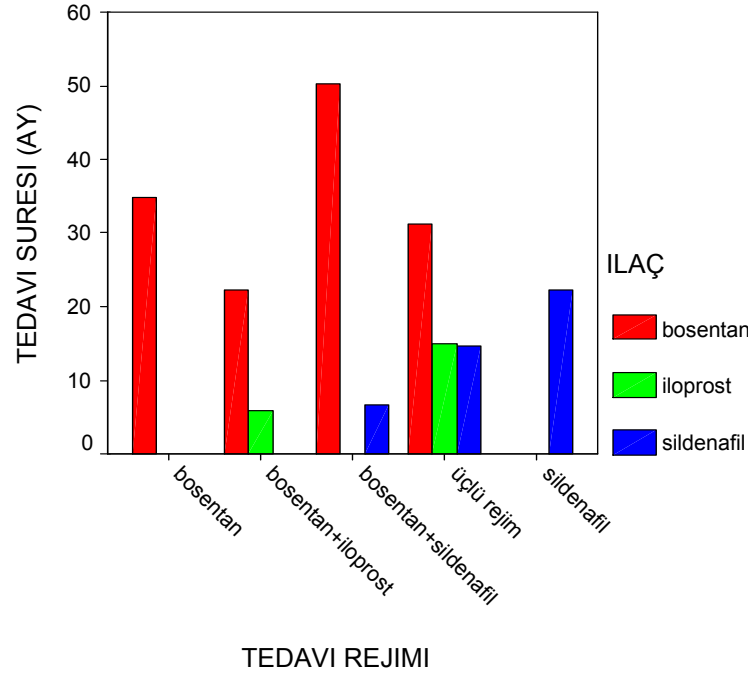
İncelenen PH hastalarının 17/40'ı (%42.5) tek başına bosentan, 3/40'ı (%7.5) tek başına sildenafil, 8/40'ı (%20.0) bosentan ve sildenafil kombinasyonu, 7/40'ı (%17.5) bosentan ve iloprost, 5/40'ı (%12.5) ise bosentan, sildenafil ve iloprost üçlü tedavisi kullanmıştır (Şekil 29).



B: Bosentan, S: Sildenafil, İ: İloprost

Şekil 29. Pulmoner hipertansiyon olgularında kullanılmış olan tedavi protokolleri (n:40)

Tek başına bosentan kullanan 17/40 PH olgusunun ortalama tedavi süresi, 34.8 ± 26.4 ay (aralık: 6.0-72.0) olarak hesaplandı. Bosentan ve sildenafil kombinasyonu uygulanan 8/40 PH olgusunun ortalama tedavi süreleri, bosentan ve sildenafil için sırasıyla 22.2 ± 20.7 ay (1.5-60.0) ve 5.9 ± 3.1 ay (1.5-12.0) olarak bulundu. Bosentan ve iloprost kombinasyonu kullanan 7/40 PH olgusunun ortalama tedavi süreleri, bosentan ve iloprost için sırasıyla 50.3 ± 18.4 ay (24.0-72.0) ve 6.6 ± 1.0 ay (6.0-8.0) olarak belirlendi. Bosentan, iloprost ve sildenafil kombinasyonu uygulanan 5/40 PH olgusunun ortalama tedavi süreleri, bosentan, iloprost ve sildenafil için sırasıyla 31.2 ± 22.3 ay (6.0-60.0), 15.0 ± 11.6 (1.0-30.0) ve 14.6 ± 9.8 ay (.0-24.0) hesaplandı. Tek başına sildenafil kullanan 3/40 PH olgusunun ortalama tedavi süresi, 22.3 ± 9.6 ay (12.0-31.0) olarak bulundu (Şekil 30).



Şekil 30. Pulmoner hipertansiyon olgularında kullanılan tedavi rejimleri ve süreleri (n:40)

Tablo 20’de, monoterapi ve kombine tedavi uygulanan PH olgularının biyobelirteç değerleri ve altı dakika yürüme testi karşılaştırılmıştır. Monoterapi alan PH olgularıyla kıyaslandığında, kombine tedavi uygulanan PH olgularının serum BNP, troponin, CA-125 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.046$, $p=0.041$, $p=0.037$ ve $p=0.044$). Yanı sıra, monoterapi uygulanan PH olgularına göre, kombine tedavi alan PH olgularının altı dakika yürüme mesafesi anlamlı olarak kısalmıştır ($p=0.044$)

Tablo 20. Monoterapi ve Kombine Tedavi Uygulanan Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Biyobelirteç Değerleri ve Altı Dakika Yürüme Testi (n:40)

Biyobelirteç ve 6DYM	Monoterapi (n=20)	Kombine Tedavi (n=20)	P
BNP (mg/L)	511.6±490.5	556.0±432.1	<u>0.046*</u>
Ürik asit (mg/dl)	5.2±2.5	5.2±2.1	0.990
C-reaktif protein (pg/ml)	4.0±3.2	3.2±2.7	0.978
Troponin (ng/ml)	0.006±0.005	0.081±0.023	<u>0.041*</u>
D-dimer (ng/ml)	133.5±111.9	135.5±104.4	0.361
CA-125 (IU/L)	22.9±17.7	84.4±43.7	<u>0.037*</u>
vWF (%)	113.7±21.0	118.5±33.2	0.966
6DYM (m)	405.0±118.8	294.7±145.8	<u>0.044*</u>

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 21’da, monoterapi ve kombine tedavi uygulanan PH olgularının fonksiyonel sınıflandırması yapılmıştır. Bu tabloya göre, kombine tedavi alan PH olgularının fonksiyonel sınıfı, monoterapi alan PH olgularının fonksiyonel sınıfına göre anlamlı olarak ileridir ($\chi^2=7.359$, p=0.025).

Tablo 21. Monoterapi ve Kombine Tedavi Uygulanan Pulmoner Hipertansiyon Olgularının Fonksiyonel Sınıflandırması (n:40)

	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4	Toplam
Monoterapi	2	10	8	0	20
Kombine tedavi	0	8	9	5	20
Toplam	2	18	17	3	40

4.4. Pulmoner Hipertansiyonlu Hastalar ve Kontrol gruplarındaki Kayma Gerilimi

Pulmoner hipertansiyon grubuna (n=40), soldan sağa şanlı DKH grubuna (n=18) ve sağlıklı kontrol grubuna (n=31) ait demografik özellikler ve laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır (Tablo 22). Soldan sağa şanlı DKH grubunu meydana getiren 18 olgunun 9'unda (%50.0) ASD, 7'sinde (%38.9) VSD ve ikisinde (%11.1) atrioventriküler kanal defekti mevcuttu. Soldan sağa şanlı DKH olgularıyla karşılaştırıldığında, PH olgularının ortalama yaşı, hemoglobin, hematokrit, damar çapı ve kayma gerilimi değerleri anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.004$, $p=0.031$, $p=0.001$ ve $p=0.001$). Soldan sağa şanlı DKH olgularına göre PH olgularının ortalama platelet sayısı anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.001$). Sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında, PH ve soldan-sağa şanlı olan olgulara ait ortalama akım hızı değeri anlamlı olarak yüksekti ($p=0.007$). Ortalama pulmoner arter çaplarının Z skorları, ortalama boy ve kilolarına göre hesaplandı [1. Grup= 2.4 ± 1.0 (+1,67, mean: 1.8 cm), 2. Grup= 1.5 ± 0.5 (+0.05 mean: 1.48 cm), 3. Grup= 1.8 ± 0.4 (-0.97 mean: 2 cm)].

Tablo 22. Pulmoner Hipertansiyon, Soldan Sağa Şanlı Doğumsal Kalp Hastalığı ve Sağlıklı Kontrol Olgularına ait Demografik Özellikler ve Laboratuvar Değerleri

	PH (1.Grup) (n=40)	Soldan sağa şanlı DKH (2.Grup) (n=18)	Sağlıklı kontrol (3. Grup) (n=30)	P
Yaş (yıl)	11.4±6.8	4.2±3.9	9.8±4.0	0.001†*
Boy (m)	1.3±0.3	1.0±0.3	1.5±0.2	0.001§*
Vücut ağırlığı (kg)	33.0±18.3	16.8±11.0	41.2±18.1	0.001§*
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	17.3±4.0	15.7±2.1	18.6±3.3	0.042§*
Hemoglobin (g/dl)	14.5±2.9	12.5±1.3	13.4±1.0	0.004†*
Hematokrit (%)	42.7±10.8	37.1±3.8	39.4±3.0	0.031†*
Ortalama korpuskuler hacim (fl)	82.4±8.0	79.9±4.3	82.5±4.5	0.334
Platelet (x10 ³ /mm ³)	225.9±104.7	361.5±79.4	278.7±56.0	0.001†*
Damar çapı (cm)	2.4±1.0	1.5±0.5	1.8±0.4	0.001†*
Akım hızı (cm/sn)	<u>1.6±0.7</u>	<u>1.6±0.5</u>	1.2±0.2	0.007‡*
Kayma gerilimi (1/sn)	<u>7.1±3.1</u>	5.0±1.2	5.3±0.6	0.001†*

*p<0.05, istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

†Pulmoner hipertansiyon ve soldan sağa şanlı DKH grupları arasında anlamlı fark bulundu.

§Sağlıklı kontrol ve soldan sağa şanlı DKH grupları arasında anlamlı fark bulundu.

‡Pulmoner hipertansiyon ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark bulundu.

Çalışma kapsamında incelenen 40 PH olgusu, anti-koagülan tedavi alıp almamalarına göre iki gruba ayrılmıştır. Buna göre, 32/40 (%80.0) PH hastasının anti-koagülan ajan kullanmadığı, 5/40 (%12.5) PH hastasının aspirin tedavisi ve 3/40 (%7.5) PH hastasının ‘warfarin’ kullandığı belirlenmiştir. Anti-koagülan ajan kullanmayan 32/40 PH olgusu ve anti-koagülan ajan kullanan 8/40 PH

olgusu, demografik özelliklerin yanı sıra başta kayma gerilimi testi sonuçları olmak üzere laboratuvar değerleri bakımından karşılaştırılmıştır (Tablo 23).

Anti-koagülan ajan kullanmayan PH olgularına göre anti-koagülan ajan kullanan PH olgularının ortalama boyu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve serum BNP değerleri anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.012$, $p=0.026$ ve $p=0.001$). Öte yandan, anti-koagülan tedavi uygulanan PH olgularının ortalama platelet sayısı anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0.033$). Anti-koagülan ajan kullanan ve kullanmayan PH olguları arasında, damar çapı, akım hızı ve kayma gerilimi bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo 23. Anti-Koagülan Tedavi Alan ve Almayan Pulmoner Hipertansiyon Olgularına ait Demografik Özellikler ve Laboratuvar Değerleri

	Tedavi alan (n=8)	Tedavi almayan (n=32)	P
Yaş (yıl)	15.6±5.3	10.4±6.9	0.051
Boy (m)	1.5±0.1	1.3±0.4	0.001*
Vücut ağırlığı (kg)	47.3±12.6	29.4±17.9	0.012*
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	20.1±4.4	16.6±3.6	0.026*
Hemoglobin (g/dl)	14.0±3.3	14.6±2.9	0.454
Hematokrit (%)	45.4±15.2	42.0±9.6	0.654
Ortalama korpuskuler hacim (fl)	81.6±7.1	82.6±8.3	0.778
Platelet (x10 ³ /mm ³)	162.4±49.7	241.8±10.9	0.033*
Beyin natriüretik peptid (pg/ml)	2953.1±3410.1	511.6±490.5	0.001*
Damar çapı (cm)	2.8±0.7	2.3±1.1	0.051
Akım hızı (cm/sn)	1.4±0.2	1.7±0.8	0.561
Kayma gerilimi (1/sn)	7.1±3.0	7.1±3.2	0.728

* $p<0.05$, istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

Çalışma kapsamında incelenen 40 PH olgusu uygulanmış olan tedavi protokolüne göre iki gruba ayrılmıştır. Monoterapi uygulanan 20/40 PH olgusu ile kombinasyon tedavisi uygulanan 20/40 PH olgusu, demografik özelliklerin yanı sıra başta kayma gerilimi testi sonuçları olmak üzere laboratuvar değerleri bakımından karşılaştırılmıştır (Tablo 24).

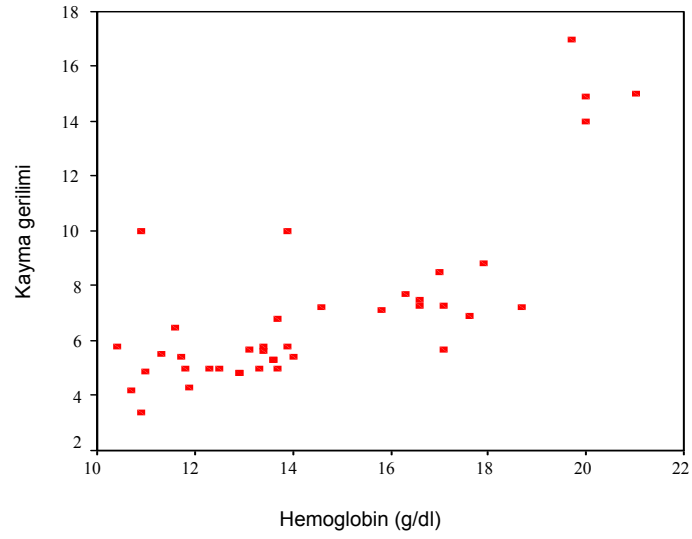
Tablo 24. Monoterapi ve Kombine Tedavi Uygulanan Pulmoner Hipertansiyon Olgularına ait Demografik Özellikler ve Laboratuvar Değerleri

	Monoterapi (n=20)	Kombine Tedavi (n=20)	P
Yaş (yıl)	11.1±6.5	11.8±7.3	0.820
Boy (m)	1.3±0.3	1.3±0.4	0.897
Vücut ağırlığı (kg)	31.5±16.9	34.5±19.9	0.611
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	17.3±4.0	17.4±4.1	0.916
Hemoglobin (g/dl)	14.7±3.2	14.2±2.8	0.718
Hematokrit (%)	43.2±10.3	42.2±11.5	0.678
Ortalama korpuskuler hacim (fl)	83.5±5.3	81.3±10.1	0.512
Platelet (x10 ³ /mm ³)	248.6±119.1	203.3±84.9	0.289
Damar çapı (cm)	2.6±1.3	2.2±0.6	0.698
Akım hızı (cm/sn)	1.7±0.9	1.5±0.6	0.561
Kayma gerilimi (1/sn)	7.4±3.8	6.7±2.4	0.728

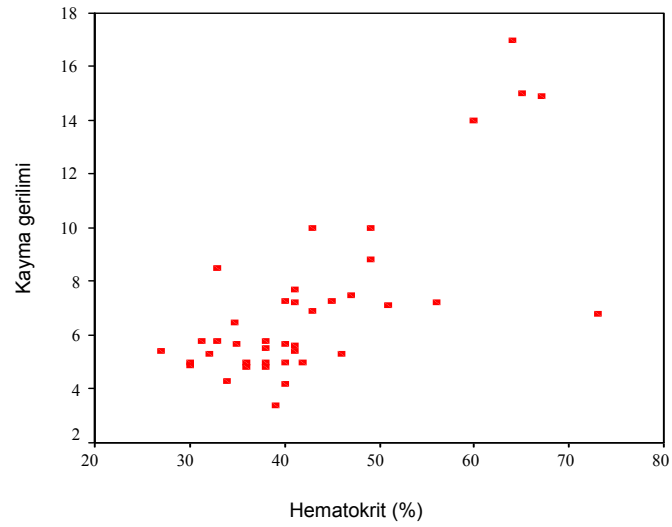
*p<0.05, istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

Monoterapi ve kombinasyon tedavisi uygulanan pediatrik PH olguları arasında, demografik özelliklerin ve laboratuvar değerlerinin yanı sıra damar çapı, akım hızı ve kayma gerilimi bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

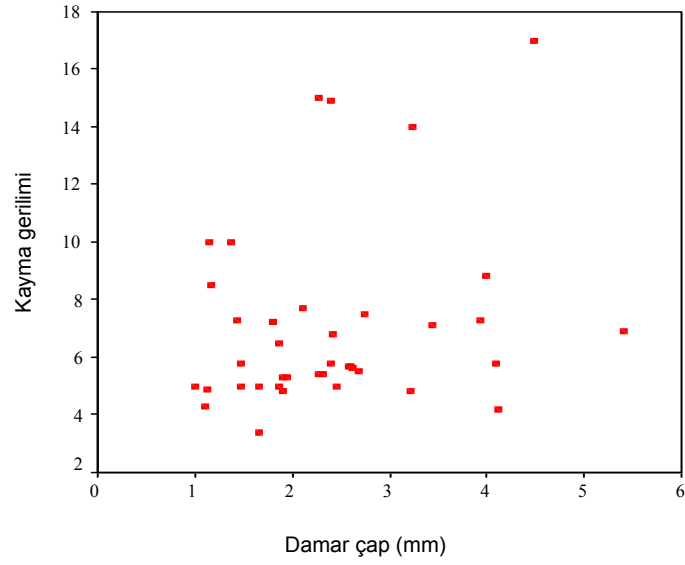
Kayma gerilimini ile hemoglobin, hematokrit ve damarda ki akım hızı ve çapının korelasyonlarında; Şekil 31’te ve Şekil 32’da gösterildiği üzere, kayma gerilimi ile hemoglobin ve hematokrit arasında pozitif ve anlamlı korelasyonlar belirlenmiştir (sırasıyla $r=0.757$, $p=0.001$ ve $r=0.731$, $p=0.001$).



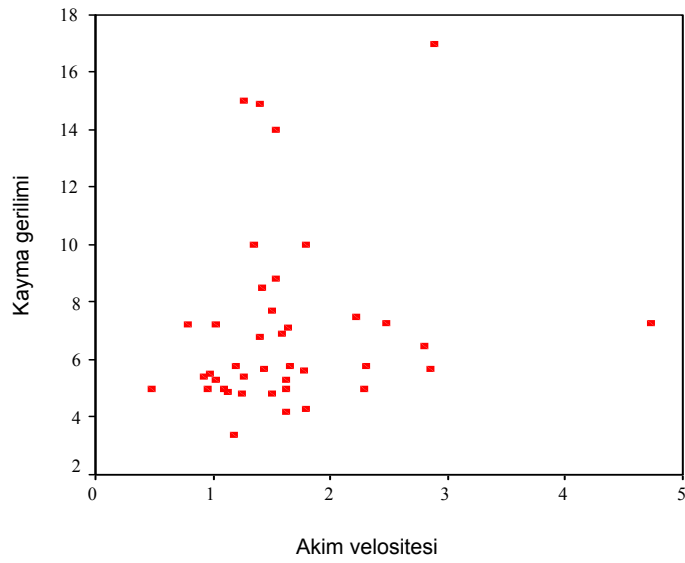
Şekil 31. Pulmoner hipertansiyon olgularında kayma gerilimi ile hemoglobin değerlerinin pozitif korelasyonu



Şekil 32. Pulmoner hipertansiyon olgularında kayma gerilimi ile hematokrit değerlerinin pozitif korelasyonu



Şekil 33. Pulmoner hipertansiyon olgularında kayma gerilimi ile damar çapı pozitif korelasyonu



Şekil 34. Pulmoner hipertansiyon olgularında kayma gerilimi ile akım velositesi pozitif korelasyonu

Şekil 33’de ve Şekil 34’de gösterildiğı üzere kayma gerilimi ile damar çapı ve kan akım hızı arasında pozitif ve anlamlı korelasyonlar mevcuttur (sırasıyla $r=0.731$, $p=0.001$ ve $r=0.259$, $p=0.001$).

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında tanı konulan PH olgularının tanısında, izleminde ve tedavisinde, erişkin PH hastaları için benimsenen önerilere, kriterlere ve kurallara uyulmaktadır. Bu durum, pediatrik PH olgularıyla ilgili çalışmaların yeterli olmamasından, günümüze dek yayımlanmış ilgili çalışmalarda incelenen olgu sayısının nispeten az oluşundan, karşılaştırmalı çalışmaların yapılamamış olmasından ve ayrıca tedavi sonrası uzun süreli klinik izlem ile ilgili yeterli bilginin bulunmamasından kaynaklanmaktadır.

Sunulan tez çalışmasının yürütüldüğü, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı Tez çalışmasının ilk aşamasında, Ocak 2002 ve Ocak 2011 tarihleri arasında, kateter anjiyografi ve hemodinamik çalışma sonucu ortalama pulmoner arter basıncı ≥ 25 mmHg olarak ölçülen ve PH tanısı konulan ve/veya PH nedeniyle takip edilen 40 pediatrik olgunun retrospektif olarak etyolojileri, tanı ve takip sırasındaki hemodinamik bulguları ve görüntüleme yöntemleri, PH'ye yönelik uygulanan tedavi yöntemleri ve tedavi yanıtlarını gösteren parametreler belirlenmiştir.

Çocukluk çağı PH hastaları konusunda tanıda, takipte ve tedavide bilinmeyenlerin fazla oluşu; birçok merkezin kendi deneyimleriyle hareket etmesine ve genellikle erişkin PH'deki yöntemlerin çocuk olgulara uyarlanarak kullanılmasına sebep olmuştur. Sağ kalım süresi kısa olan bu hastalıkta yeni tedavilerin ortaya çıkmasıyla birçok merkez bu tedavileri uyguladığı olguları ve sonuçlarını yayınlamaya başlamıştır (143,144).

Bu tez çalışmasında incelenen hastaların ortalama tanı yaşı 4.7 ± 4.0 yıl olarak bulunmuştur. Ortalama 34.5 ± 24.0 ay (aralık: 6-72) olarak hesaplanan izlem süresi, çocukluk çağı PH hastaları ile ilgili literatürde yayımlanmış olan izlem sürelerinden daha uzundur. Nadiren görülen bu hastalık ile ilgili uzun süreli deneyim sunulan tez çalışmasının ayırt edici özelliklerinden biridir. Çalışma kapsamına alınan olguların etyolojisi incelendiğinde büyük çoğunluğunda doğumsal kalp hastalığına bağlı PAH (%77,5) olduğu saptandı. Bunu sırasıyla idiyopatik PH (%10), pulmoner venöz PH (%7,5) ve tromboembolik PH'nin (%1) izlediği görüldü (Tablo 9). Literatürde, doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PH'nin %50 ve idiyopatik PH'nin %40 sıklıkta izlendiği bildirilmektedir (2,17). Doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PH olguları sayıca daha fazla olmasına rağmen ve küçük VSD bulunan üç olgunun erken dönemde (<2.5 yaş) PH geliştirmesi dolayısıyla bu olguların etiyolojisinde idiyopatik komponentin olduğunu düşünülmüştür. Doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PH grubu içerisinde ele alınan bu olgular idiyopatik gruba dahil edildiğinde literatür ile benzer bir etyoloji dağılımı elde edilmiştir.

Olguların ilk başvuru semptomlarından en sık görülenler, morarma (%27,5) ve çabuk yorulma (%22,5) olarak saptanmıştır. Olguların %10'unda ise yakınma saptanmadığı ve fizik muayene sırasında üfürüm duyulması ile tanı konulduğu belirlendi. Yaşa bağlı olarak, PH, küçük çocuklarda irritabilite, gelişme geriliği, respiratuar semptomlar ve düşük kardiyak outputa bağlı taşikardi ile kendini gösterirken, büyük çocuklarda egzersiz intoleransı ve senkop ile kendini gösterir (59). Benzer hasta gruplarında yapılan bir çalışmada tanı

esnasında saptanan en sık semptomun dispne (%38) ve çabuk yorulma (%33) olduğu görülmüştür (143).

Tez çalışmasında incelenen olguları etkileyen genetik bozukluklarve iskelet sistemi anomaliler incelendiğinde; beş olguda Down sendromu ve yedi hastada skolyoz olduğu görüldü. Down sendromu hastalarının yaklaşık yarısında doğumsal kalp anomalisi bulunduğu bilinmekle beraber, bu hastalarda pulmoner hipertansiyonun sık görüldüğüne dair çalışmalar da mevcuttur. Down sendromlu hastalarda PH'nin etyolojisi multifaktöryel olmakla beraber sıklıkla eşlik eden doğumsal kalp hastalıklarının, solunum sistemi hastalıklarının ve genetik etkenlerin ön planda olduğu bildirilmektedir (145). Yakın zamanlarda yapılan ve PH epidemiyolojisini araştıran bir çalışmada Down sendromlu PH hasta sıklığı, tıpkı bu çalışmada olduğu gibi %12 olarak bildirilmiş ve bunların sıklıkla KKH ile birliktelik gösterdiği belirtilmiştir (144). Çalışmamızda Down sendromlu olgular dışında iki olguda mental-motor retardasyon ve bir hastada da Goldenhar sendromu saptanmıştır.

Çalışma kapsamında değerlendirilen 40 olgunun 35'inde (%87,5), son klinik kontrol sırasında puberte süreci normal olarak değerlendirilirken beşinde (%12,5) puberte sürecinin geciktiği belirlenmiştir (Tablo 12). Günümüzde gelişen yeni tedavi modelleri sayesinde artık kronik bir hastalık süreci halini alan ve vücutta birçok sistemin etkilendiği PH'li çocuklarda, ergenlik gelişiminin de dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Puberte süreci gecikmiş olguların etyolojiye yönelik diğer testlerinde belirgin bir patoloji saptanmamakla beraber pediatrik endokrinoloji bölümünün takibine girmiştir. Literatürde ocukluk ağındaki PH'li

hastalara ait yapılmış bir çalışma olmaması, bu konuda hastaların durumlarını belirten ilk çalışma olması bakımından önem arz etmektedir.

Çocukluk çağı PH'li hastalarda New York Kalp Derneği (NYHA)/Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri ile oluşturulan fonksiyonel sınıflamanın geçerliliği, yaşam kalitesi ve sağkalımla ilişkisi kanıtlanmıştır. Ayrıca hastaların takibinde ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan geçerliliği kanıtlanmış bir parametredir. Çalışma kapsamında değerlendirdiğimiz olguların; tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan fonksiyonel sınıflama sonuçlarını karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir (Tablo 13). Ancak tedavi edilmeyen PH'li hastaların sağkalım oranlarının çok düşük olması nedeniyle uygulanan tedavi sonucu klinik tablonun durağan halde kalması da tedavi başarısının bir göstergesi olarak yorumlanabilir. İncelenen olgulardan sadece üç tanesinin fonksiyonel sınıf evre 4'e gerilemesi ve bu olgulardan sadece bir tanesinin kalp nakil işlemi sonrasında kaybedilmesi, tedavi uygulanmayan vakalarda prognozu oldukça kötü olan bu hastalık için uygulanan tedavinin etkin olduğunun göstergesi olarak kabul edildi.

PH'de elektrokardiyogram (EKG) erken evrede normal ya da altta yatan kardiyak defekte ait bulgular görülebilirken, ilerleyen dönemlerde sağ aks, sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ atriyal dilatasyon bulgularının ortaya çıkabileceği nadir olarakta ventriküler aritmilerin görülebileceği bilinmektedir (68). Sunulan çalışmada izlenen olguların 35'inde (%87,5), başvuru sırasında, sağ aks ve sağ ventrikül hipertrofisi saptanırken beş olguda (%12.5) sol aks belirlendi. EKG PH'li hastaların izleminde, prognozunda ve tedaviye yanıtında katkı

sağlamamaktadır. Buna karşılık, çabuk yorulma, nefes darlığı gibi pulmoner hipertansiyonda sık görülen ancak diğer birçok hastalıkla karışabilecek bulguları olan hastalarda girişimsel olmayan, ucuz ve ulaşılabilirliği kolay bir yöntem olması nedeniyle ayırt edici test olarak kullanılması düşünülebilir.

PH'li hastaların tanı ve takibinde, girişimsel olmayan görüntüleme yöntemlerinden ekokardiyografinin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Son zamanlarda pulmoner damar yatağını ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi amacıyla; PAB (sistolik, diyastolik ve ortalama), PVR, pulmoner kapiller wedge basıncı, pulmoner kapasitans ve empedansı ölçümüne yönelik birçok indeks geliştirilmeye çalışılmıştır (147). Bilindiği üzere PH'li olgularda pulmoner arter basıncının artmasıyla beraber sağ ventrikül ve sağ atriyum boyutlarında belirgin artış izlenmekte ve bunun sonucunda sol kalp boşluklarında küçülme gözlenmektedir. İlerleyen dönemlerde sağ kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkmakta ve zamanla sol kalp fonksiyonlarını da bozmaktadır. Bu çalışmadaki olguların başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında, son kontrol esnasında ekokardiyografik olarak belirlenen sol ventrikül diyastol çapı, interventriküler septum diyastol çapı, fraksiyonel kısalma (FK), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve TAPSE'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 14). Sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmeyi sağlayan ve hastalık prognozu ile ilişkilendirilmiş bir parametre olan TAPSE ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını gösteren EF ve FK değerlerindeki pozitif artış olgulara uygulanan PH tedavisinin etkinliğini göstermektedir. Hastaların klinik izleminde ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografi, girişimsel olmayan

bir yöntem olması ve biyobelirteçler ile birlikte yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle çocuklarda tercih edilmektedir. Dolayısıyla, yakın gelecekte, zahmetli ve girişimsel bir yöntem olan kateter anjiyografinin yerini alması beklenmektedir.

Diğer bir görüntüleme yöntemi olan MRG; çocukluk çağı PH'de çok fazla deneyime sahip olunan bir uygulama değildir. Doğumsal kalp anomalilerinin varlığında, genellikle aorta ve dallarını, aynı zamanda aorta-pulmoner kollateralleri göstermede sıklıkla kullanılan bu görüntüleme yöntemi ile ilgili literatürde erişkinlere ait çalışmalar mevcuttur (80, 81). Erişkinlerde sağ ventrikül boyutlarının, hacminin, duvar kalınlığının, morfolojisini ve fonksiyonunun (atım hacmi, ejeksiyon fraksiyonu, duvar hareketleri) doğrudan değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bu yöntem ile ortalama pulmoner arter basıncın $[24 \times \text{ana pulmoner arter çapı} / \text{inen torasik aortanın orta seviyedeki çapı} + 3.7]$ bağıntısıyla hesaplanabileceği ve ana pulmoner arter/inen aorta oranının kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir (81). Tez çalışmasında değerlendirilen 40 pediatrik PH olgusunun 17'sinde (%42.5) MRG görüntüleme yapılmıştır. Ortalama ana pulmoner arter çapı: 17.9 ± 17.3 (1.7-47.0) mm iken ortalama çıkan aorta çapı: 11.0 ± 10.7 (1.2-30.0) mm olarak saptanmıştır. Erişkinlerde normal sağlıklı kişilerde ana pulmoner arter çapı 2.86 cm'den büyük olduğunda PAH tanısı için sensitivite % 69; spesifite % 100'dür (79). Ana pulmoner arter / Çıkan aorta oranının >1 olması halinde PH tanısı için duyarlılığın % 63.2, özgüllüğün % 93.1 olduğu, ana pulmoner arter/vertebra korpusu oranının >1.5 olması halinde PH tanısı için duyarlılığın %53.5, özgüllüğün % 93.1 olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (81). Çocukluk çağı PH'li hastaların tanı ve takibinde MRG'nin

kullanımı ile ilgili literatürde çok fazla deneyim yoktur. Ancak erişkinlerde yapılmış olan çalışmalar ile karşılaştırıldığında; incelenen olgulardaki ana pulmoner arter / çıkan aorta çapı'nın ortalama değerinin 1.5 ± 0.6 olması ve en düşük oranın 1.2 olması çocuk olgularda da erişkinlerde kullanılan >1 değerinin kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Erişkinlerde ana pulmoner arter çapı için verilen sınır değerin (2.86 cm) çocuklarda yaşa bağlı olarak değişen pulmoner arter çapı nedeniyle yeterli bir doğruluk payına sahip olamayacağı düşünülmüştür.

Tez çalışmasında incelen olguların başlangıç ve kontrol hemodinamik parametrelerinde (OPAB, Rp, Rp/Rs) istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görülmemiştir (Tablo 15). Bu bulgular, PH'de görülen histopatolojik bulguların belirli bir aşamadan sonra uygulanan tedavi yöntemlerine rağmen hastanın fonksiyonel sınıfında ya da 6DYT'de pozitif bir ilerleme olsa dahi değişmeceğinin göstergesi olarak düşünülmüştür. Söz konusu bulgular, benzer çalışmalardan elde edilen bulgularla uyumludur (163,164).

Çalışma kapsamında değerlendirilen PH olgularının başvuru sırasındaki SFT değerleriyle karşılaştırıldığında son klinik kontrol sırasındaki MEF %25-%75 (maksimal ekspiratuar akım) değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.014$) (Tablo 17). Erişkin PH'li hastalarda yapılan çalışmalarda; solunum fonksiyon testinde akciğer hacimlerinde ve diffüzyon kapasitesinde hafif ya da orta derecede azalmaya kadar giden değişiklikler olabileceği gösterilmiştir. Çin'de, 2009 yılında, DKH nedenli PAH, IPAHA ve bağ dokusu hastalıklarına ikincil PAH hastalarını kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak yapılan tek çalışmada, kontrol grubuna göre periferik hava yolu obstrüksiyonu IPAHA varlığında daha belirgin

olmakla beraber diğer PAH gruplarında da görülmüştür. Bunun en iyi belirteci olarak, vital akım kapasitesinin %50'sindeyken MEF %50'de düşüş olarak saptanmıştır (72). Büyük çoğunluğunu doğumsal kalp hastalığına bağlı PH olgularının oluşturduğu çalışma grubunda MEF %25-%75 (maksimal ekspiratuar akım) değerinde anlamlı düşüş saptanması periferik hava obstruksiyonunu göstermekte ve Çin'de yapılan çalışmaya benzemektedir. Ancak FEV1 ve FEV1/FVC'de anlamlı bir düşüş olmaması, IPAH olgularında oral bosentan kullanımı sonrasında FVC ve FEV1'in 6 dakika yürüme testi ve fonksiyonel sınıfla korele olarak düzeldiğini gösteren bir başka çalışmanın sonuçları göz önüne alınınca, olguların uygulanan tedaviden kısmen fayda gördüğü sonucu çıkarılabilir (73).

PH'li hastalarında klinik izlem sırasında sıklıkla kullanılan fonksiyonel sınıf, 6DYT, ekokardiyografi bulguları ve BNP gibi laboratuvar bulgularının yanı sıra hastaların tedaviye yanıtlarını ve prognozları ön görmede daha çok erişkin hastalarda denenmiş bazı biyobelirteçler bulunmaktadır (4-11). Çocukluk çağı PH'de bu biyobelirteçlerin ya tek başına fonksiyonel sınıflama ve BNP ile korelasyonu araştırılmış ya da sadece erişkinlerdeki deneyim göz önüne alınmıştır. Tez çalışmasında ürik asit, CA 125, Vwf, CRP, D-dimer ve Troponin gibi klinik deneyimin az olduğu biyobelirteçler ile olguların BNP, 6DYT ve fonksiyonel sınıf düzeyleri ile olan ilişkilerini aynı anda gözlemlenmesi amaçlanmıştır. BNP ile 6DYT mesafesi ile arasında negatif bir ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmakla beraber; İPH, kronik akciğer hastalığı ve pulmoner emboli olgularında prognostik önem taşıdığı bilinmektedir (102-104).

Sunulan çalışmada, BNP'nin fonksiyonel sınıf ile pozitif, 6DYT ile negatif bir korelasyon gösterdiği görülmüştür. Ayrıca fonksiyonel sınıfı öngörmeye serum BNP değerlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü %75 olarak saptanmıştır.

BNP ile ürik asit, D-dimer, Ca 125 ve vWF ile pozitif ve anlamlı bir ilişkinin olduğu, ancak troponin T ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır. Olguların son fonksiyonel sınıflandırması ile biyobelirteç değerleri ve altı dakika yürüme testi sonuçları karşılaştırıldığında; fonksiyonel sınıf ilerledikçe *serum BNP, troponin ve CA-125* düzeylerinin anlamlı olarak yükselmekte olduğu, buna karşılık fonksiyonel sınıf ilerledikçe 6DYT anlamlı olarak kısaldığını görüldü.

Troponin T ile ilgili PH'li erişkin hastalarda yapılmış olan tek çalışmada; bu biyobelirtecine daha çok fonksiyonel sınıf 3 ve 4 olan olgularda saptanabildiği, prognoz ile ilişkisinin olduğu ve tedavi ile normal düzeylerine indiği gösterilmiştir (7, 120). Bu tez çalışmasında, troponin T'nin diğer belirteçler ile anlamlı korelasyonunun olmaması ama fonksiyonel sınıf ile anlamlı pozitif ilişkisinin olmasının fonksiyonel sınıf 4 hasta sayısının oldukça az olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Fonksiyonel sınıfı öngörmeye serum troponin değerlerinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri *sırasıyla %90, %90, %10 ve %10* olarak belirlendi. Bu bulgu, troponin T'nin ileri dönem fonksiyonel sınıfı olan PH'li hastalarda prognoz ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

CA 125 ile ilgili olarak sadece erişkinlerde yapılmış olan çalışmalarda, bu biyobelirtecine sağ kalp yetmezliği sonucu yükseldiği ve tedavi ile gerilediği

gösterilmiştir (10,131). Çalışmada değerlendirilen olgularda; CA 125 dğerlerini, PH'de etkinliği bilinen testler olan BNP ve fonksiyonel sınıf ile pozitif, 6DYT ile negatif olarak korele olduğu gösterilmiştir. Daha önce erişkinlerde akciğer hastalıklarına bağlı sağ kalp yetmezliği hastalarında kullanılan ancak çocuk hastalarda kullanılmamış olan bu test, yakın gelecekte, PH'li pediatrik hastalarda biyobelirteç olarak kullanılabilir.

D-dimer değerleri, sabitlenmiş fibrin ve dolayısıyla mikrovasküler tromboz varlığını yansıtmaktadır. PH'li hastaların patogenezinde rol alan mikrovasküler trombozun D-dimer ile takip edilebileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda; sağlıklı kontrol olgularına göre PH hastalarındaki serum D-dimer düzeylerinin daha yüksek olduğu, aynı zamanda 6DYT, fonksiyonel sınıflama ve pulmoner arter sistolik basıncıyla korelasyonunun olduğu gösterilmiştir (8,130). Çalışma kapsamındaki olgularda D-dimer ile sadece BNP arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. Bu biyobelirtecin fonksiyonel sınıfı öngörmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü ise %85 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak fonksiyonel sınıf ve 6DYT ile bir ilişkisi saptanmayan bu biyobelirtecin ileri dönem PH'li hastalarda prognostik öneme sahip olduğu ancak PH'li hasta takibinde rutinde kullanılacak bir biyobelirteç olmadığı düşünülmüştür.

Ürik asit çocukluk çağı PH'li hastalarda da çalışılmış olup yüksek ürat seviyelerinin hastalığın şiddeti ve mortalite oranı ile korele olduğu gösterilmiştir (6, 132). Çalışmamızdaki BNP ile olan korelasyonu da bunu göstermektedir. Ayrıca %80 duyarlılığı ve özgüllüğü ile ileri dönem PH hastaları için prognostik önem taşımaktadır.

CRP birçok inflamatuvar süreçte yükselebilen bir biyobelirteç olması nedeniyle PH'li hastalarda meydana gelen inflamasyon sürecine işaret edebilir. Quarc ve meslektaşları, kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında PH hastalarındaki serum *CRP* seviyelerinin daha yüksek olduğunu belirlemiştir (124). Bundan başka, ilk kez, serum *CRP* seviyelerinin PH olgularındaki prognoza ve mortaliteye işaret eden bağımsız bir gösterge olduğu bildirilmiştir. Bir başka ifadeyle, serum *CRP* seviyelerinin, sağ kalım süresini yansıtan değişkenler olarak kabul edilen ortalama sağ atrium basıncı, NYHA işlevsel sınıflandırması, altı dakikalık yürüme mesafesi, tedavi yanıtı ve toplam sağ kalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (125). Yakın tarihli bir çalışmaya göre, yüksek *CRP* düzeylerinin Gaucher hastalığı olgularındaki pulmoner hipertansiyonu öngörmek için kullanılabileceği öne sürülmüştür (104). Sunulan çalışmada, *CRP*'nin diğer biyobelirteçler ile ya da 6DYT ve fonksiyonel sınıflama ile ilişkisi gösterilememiş olmasına rağmen ROC analizi ile yapılan istatistik sonucunda *CRP*'nin ileri dönem PH olguları için duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 24).

Plazma vWF düzeylerinin akut inflamatuvar durumlarda ve farklı enfeksiyonlarda arttığı bilinmektedir. (126). Aynı zamanda hipoksi durumunda endotel içindeki *vWF* yapımı ve salınımını arttığı için *vWF* moleküllerinin PH patogenezinde rolü olduğu düşünülebilir. Doğumsal kalp hastalığına bağlı PH varlığında, dolaşımdaki *vWF* niceliği ve niteliğinde değişiklikler meydana gelmektedir (127). Lopes ve meslektaşları, plazma *vWF* düzeylerinin 90 veya 95 persentilin üzerine çıktığı olgularda prognozun kötüleştiğini bildirmiştir (128). Bu nedenle *wvF* değerlerinin, doğumsal hastalığa bağlı PH olgularındaki prognozu

öngörmek amacıyla kullanılabileceği öne sürülmüştür. Sadece on hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise vWF, şiddetli PH olgularında yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmaya göre; vWF değerleri, prostasiklin tedavisi sonrası meydana gelen hemodinamik iyileşmeye koşut seyretmekte ve kısa vadeli prognoza işaret etmektedir. Bu tez çalışmasında ise fonksiyonel sınıf ile ilişkisi gösterilemeyen vWF değerlerinin BNP ile pozitif korelasyonunun olduğu ayrıca serum vWF değerlerinin fonksiyonel sınıfı öngörmedeki duyarlılığı ve özgüllüğünün % 80 olduğu gösterilmiştir.

Çalışma kapsamında incelenen PH'li olgular kombine terapi ve monoterapi alan iki grup olarak ayrıldığında; kombine tedavi uygulanan PH olgularının serum BNP, troponin, CA-125 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 20). Bununla birlikte, monoterapi uygulanan PH olgularına göre, kombine tedavi alan PH olgularının 6DYT'nin anlamlı olarak kısalmış olduğu görülmüştür. Yine kombine tedavi alan PH olgularının fonksiyonel sınıfı, monoterapi alan PH olgularının fonksiyonel sınıfına göre anlamlı olarak ileri olduğu saptanmıştır. Kombine tedavi alan olguların ileri evre PH'li hasta olması ve bu olgularda BNP, 6DYT ve Fonksiyonel sınıf gibi parametreler ile korelasyon gösteren CA125 ve troponin T ileride prognostik faktör olarak kullanılabilir.

Genel olarak bakıldığında, CA 125, ürik asit ve BNP, PH'li çocuk olgularının tanı, izlem ve prognoz değerlendirmelerinde fonksiyonel sınıf, 6DYT ve ekokardiyografi ile beraber yüksek özgüllük ve duyarlılıkla kullanılabilir. Troponin T, Vwf, CRP ve D-dimer ise ileri dönem PH'li olguların prognostik değerlendirmesinde işe yarar gözükmektedir.

Çalışma kapsamındaki PH grubu (n=40/ 1. grup) ile soldan sağa şantlı DKH grubu (n=18/ 2. grup) ve sağlıklı kontrol grubunu (n=31/ 3. grup) kayma gerilimi testi açısından karşılaştırıldığında (Tablo 22), PH'li grubun kayma gerilimleri diğer iki gruba göre yüksek olarak bulunurken, diğer 2 grubun kayma gerilimleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (sırasıyla; 7.1 ± 3.1 , 5.0 ± 1.2 , 5.3 ± 0.6 dynes/cm²). Kayma gerilimindeki istatistiksel fark, PH hastalarındaki artmış viskozite ve pulmoner arter akım hızına bağlandı. İlk gruptaki hastalarda, pulmoner arter çapındaki genişleme ile kayma gerilimini kompanse etmeye çalıştığı ancak bu hastalarda yükselen hematokrit değerinin viskoziteyi artırarak kayma gerilimini artırdığı düşünüldü. İkinci gruba kıyaslandığında ilk gruptaki hastaların ortalama hematokrit değerinin anlamlı olarak yüksek bulunması, bu varsayımı desteklemektedir. İkinci grupta ise artan pulmoner arter akım hızı ile kayma geriliminin artması beklenirken henüz pulmoner hipertansiyonun histopatolojik ve fizyolojik etkileri görülmediği için pulmoner arter damarlarının elastikiyetini kaybetmediği için artan kan volümüne genişleyerek yanıt verdiği ve böylece kayma geriliminin 3.grup ile benzer olduğu düşünülmüştür. Kayma geriliminin PH patolojisinde önemli bir rolü olduğu bilinmesine rağmen, bu konuda literatürde yer alan bir çalışma heniz yayımlanmamıştır. Daha çok koroner arter hastalığı olan erişkinlerde aterom plak sonrası oluşan kayma gerilimi artışının zaten bulunan patolojiyi daha da kötüleştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışma bulgularının da gösterdiği gibi soldan sağa şantlı hastalarda artan akımın oluşturacağı kayma gerilimindeki artışı pulmoner arter çapındaki genişleme ile karşılayan fizyolojik yanıt

sonrasında, endotel tabakasından salınan medyatörlere bağılı olarak zamanla pulmoner hipertansiyon bulguları ortaya çıkmaktadır ve bu bulgular geri dönüşümü olmayan bir evreye girmektedir. Buradan yola çıkarak, PH'li hastalarda uygulanan tedavilerin kayma gerilimi üzerine olan etkisini göstermek de tez çalışmasının başka bir amacı olarak kaydedilebilir. Pulmoner hipertansiyonda endotelial disfonksiyona bağılı olarak intravasküler mikrotrombüslerin artmış olması ve yüksek hematokrit değerleri olan olgularda sekonder komplikasyonları engellemek amaçlı antikoagülan kullanımı, üzerinde tam bir fikir birliği olmasa da, çocukluk çağı PH varlığında uygulanmaktadır. Antikoagülan kullanımının kayma gerilimi üzerine olan etkisini gözlemlemek için PH'li hastalardan antikoagülan kullanmakta olanlar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında; kayma gerilimi, damar çapı ve akım hızı bakımından anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (Tablo 23). Antikoagülan kullanımının PH'li hastalarda kayma gerilimine etki etmediğini gösteren ilk çalışma olması önemli olmakla beraber, antikoagülan kullanan olguların ileri evre fonksiyonel sınıfta olmaları ve tedavi öncesi kayma gerilim düzeylerinin bilinmemesi nedeniyle olası bir pozitif etkinin gözden kaçmasına neden olabileceği aşikârdır.

Yine PH'li hastalarda oluşan histopatolojik lezyonların ilerlemesini engellemek, fonksiyonel sınıflarını iyileştirmek amacıyla kullanılan tedavilerin (bosentan, sildenafil, iloprost) pulmoner arterde vazodilatasyona katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu tedaviler genellikle monoterapi ya da kombine tedavi şeklinde uygulanmaktadır. PH'li hasta grubunda; monoterapi uygulanan 20 PH'li olgu ve kombinasyon tedavisi uygulanan 20 PH'li olgu arasında

karşılaştırma yaptığımızda damar çapı, akım hızı ve kayma gerilimi bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 24). Ancak istatistiksel olarak önem arz eden bir fark olmamasına rağmen kombine tedavi alan olguların ileri evre PH olguları olduğu düşünülürse ve ortalama kayma gerilim düzeylerinin daha yüksek olması beklenirken düşük saptanması olguların kombine tedaviden fayda sağlamış oldukları düşüncesi oluşturmaktadır. Çocukluk çağı pulmoner hipertansiyonlu hastaların tedavisinde monoterapi ve kombine tedavi başlanması konusunda çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen belirgin bir uzlaşmaya varılamamıştır. Bu çalışmadan yola çıkarak bu tür hastaların kayma gerilim düzeyinin saptanması ve düzeyin derecesine göre tekli ya da kombine tedavi başlanması öngörülebilir.

Son olarak PH'li olgulara ait laboratuvar değerlerinin kayma gerilimi ile korelasyonlarına baktığımızda hemoglobin, hematokrit ve ortalama korpusküler hacim ile pozitif, platelet sayısı ile negatif anlamlı bir korelasyon kaydedilmiştir. Hemoglobin, hematokrit ve ortalama korpusküler hacim ile pozitif korelasyon artmış viskozite ile ilişkilendirilebilir. Ancak platelet sayısı ile ilişkisinin ters olması hastaların almakta olduğu tedavilere ve intravasküler mikrotrombüslere bağlı trombosit sayılarının düştüğü ancak akım hızı ve viskozitenin yüksek olmasından dolayı kayma geriliminin ters ilişkide olabileceği kanısına varılmıştır.

Kayma gerilimi PH'li hastalarda hem patolojinin gelişmesinde hem de gelişen patolojinin ilerlemesinde ve komplikasyonların oluşumunda rolü olan bir durumdur. Kayma gerilimini etkileyen mekanizmalar ayrıntılı olarak araştırıldığında, pulmoner arter çapı ve akım hızını PH'li hastalarda hızlı bir şekilde değiştirme olanağının bulunmadığı fark edilecektir. Geriye kalan tek

mekanizma ise viskositedir. Kan, plazma ve hücrelerden meydana gelen karmaşık yapıda bir sıvıdır. Dolayısıyla, kan viskozitesi hem plazmanın hem hücrelerin özelliklerinden etkilenir. Günümüzde kan viskozitesini etkileyen dört ayrı parametre olduğu kabul edilmekte ve kan viskozitesi bu parametreler aracılığı ile değerlendirilmektedir. Bu parametreler, hematokrit, eritrosit deformabilitesi, eritrosit agregasyonu ve plazma viskozitesi olarak sıralanabilir. *Hematokrit*, kırmızı kürelerin kanın toplam hacminin yüzde kaçını oluşturduğunun ifadesidir. Hematokrit düzeyinin artması kan viskozitesinin artmasına, yani akışkanlığının azalmasına neden olur çünkü hücrelerin varlığı kanın iç sürtünmesini artırır. Bu nedenle hematokrit düzeyinin normalin üzerine çıktığı durumlarda flebotomi ile uygun hematokrit düzeyine ulaşılması önerilmektedir (149). *Eritrosit deformabilitesi* eritrositlerin şekil değiştirme özelliğidir. Eritrositlerin deformabilitesini etkileyen üç parametre olarak zar iskeletinin esnekliği, hücre içi viskozite ve yüzey/hacim oranı belirlenmiştir. Zar iskeletindeki düzensizliğe bağlı olarak, eritrositlerin normal bi-konkav disk şeklinin bozulmasına yol açan eliptositoz, sferositoz gibi doğumsal bozukluklar eritrosit deformabilitesini azaltır. Bir metilksantin derivesi olan pentoksifilin ve omega 3 yağ asitlerinin eritrosit deformabilitesi üzerine pozitif etkisi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. *Eritrosit agregasyonu* eritrositlerin, yüksek molekül ağırlıklı makromoleküllerin aracılığı ile geniş yüzeylerinden birbirlerine bağlanmalarına ve bozuk para desteleri gibi üst üste dizilmelerine “agregasyon” ya da “rulo oluşumu” denir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda magnetik alan tedavisi ile eritrosit agregasyonu düzenlenerek viskozitenin azaltılabileceği bu sayede kayma gerilimi üzerine etki edilebileceği

gösterilmiştir, ancak hala deney aşamasındadır (150). *Plazmanın viskozitesi*, plazmanın ana maddesi olan suyun ve onun içinde erimiş olan makromoleküllerin özelliklerine bağlıdır. Fibrinojen plazma proteinlerinin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır, ancak plazma viskozitesini tüm diğer proteinlerden daha fazla etkilemektedir. Plazma proteinlerinin ağırlık olarak %60'ını oluşturan albumin, plazma viskozitesinin %36'sından sorumludur. Etkisinin miktarına kıyasla düşük kalmasının nedeni molekül ağırlığının düşük, şeklinin ise daha simetrik olmasıdır. Albumine kıyasla globulinlerin etkisi daha büyüktür: Özellikle alfa2-makroglobulin, LDL, VLDL ve immünglobulinler plazma viskozitesini artırır (149). Bu bulgu, PH'li hastaların diyetlerine dikkat etmesi ve aşırı yağlı yiyeceklerden kaçınması gerektiğini göstermektedir. Plazma proteinlerinin ağırlık olarak yaklaşık %4'ünü oluşturan fibrinojen ise viskozitenin %22'sinden sorumludur. Etkisinin miktarına kıyasla büyük kalmasının nedeni molekül ağırlığının büyük, şeklinin ise asimetrik olmasıdır. Fibrinojenin ve immünglobulinlerin (özellikle IgM türü makroglobulinlerin) plazma yoğunluklarının arttığı hastalıklarda, plazma viskozitesi suyun viskozitesinin 5-10 hatta 30 katına kadar çıkabilir. Bu nedenle PH'li hastalarda enfeksiyona karşı koruyucu tedavilerin yapılması, hastalık esnasında ise hızla tedavilerinin gerçekleştirilmesi ve dehidrasyonlarının önlenmesi gerekmektedir. Ayrıca plazma proteinlerinin yalnızca plazma viskozitesini artırarak değil, eritrosit agregasyonunu da hızlandırarak kan viskozitesini artırdığı bilinmektedir (150).

6. SONUÇLAR

1. Tez çalışmasında incelenen 40 PH hastasının başvuru sırasındaki yaşı, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile karşılaştırıldığında, son klinik kontrol esnasındaki yaş, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.010$). İncelenen 40 olgunun 35'inde (%87.5), son klinik kontrol sırasında puberte süreci normal olarak değerlendirilirken beşinde (%12.5) puberte süreci gecikmiştir.
2. Tez çalışmasında incelenen 40 PH olgusunun başvuru ve son klinik kontrol sırasındaki fonksiyonel sınıflandırmaları arasında istatistiksel olarak anlam arz eden bir fark saptanmamıştır ($\chi^2=4.296$, $p=0.231$).
3. Tez çalışmasında incelenen 40 PH hastasının 37'sinde (%92.5), başvuru sırasında, telekardiyografide saptanan kardiyotorasik oran > 0.5 iken üç olguda (%7.5) kardiyotorasik oran ≤ 0.5 idi.
4. Tez çalışmasında incelenen 40 PH hastasının 35'inde (%87.5), başvuru sırasında, elektrokardiyografide sağ aks ve sağ ventrikül hipertrofisi saptanırken beş olguda (%12.5) sol aks belirlendi. Bu olguların üçünde AVKD, birinde dilate kardiyomyopati ve birinde büyük damar transpozisyonu mevcuttu.
5. Tez çalışmasında incelenen 40 PH olgusuna ait başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında, son kontrol esnasında ekokardiyografik olarak belirlenen sol ventrikül diyastol çapı, interventriküler diyastol çapı, fraksiyonel kısalma, ejeksiyon

fraksiyonu, aortik annulus çapı ve TAPSE anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla $p=0.029$, $p=0.014$, $p=0.004$, $p=0.041$, $p=0.005$ ve $p=0.003$). Buna karşılık, son klinik kontrol sırasındaki mitral kapak geç diyastolik akım değeri, başlangıç değerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.031$).

6. Tez çalışmasında incelenen 40 PH hastasının beşinde (%12.5), ekokardiografik olarak non-compaction saptandı. Non-compaction belirlenen beş olgunun ikisinde dilate kardiyomyopatiye bağlı PH, birinde idiyopatik PH, birinde ASD ve sağ pulmoner atrezi nedenli PH ve birinde rezidü VSD nedenli olan ve fonksiyonel sınıfı 4 olan PH mevcuttu.
7. Tez çalışmasında incelenen 40 PH olgusunun tamamına klinik izlemin başlangıcında ve 27'sine (%67.5) ise klinik izlem sırasında kateter anjiyografi uygulanmıştır. İlk ve son kateter anjiyografide kaydedilen hemodinamik parametreler arasında istatistiksel olarak önem arz eden bir farklılık bulunamamıştır.
8. Tez çalışmasında incelenen 40 PH olgusunun 17'sine (%42.5) SFT uygulanırken 27'sinde (%67.5) altı dakika yürüme testi gerçekleştirilmiştir. Bu olguların başvuru sırasındaki SFT değerleriyle karşılaştırıldığında son klinik kontrol sırasındaki MEF %25-%75 değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.014$). Öte yandan, başvuru sırasındaki altı dakika yürüme mesafesine göre klinik izlemin

sonundaki altı dakika yürüme mesafesi anlamlı olarak uzamıştır (p=0.001).

9. Tez çalışmasında incelenen 40 PH olgusunda fonksiyonel sınıf ilerledikçe serum BNP, troponin ve CA-125 düzeyleri anlamlı olarak yükselmektedir (sırasıyla p=0.001, p=0.003 ve p=0.005). Buna karşılık, fonksiyonel sınıf ilerledikçe altı dakika yürüme mesafesi anlamlı olarak kısalmaktadır (p=0.001).
10. Tez çalışmasında incelenen 40 PH hastası için son klinik kontrol sırasında PH kaydedilen altı dakika yürüme mesafesiyle BNP, CA-125 ve vWF değerleri arasında negatif ve anlamlı korelasyon mevcuttur (sırasıyla r=-0.488, p=0.008; r=-0.452, p=0.016 ve r=-0.439, p=0.019). Serum BNP düzeyleriyle ürik asit, CA-25 ve vWF değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla r=0.360, p=0.024; r=0.593, p=0.001 ve r=0.399, p=0.012). Serum ürik asit düzeyleriyle D-dimer ve vWF değerleri arasında da pozitif ve anlamlı korelasyon belirlenmiştir (sırasıyla r=0.386, p=0.017 ve r=0.329, p=0.041).
11. Tez çalışmasında incelenen 40 PH olgunun 17'si (%42.5) tek başına bosentan kullanırken sekiz olguya (%20.0) bosentan ve sildenafil kombinasyonu uygulanmış, yedi olgu (%17.5) bosentan ve iloprost kombine tedavisi almış, beş olguya (%12.5) bosentan, sildenafil ve iloprost üçlü tedavisi uygulanmış ve üç olgu (%7.5) tek başına sildenafil kullanmıştır.

12. Tez çalışmasında değerlendirilen ve monoterapi alan 20 PH olgusuyla kıyaslandığında, kombine tedavi uygulanan 20 PH olgusunun serum BNP, troponin, CA-125 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.046$, $p=0.041$, $p=0.037$ ve $p=0.044$). Monoterapi uygulanan 20 PH olgusuna göre, kombine tedavi alan PH olgularının altı dakika yürüme mesafesi anlamlı olarak kısalmıştır ($p=0.044$). Kombine tedavi alan PH olgularının fonksiyonel sınıfı, monoterapi alan PH olgularının fonksiyonel sınıfına göre anlamlı olarak ileridir ($\chi^2=7.359$, $p=0.025$).
13. Çalışma kapsamında incelenen 40 PH olgusu ile soldan sağa şanlı DKH belirlenen 18 olgu ve kalp patolojisi saptanmayan 31 sağlıklı çocuk karşılaştırılmıştır. Soldan sağa şanlı DKH olgularıyla karşılaştırıldığında, PH olgularının ortalama yaşı, hemoglobin, hematokrit, damar çapı ve kayma gerilimi değerleri anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.004$, $p=0.031$, $p=0.001$ ve $p=0.001$). Soldan sağa şanlı DKH olgularına göre PH olgularının ortalama platelet sayısı anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.001$). Soldan sağa şanlı DKH olgularıyla kıyaslandığında, sağlıklı kontrol olgularının ortalama boyu, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.042$). Sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında, PH olgularına ait ortalama akım hızı değeri anlamlı olarak yüksekti ($p=0.007$).

- 14.** Çalışma kapsamında incelenen 40 PH olgusundan 32'sinin (%80.0) anti-koagölan ajan kullanmadığı, beşinin (%12.5) aspirin tedavisi aldığı ve üçünün (%7.5) warfarin uygulandığı belirlenmiştir. Anti-koagölan ajan kullanan ve kullanmayan PH olguları arasında, damar çapı, akım hızı ve kayma gerilimi bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
- 15.** Çalışma kapsamında incelenen 40 PH olgusundan, monoterapi uygulanan 20 PH olgusuyla kombinasyon tedavisi alan 20 PH olgusu arasında, damar çapı, akım hızı ve kayma gerilimi bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
- 16.** Çalışma kapsamında incelenen 40 PH olgusunun damar çapı ile hemoglobin arasında pozitif ve anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0.364$, $p=0.021$). Kayma gerilimi ile hemoglobin ve hematokrit arasında pozitif ve anlamlı korelasyonlar belirlenmiştir (sırasıyla $r=0.757$, $p=0.001$ ve $r=0.731$, $p=0.001$). Ayrıca, kayma gerilimi ile damar çapı ve kan akım hızı arasında pozitif ve anlamlı korelasyonlar mevcuttur (sırasıyla $r=0.731$, $p=0.001$ ve $r=0.259$, $p=0.001$).

7. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Haworth SG. The management of children with congenital heart disease. In: Beghetti M, Barst RJ, Naeije R, Rubin LJ (eds). *Pulmonary Arterial Hypertension Related to Congenital Heart Disease*, 2006, Elsevier, New York, pp 129-41.
3. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, Haworth SG, Ivy D, Lopes AA, Raj JU, Sandoval J, Stenmark K, Adatia I. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ.* 2011;1(2):286-298.
4. Warwick G, Thomas P.S. Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 503–12.
5. Nagaya N, Nishikimi T, Okono Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *JACC J* 1998; 31: 2012-8.
6. Mukerjee M, Holmes AM, Nair D, Ayrton P, Black CM, Coghlan JG. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003; 97: 1230–6.
7. Bendayan D, Shitrit D, Ygla M, Huerta M, Fink G, Kramer MR. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003; 97: 130-133.
8. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-8.

9. Shitrit D, Bendayan D, Bar-Gil-Shitrit A, Huerta M, Rudensky B, Fink G, Kramer MR. Significance of a Plasma D-dimer Test in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Chest* 2002; 122: 1674–8.
10. Lopes A, Maeda M. Circulating von Willebrand factor antigen as a predictor of shortterm prognosis in pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 133-9.
11. Yilmaz MB, Zorlu A, Dogan OT, Karahan O, Tandogan I. Role of CA-125 in identification of right ventricular failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Cardiol* 2011; 34(4): 244-8.
12. Elliott CG, Barst RJ, Seeger W, Porres-Aguilar M, Brown LM, Zamanian RT, Rubin LJ. Worldwide physician education and training in pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective *Chest*. 2010; 137: 85-94.
13. Olguntürk R. Pediatrik pulmoner hipertansiyon ve doğumsal kalp hastalıklarına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10(1): 50-6.
14. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336 (2): 111-7.
15. 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.
16. 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, New York, 2007, page 1355.
17. Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008; 68: 1049-66.

18. Vogel M, Berger F, Kramer A, Alexi-Meshkishvili V, Lange P. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart* 1999; 82: 30-3.
19. Ebenroth ES, Hurwitz RA, Cordes TM. Late onset pulmonary hypertension after successful Mustard surgery for d-transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2000; 85: 127-30.
20. Steeram N, Petros A, Peart I, Arnold R. Progressive pulmonary hypertension after arterial switch procedure. *Am J Cardiol* 1994; 73: 620-1.
21. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010; 96(17):1401-6.
22. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-36.
23. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, Tulloh R, Mache CJ, Morrell NW, et al. Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005; 111: 435-41.
24. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737-44.
25. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, et al. International PPH Consortium. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26: 81-4.
26. Vachharajani A, Saunders S. Allelic variation in the serotonin transporter (5HTT) gene contributes to idiopathic pulmonary hypertension in children. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 376-9.
27. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, Yen E, Widlitz A, Barst RJ, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 371-4.

28. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Eng J Med* 1995; 333: 251-3.
29. Lüscher TF, Noll G. The endothelium as a regulator of vascular tone and growth. In: Lüscher F, ed. *The Endothelium in Cardiovascular Disease*. Springer-Verlag, Berlin, 1995, pp 1-24.
30. Park M, Troxler G. Pulmonary hypertension. *Pediatric Cardiology for Practitioners* 4th ed. Mosby publication, London, 2002, page 678.
31. Inoue A, Yanagisawa M., Kimura S, et al. The human endothelin family: three structually and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2863-7.
32. Seo B, Omear BS, Siebenmann R, Von Segersen L, Luscher TF. Both ET-A ve ET-B receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessel. *Circulation* 1994; 89: 1203-8.
33. Gomez-Garre D, Guerra M, Gonzales E, et al. Agregation of human polymorphonuclear leucocytes by endothelin: role of platelet activating factor. *Eur J Pharmacol* 1992; 224: 167-72.
34. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 13S-24S.
35. Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *J Mol Cell Cardiol*. 2008 January; 44(1):14-30.
36. Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, Vizza CD, Olschewski H, Sitbon O, Barst RJ. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12): S56-S61.
37. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, Badesch D, Voelkel NF. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(6): 1925-32.
38. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. An imbalance between the excretion of thromboxane

- and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327(2): 70-5.
39. Olschewski H, Rose F, Schermuly R, Ghofrani HA, Enke B, Olschewski A, Seeger W. Prostacyclin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther* 2004; 102(2): 139-53.
 40. Bloch KD, Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc Res.* 2007; 75(2): 339-48.
 41. Coggins MP, Bloch KD. Nitric oxide in the pulmonary vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(9): 1877-85.
 42. Chatterjee A, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol* 2008; 49(4-6): 134-40.
 43. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(6): 1023-30.
 44. Champion HC, Bivalacqua TJ, Greenberg SS, Giles TD, Hyman AL, Kadowitz PJ. Adenoviral gene transfer of endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) partially restores normal pulmonary arterial pressure in eNOS-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 1;99(20):13248-53.
 45. Tang JR, Markham NE, Lin YJ, McMurtry IF, Maxey A, Kinsella JP, Abman SH. Inhaled nitric oxide attenuates pulmonary hypertension and improves lung growth in infant rats after neonatal treatment with a VEGF receptor inhibitor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287(2): L344-51.
 46. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Int Med* 2005; 258: 199-215.
 47. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, Wang J, Conte JV Jr, Gaine SP, et al. Attenuated K⁺ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 351: 726-7.
 48. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, Loyd JE, et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF beta

receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The international PPH Consortium. *Nat Genet* 2000; 26: 81-4.

49. Newman JH, Trembath RC, Morse JA, Grunig E, Loyd JE, Adnot S, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension. Current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 33-9.
50. Cogan JD, Vnencak-Jones CL, Phillips JA 3rd, Lane KB, Wheeler LA, Robbins IM, et al. Gross BMPR2 gene rearrangements constitute a new cause for primary pulmonary hypertension. *Genet Med* 2005; 7: 169-74.
51. Yang X, Long L, Southwood M, Rudarakanchana N, Upton PD, Jeffery TK, et al. Dysfunctional Smad signaling contributes to abnormal smooth muscle cell proliferation in familial pulmonary hypertension. *Circ Res* 2005; 96: 1053-63.
52. Teichert-Kuliszewska K, Kutryk MJ, Kuliszewski MA, Karoubi G, Courtman DW, Zucco L, et al. Bone morphogenetic protein receptor-2 signaling promotes pulmonary arterial endothelial cell survival. Implications for loss-of-function mutations in the pathogenesis of pulmonary hypertension. *Circ Res* 2006;98: 209-17.
53. Grünig E, Koehler R, Miltenyi G. Primary pulmonary hypertension in children may have a different genetic background than in adults. *Pediatr Res* 2004; 56: 571-8.
54. Sullivan CC, Du L, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, et al. Induction of pulmonary hypertension by an angiotensin II/TIE2/serotonin pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12331-6.
55. Zhao YD, Campbell AI, Robb M, Ng D, Stewart DJ. Protective role of angiotensin II in experimental pulmonary hypertension. *Circ Res* 2003; 92: 984-91.
56. Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 500-9.
57. Rabinowitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 213S-24.

58. Cowan KN, Heilbut A, Humpl T, Lam C, Ito S, Rabinovitch M. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by serine elastase inhibitor. *Nat Med* 2000; 6: 698-702.
59. De Wolf D. Clinical practice: pulmonary hypertension in children. *Eur J Pediatr.* 2009; 168(5): 515-22.
60. Farrow KN, Fliman P, Steinhorn RH. The diseases treated with ECMO: Focus on PPHN. *Semin Perinatol* 2005; 29: 8-14.
61. Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology. *Clin Perinatol* 2001; 28: 609-27.
62. 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.
63. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006;114 (13):1417-1431.
64. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, Mahony L, Canter C, Colan S, Dubin A. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23 (12):1313-33.
65. Lammers AE, Adatia I, Cerro MJ, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, Ivy D, Lopes AA, Raj JU, Sandoval J, Stenmark K, Haworth SG. Functional classification of pulmonary hypertension in children: Report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011; 1(2): 280-5.
66. Kanemoto N. Electrocardiographic and hemodynamic correlations in primary pulmonary hypertension. *Angiology* 1988; 39(9): 781–7.
67. Matthay RA, Schwarz MI, Ellis JH, et al. Pulmonary artery hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: determination by chest radiography. *Invest Radiol* 1981; 16(2): 95–100.
68. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension.

Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487–92.

69. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–8.
70. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647–52.
71. Akkoca YÖ. Pulmoner hipertansiyonda solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları ve egzersiz testleri. Karabıyıkoglu G. (ed.) *Pulmoner Hipertansiyon*. Ankara, Antip Basımevi, 2007; sayfa 112-30.
72. Jing ZC, Xu XQ, Badesch DB, Jiang X, Wu Y, Liu JM, Wang Y, Pan L, Li HP, Pu JL, Zhang ZL, Yang YJ. Pulmonary function testing in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2009; 103(8): 1136-42.
73. Hsu HH, Chen JS, Chen RJ, Ko WJ, Kuo SW, Wu ET, Wu MH, Wang JK, Lee YC. Long-term outcome and effects of oral bosentan therapy in Taiwanese patients with advanced idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2007; 101(7): 1556-62.
74. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-9.
75. Núñez-Gil IJ, Rubio MD, Cartón AJ, López-Romero P, Deiros L, García-Guereta L, Labrandero C, Gutiérrez-Larraya F. Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(8): 674-80.
76. 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: 1157-61.

77. Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, et al. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol.* 1984;19:16Y22.
78. Dornia C, Lange TJ, Behrens G, Stiefel J, Müller-Wille R, Poschenrieder F, Pfeifer M, Leitzmann M, Manos D, Babar JL, Stroszczynski C, Hamer OW. Multidetector computed tomography for detection and characterization of pulmonary hypertension in consideration of WHO classification. *J Comput Assist Tomogr* 2012; 36(2): 175-80.
79. Grubstein A, Benjaminov O, Dayan DB, Shitrit D, Cohen M, Kramer MR. Computed tomography angiography in pulmonary hypertension. *Isr Med Assoc J* 2008;10(2):117-20.
80. Murray TI, Boxt LM, Katz J, Reagan K, Barst RJ. Estimation of pulmonary artery pressure in patients with primary pulmonary hypertension by quantitative analysis of magnetic resonance images. *J Thorac Imaging* 1994; 9: 198-204.
81. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1187-9.
82. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546-52.
83. Limsuwan A, Khowsathit P. Assessment of pulmonary vasoreactivity in children with pulmonary hypertension. *Current Opinion in Pediatrics* 2009, 21: 594–9.
84. Limsuwan A, Khosithseth A, Wanichkul S, Khowsathit P. Aerosolized iloprost for pulmonary vasoreactivity testing in children with long-standing pulmonary hypertension related to congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73: 98–104.

85. Kinsella JP, Abman SH. Inhaled nitric oxide therapy in children. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6(3): 190–8.
86. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; 336(9): 597-604. Erratum in: *N Engl J Med* 1997; 337(6): 434.
87. Atz AM, Lefler AK, Fairbrother DL, Uber WE, Bradley SM. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(3): 628–9.
88. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, St Aubin C, Webster L, Rebeyka IM, Ross DB, Light PE, Dyck JR, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007; 116(3): 238-48.
89. Baker SE, Hockman RH. Inhaled iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Ann Pharmacother* 2005; 39(7–8): 1265–74.
90. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126(2): 420-7.
91. Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, et al. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2011;158(4): 584-8.
92. Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, et al. Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J* 2009; 50(4): 513-29.
93. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart*. 2006; 92: 664–70.
94. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2049–56.
95. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or

sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009; 135(1): 122-9.

96. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117(23): 3010-9.
97. Berger RMF, Bonnet D. Treatment options for paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 321–33.
98. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(11): 1257-63.
99. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;28(4):691-4.
100. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149(8): 521-30.
101. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-22.
102. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 764-70.
103. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005; 128: 2368-74.
104. Elstein D, Mr A, Klutstein M, Rudensky B, Zimran A. C-reactive protein and NT-proBNP as surrogate markers for pulmonary hypertension in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 34: 201-5.

105. Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, Deniz O, Ciftci F, Yokusoglu M. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2005; 33: 537-44.
106. Ishii J, Nomura M, Ito M, et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin Chim Acta* 2000; 301: 19-30.
107. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744-50.
108. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 360-5.
109. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-2547.
110. Ten Wolde M, Tulevski, II, Mulder JW, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082-4.
111. Nagaya N, Ando M, Oya H, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 180-4.
112. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001; 310: 193-7.
113. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 98: 525-9.

114. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N- terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313-21.
115. Souza R, Jardim C, Julio Cesar Fernandes C, Silveira Lapa M, Rabelo R, Humbert M. NT-proBNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2007; 101: 69-75.
116. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 509-13.
117. Allanore Y, Borderie D, Meune C, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3503-8.
118. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N- terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart* 2006; 27: 1485-94.
119. Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA* 2006; 296: 310-18.
120. Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med* 2002; 346: 2079-82.
121. Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med* 2004; 117: 499–507
122. Buckley DR, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: A systematic review and meta-analyses for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 483–95.
123. Li J, Li JJ, He JG, Nan JL, Guo YL, Xiong CM. Atorvastatin decreases C-reactive protein-induced inflammatory response in pulmonary artery smooth muscle cells by inhibiting nuclear factor- κ B pathway. *Cardiovasc Therapeut* 2010; 28: 8–14.

124. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-Reactive Protein: A new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1211–8.
125. Maciocia P. Inflammatory Signaling in Pulmonary Arterial Hypertension: The Controversial Role of CRP, and the Search for New Therapies. *Cardiovasc Ther* 2010; 28: 1–4.
126. Romani T, Mourik JA. Biosynthesis, processing and secretion of von Willebrand factor: biological implications. *Best Pract Res – Clin Haemo* 2001; 14: 240.
127. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 159-65.
128. Lopes AA, Barreto AC, Maeda NY, Cícero C, Soares RPS, Bydlowski SP, Rich S. Plasma von Willebrand factor as a predictor of survival in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Brazil J Med Biol Res* 2011; 44: 1269-75.
129. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Barst RJ. Von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005; 128: 2355-62.
130. Shitrit D, Bendayan D, Rudensky B, et al. Elevation of ELISA D-dimer levels in patients with primary pulmonary hypertension. *Respiration* 2002; 69: 327–9.
131. Uz O, Kardesoglu E, Tas D, Acar G, Isilak Z, Yiginer O, Aparci M, Cingozbay BY, Cebeci BS. CA-125 level is associated with right ventricular echocardiographic parameters in patients with COPD. *South Med J* 2011; 104(9): 624-8.
132. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117: 19-24.
133. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-324.

134. Cecchia E, Giglioli C, Valentea S, Lazzeria C, Gensinia GF, Abbatea R, Lucia Manninia L. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2011; 214: 249–56.
135. Papaioannou TG, Karatzis EN, Vavuranakis M, Lekakis JP, Stefanadis C. Assessment of vascular wall shear stress and implications for atherosclerotic disease. *Int J Cardiol* 2006; 113: 12–8.
136. Krams R, Cuhlmann S, Foin N, Evans P. Shear stress, inflammation and atherosclerosis. *Arter Res* 2010; 4: 41-6.
137. Yin W, Shanmugavelayudam SK, Rubenstein DA. The effect of physiologically relevant dynamic shear stress on platelet and endothelial cell activation. *Thromb Res* 2011; 127: 235–41.
138. Hall S, Brogan P, Haworth SG, Klein N. Contribution of inflammation to the pathology of idiopathic pulmonary arterial hypertension in children. *Thorax* 2009; 64: 778–83.
139. Li YSJ, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *J Biomechanic* 2005; 38: 1949-71.
140. Bieging ET, Frydrychowicz A, Wentland A, Landgraf BR, Johnson KM, Wieben O, François CJ. In vivo three-dimensional MR wall shear stress estimation in ascending aortic dilatation. *J Mag Res Imag* 2011; 33(3): 589-97.
141. Berger RMF, Cromme-Dijkhuis AH, Hop WCJ, Kruit MN, Hess J. Pulmonary arterial wall distensibility assessed by intravascular ultrasound in children with congenital heart disease: an indicator for pulmonary vascular disease? *Chest* 2002; 122: 549-57.
142. Ghorishi Z, Milstein JM, Poulain FR, Moon-Grady A, Tacy T, Bennett SH, Eldridge MW. Shear stress paradigm for perinatal fractal arterial network remodeling in lambs with pulmonary hypertension and increased pulmonary blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H3006–18.
143. Fraisse A, Jais X, Schleich JM, di Filippo S, Maragnès P, Beghetti M, Gressin V, Voisin M, Dauphin C, Clerson P, Godart F, Bonnet D.

Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010; 103(2): 66-74.

144. Van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Kapusta L, Strengers JL, Rammeloo L, Clur SA, Mulder BJ, Berger RM. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011; 124(16): 1755-64.
145. Hawkins A, Langton-Hewer S, Henderson J, Tulloh RM. Management of pulmonary hypertension in Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2011; 170(7): 915-21.
146. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic Indexes for the Non-Invasive Evaluation of Pulmonary Hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 225-39.
147. Zilberman MV, Khoury PR, Kimball RT. Two-dimensional echocardiographic valve measurements in healthy children: gender-specific differences. *Pediatr Cardiol.* 2005; 26(4): 356-60. Erratum in: *Pediatr Cardiol.* 2008 Mar;29(2):475.
148. Stoltz JF, Singh M, Riha P. Hemorheology in Practice (Biomedical and Health Research, 30). Amsterdam: IOS Press, 1999.
149. Tao R, Huang K. Reducing blood viscosity with magnetic fields. *Physical Review* 2011; E84, 011905.
150. Dikmenoğlu N. Kardiyovasküler hastalıklarda sigara ve kolesterol kadar önemli bir risk faktörü: kan akışkanlığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37: 93-97.

8. ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu tez çalışması, pediatrik pulmoner hipertansiyon (PH) olgularının etyolojisini araştırmayı, prognozu öngörmeyi sağlayacak biyobelirteçleri ve görüntüleme yöntemlerini tanımlamayı, korelasyonlarını belirlemeyi ve verilen tedavi yanıtını ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Tez çalışmasının ilk aşamasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından, Ocak 2001 ve Mart 2012 tarihleri arasında tanı konulan 40 PH olgusu çalışmaya alınmıştır. İkinci aşamada, 40 PH olgusuna karşılık soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalığı (DKH) olan 18 olgu ve klinik ve ekokardiografik olarak kalp patolojisi saptanmayan 31 sağlıklı çocuk, kontrol grupları olarak alınmıştır.

Bulgular: Ventriküler septal defekt başta olmak üzere DKH, pediatrik PH olgularındaki etyolojik nedenlerin en sık görülenidir. Morarma ve çabuk yorulma, PH tanısı konulan çocuklarda başvuru sırasında en sık görülen klinik belirtilerdir. Tez çalışmasının ikinci aşamasında incelenen 40 PH olgusu için ilk ve son kateter anjiyografide kaydedilen hemodinamik parametreler arasında anlamlı bir farklılık bulunamadığı gibi klinik izlemin başında ve sonunda uygulanan vazoreaktivite testi sonuçları bakımından anlamlı bir fark yoktur. Son klinik kontrol sırasındaki MEF%25-%75 değeri anlamlı olarak düşüktür ve altı dakika yürüme mesafesi anlamlı olarak uzundur. Fonksiyonel sınıf ilerledikçe serum beyin natriüretik peptit (BNP), troponin ve CA-125 düzeyleri anlamlı olarak yükselirken altı dakika yürüme mesafesi anlamlı olarak kısalmaktadır. Altı dakika yürüme mesafesiyle BNP, CA-125 ve vWF arasında negatif ve anlamlı

korelasyon belirlenmiştir. Kombine tedavi uygulanan 20 pediatrik PH olgusunun serum BNP, troponin, CA-125 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken altı dakika yürüme mesafesi anlamlı olarak kısalmıştır ve fonksiyonel sınıfı anlamlı olarak ileridir. Anti-koagülan ajan kullanan PH olgularının serum BNP değerleri anlamlı olarak yüksekken ortalama platelet sayısı anlamlı olarak düşüktür. Soldan sağa şanlı DKH ve sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında, PH olgularının damar çapı, kan akım hızı ve kayma gerilimi değerleri anlamlı olarak yüksektir. Tez çalışmasının üçüncü aşamasında incelenen 40 PH olgusunun damar çapı ile hemoglobin arasında pozitif ve anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ayrıca, kayma gerilimi ile hemoglobin, hematokrit, damar çapı ve kan akım hızı arasında pozitif ve anlamlı korelasyonlar belirlenmiştir.

Tartışma: Klinik belirtilerdeki iyileşmeye ve tanısal testlerdeki olumlu sonuçlara rağmen pediatrik PH varlığında klinik tablo ilerleyici seyretmektedir. Beyin natriüretik peptit, CA-125, vWF ve ürik asit gibi biyobelirteçler altı dakika yürüme testi ve fonksiyonel sınıflandırma gibi klinik tabloyu yansıtan parametrelerle doğrudan ilişkilidir. Bu biyobelirteçler, hastalığın klinik takibinde kullanılabilecek basit, ucuz ve girişimsel olmayan parametrelerdir. Girişimsel olmayan bir değerlendirme yöntemi olan kayma gerilimi testi, pediatrik PH tanısını desteklemek veya doğrulamak amacıyla kullanılabileceği gibi tedavi edilen pediatrik PH olgularında klinik tablonun seyrini öngörmek ve PH için özgül ilaçların etkinliğini belirlemek için de bu testten yararlanılabilir.

9. SUMMARY

Introduction and Aim: The present thesis aims to identify the diagnostic tests which can be used to determine the etiology and prognosis in children with pulmonary hypertension (PH), and thus, to specify whether these tests can be utilized to predict the response to specific treatment regimens.

Materials and Methods: The first arm of the present thesis reviews a total of 40 patients who were diagnosed with pediatric PH between January 2001 and March 2012 at the department of pediatric cardiology in Gazi University Medical School. The second arm of the present thesis compares 40 patients with pediatric PH (recruited for the first arm), 31 healthy children and 18 children who had congenital heart disease with left-to-right cardiac shunt in aspect of shear stress test results.

Results: Congenital heart diseases, particularly ventricular septal defects, make up the most common underlying factor for PH in children. Cyanosis and fatigue were the most frequently encountered clinical symptoms at the time of initial clinical evaluation. The second arm of the thesis study shows that hemodynamic parameters recorded at the initial and last catheterization procedures were statistically similar just as were pulmonary vasoreactivity test results. When compared with the initial clinical evaluation, mid-expiratory flow 25-75% was significantly lower and six minute walk distance was significantly longer at the last clinical evaluation. Serum concentrations of brain natriuretic peptide (BNP), troponine and CA-125 increased significantly while six minute walk distance shortened significantly with respect to advancing functional class.

There were significantly negative correlations between six minute walk distance and biological markers including BNP, CA-125 and vWF values. Six minute walk distance was significantly shorter, functional class was more advanced and serum concentrations of serum BNP, troponine and CA-125 were significantly lower in 20 children who were on combination treatment for PH. The third arm of the thesis study point out that serum concentrations of BNP were significantly higher and platelet counts were significantly lower in pediatric PH patients who were on anticoagulation treatment. When compared with healthy children and children with congenital heart diseases, patients with pediatric PH had significantly higher shear stress test results. There were significantly positive correlations among hemoglobin, hematocrit and shear stress test results.

Discussion: The results of this thesis study indicate that the clinical course of pediatric PH is rather progressive even if there was improvement in clinical symptoms and affirmative results were obtained by diagnostic tests. Biological markers such as BNP, CA-125, vWF and uric acid reflect the clinical course of pediatric PH and they emerge as a simple, cheap and non-invasive method which can be used in the clinical follow up of patients with pediatric PH. Shear stress test is a simple and non-invasive method that can be used to support and confirm the diagnosis of pediatric PH. Moreover, this test can be utilized to predict the clinical course of this disease and to determine the effects of specific drugs for PH diagnosed in children and adults.

ÖZGEÇMİŞ

Dr. AYHAN PEKTAŞ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı – Çocuk Kardiyoloji Yan Dal Asistanı

Telefon: 0 532 545 14 28

E-posta: drayhanpektas@hotmail.com

Özgeçmiş

Evli, bir çocuk babası

Eşi Dr. Mine Kanat Pektaş Yrd.Doc.Dr. Kadın Doğum ve Hastalıkları /Kocatepe Üniversitesi

Doğum Yeri ve Tarihi

- Eskişehir 02.06.1978 (Memleket: Afyon)

Eğitim Bilgileri

- İlkokul : 1985-1989 Atatürk İlkokulu (Afyon/Bolvadin)
- Ortaokul – Lise : 1989-1996 Ankara Anadolu Lisesi

Lisans

- 1996-2002 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yüksek Lisans

- 2003-2008 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Doktora

- 2009 – Halen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

İş Deneyimi

- Kasım 2008-Nisan 2009 Tosya Devlet Hastanesi (6 Ay Mecburi Hizmet)

Dil

- İngilizce

Yayınları

- 1: Cevik A, Oguz D, Pektas A, Ozdemir M, Olgunturk R. Resynchronization therapy in an adolescent with pacemaker-related ventricular dysfunction. *Ann Pediatr Cardiol.* 2012 Jan;5(1):97-8.
- 2: Cevik A, Pektas A, Kula S, Olgunturk R. Unusual presentation of acute rheumatic fever: complete atrioventricular block. *Pediatr Int.* 2012 Apr;54(2):307-8.
- 3: Cevik A, Kula S, Olgunturk R, Tunaoglu FS, Oguz AD, Pektas A, Saylan B. Quantitative Evaluation of Right Ventricle Function by Transthoracic Echocardiography in Childhood Congenital Heart Disease Patients with Pulmonary Hypertension. *Echocardiography.* 2012 Apr 11.
- 4: Kula S, Cevik A, Sanli C, Pektas A, Tunaoglu FS, Oguz AD, Olgunturk R. Persistent left superior vena cava: experience of a tertiary health-care center. *Pediatr Int.* 2011 Dec;53(6):1066-9.
- 5: Beken S, Cevik A, Turan O, Hirfanoğlu IM, Unal S, Altuntaş N, Pektas A, Türkyılmaz C, Tunaoglu S. A neonatal case of left ventricular noncompaction associated with trisomy 18. *Genet Couns.* 2011;22(2):161-4.
- 6: Pektaş A, Kula S. Response to the case report of pulmonary artery coil migration after management of patent ductus arteriosus in a 65-year-old female patient. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009 Aug;9(4):355-6
- 7: Ozmert EN, Ince T, Pektas A, Ozdemir R, Uckardes Y. Behavioral correlates of television viewing in young adolescents in Turkey. *Indian Pediatr.* 2011 Mar;48(3):229-31.
- 8: Ozmert EN, Ozdemir R, Pektaş A, Uçkardeş Y, Yurdakök K. Effect of activity and television viewing on BMI z-score in early adolescents in Turkey. *World J Pediatr.* 2011 Feb;7(1):37-40.
- 9: Pektaş A, Devrim I, Beşbaş N, Bilginer Y, Cengiz AB, Ozen S. A child with Behçet's disease presenting with a spectrum of inflammatory manifestations including epididymoorchitis. *Turk J Pediatr.* 2008 Jan-Feb;50(1):78-80.

EK 1. Pediatrik Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalıklar (Panama, 2011)

1. Prenatal veya Gelişimsel Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalık
1.1 Maternal veya plasental bozukluklarla ilişkili
1.1.1. Preeklampsi
1.1.2. Koryoamnionit
1.1.3. Maternal ilaç kullanımı (non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar)
1.2. Fetal pulmoner vasküler gelişim bozukluğu
1.2.1. Fetal pulmoner hipoplazi ile ilişkili
1.2.1.a. İdiyopatik pulmoner hipoplazi
1.2.1.b. Ailevi pulmoner hipoplazi
1.2.1.c. Doğumsal diyafragma hernisi
1.2.1.d. Hepatopulmoner füzyon
1.2.1.e. Scimitar sendromu
1.2.1.f. Fetal pulmoner bası ile ilişkili nedenler
Oligohidramnios
Omfalosel/Gastroşizis
Kistik adenomatozis
Fetal tümörler veya kitleler
1.2.1.g. Fetal iskelet anomalileri ile ilişkili nedenler
1.2.2. Fetal Akciğer Gelişimindeki Durma/Bozulma
1.2.2.a. Asinar displazi
1.2.2.b. Doğumsal alveolar displazi
1.2.2.c. Alveolar kapiller displazi (Pulmoner venlerin yanlış dizilimi varlığında/yokluğunda)
1.2.2.d. Lenfanjiektazi
1.2.2.e. Pulmoner arteriyel bozukluklar
1.2.2.f. Pulmoner venöz bozukluklar
1.3. Fetal kalp gelişimiyle ilgili bozukluklar
1.3.1. Foramen ovalenin veya duktus arteriozusun erken kapanması
1.3.1.a. İdiyopatik
1.3.1.b. İlaç kullanımına bağlı
1.3.2. Doğumsal kalp anomalileri ile ilişkili fetal pulmoner vasküler hastalıklar
1.3.2.a. Büyük arter transpozisyonu ve sağlam ventriküler septum
1.3.2.b. Hipoplastik sol kalp sendromu ve sağlam atrial septum
1.3.2.c. Total anormal pulmoner venöz bağlantıların tıkanıklığı
1.3.2.d. Ortak pulmoner ven atrezisi
2. Perinatal Pulmoner Vasküler Adaptasyon Bozukluğu (Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu, YPPH)
2.1. İdiyopatik YPPH
2.2. YPPH ile ilişkili
2.2.1. Sepsis
2.2.2. Mekonyum aspirasyonu

- 2.2.3. Doğumsal kalp hastalığı
- 2.2.4. Doğumsal diyafragma hernisi
- 2.2.5. Trizomi
- 2.2.6. İlaçlar ve toksinler (diazoksit)

3. Pediatrik Kalp Hastalıkları

- 3.1. Sistemik ve pulmoner şantlar
 - 3.1.1. Sistemik veya pulmoner şantlarla ilişkili pulmoner hipertansiyon (pulmoner vasküler direnç indeksi artmış, sağdan sola şant yok)
 - 3.1.1.a. Ameliyat edilebilir
 - 3.1.1.b. Ameliyat edilemez
 - 3.1.2. Klasik Eisenmenger sendromu
 - 3.1.2.a. Eisenmenger-Basit (ASD, VSD, PDA)
 - 3.1.2.b. Eisenmenger-Karmaşık (trunkus, TGA/VSD, tek ventrikül)
 - 3.1.3. Küçük defekt (Defektin büyüklüğüyle ters orantılı olarak artmış pulmoner arter basıncı/pulmoner damar direnci oranı)
 - 3.1.3.a. Pulmoner hipoplazi varlığında
 - 3.1.3.b. Kalıtsal veya idiyopatik pulmoner hipertansif vasküler hastalık
- 3.2. Postoperatif pulmoner arteriyel hipertansiyon
 - 3.2.1. Şantın kapatılmasını takiben
 - 3.2.1.a. Pulmoner vasküler direnç indeksi > 3 WU.m2 (sürekli artış)
 - 3.2.1.b. Pulmoner vasküler direnç indeksi > 3 WU.m2 (nükseden artış)
 - 3.2.2. Sağlam ventriküler septum varlığında büyük arter transpozisyonu için arteriyel veya atrial değiştirme ameliyatını takiben
 - 3.2.3. Sol kalp tıkanıklığının tamirini takiben
 - 3.2.4. Fallot tetralojisinin onarımını takiben
 - 3.2.5. Ventriküler septal defektin ve major aortopulmoner kollateral arterlerin eşlik ettiği pulmoner atrezinin onarımını takiben
 - 3.2.6. Cerrahi aortopulmoner şantını takiben
- 3.3. Tek ventrikül fizyolojisi için basamaklı palyasyon tedavisini takiben pulmoner vasküler hastalık
 - 3.3.1. Evre 1 sonrası (Pulmoner arter bantlaması, modifiye Norwood, hibrid Girişimi, aortopulmoner veya ventriküler pulmoner şant, PDA stenti)
 - 3.3.2. Superior vena kava-pulmoner arter anastomozu sonrası (Glenn girişimi)
 - 3.3.3. Total kavopulmoner anastomozu sonrası (Fontan ameliyatı)
- 3.4. Pulmoner arter/venlerin doğumsal anormallikleriyle ilişkili pediatrik pulmoner hipertansif vasküler hastalıklar
 - 3.4.1. Pulmoner arterlerin doğumsal anormallikleriyle ilişkili pediatrik pulmoner hipertansif vasküler hastalıklar
 - 3.4.1.a. Bir pulmoner arterin aortadan kaynaklanması
 - 3.4.1.b. Pulmoner arterin tek taraflı izolasyonu/duktustan köken alması/“yokluğu”
 - 1.4.2. Pulmoner venlerin doğumsal anormallikleriyle ilişkili pediatrik pulmoner hipertansif vasküler hastalıklar

- 3.4.2.a. Scimitar sendromu
- 3.4.2.b. Pulmoner ven stenozu
- 3.4.2.c. Cantu sendromu
- 3.5. Pulmoner venöz hipertansiyon
 - 3.5.1. Doğumsal sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner venöz hipertansiyon
 - Aort stenozu/yetmezliği
 - Mitral stenoz/yetmezlik
 - Supramitral halka
 - Pulmoner ven tıkanıklığı
 - Kor triatum
 - Endokardial fibroelastozis
 - Sol ventriküler hipoplazi (Shone sendromu)
 - Doğumsal kardiyomyopati
 - Hipoplastik sol kalp sendromunda restriktif atriyal septum
 - 3.5.2. Edinilmiş sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner venöz hipertansiyon
 - Sol kalpte kapak hastalığı (romatizmal, endokardit sonrası, romatoid artrit)
 - Restriktif/Dilate/Hipertrofik kardiyomyopati
 - Konstriktif perikardiyal hastalık

4. Bronkopulmoner Displazi

- 4.1. Pulmoner vasküler hipoplazi ile birlikte
- 4.2. Pulmoner ven stenozu ile birlikte
- 4.3. Sol ventrikül diastolik işlev bozukluğu ile birlikte
- 4.4. Sistemik ve pulmoner şantlarla birlikte
 - Aortopulmoner kollateraller
 - Atrial septal defekt
 - Patent duktus arteriozus
 - Ventriküler septal defekt
- 4.5. Ciddi hiperkarbi ve/veya hipoksi ile birlikte

5. İzole Pediatrik Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalık (PPHVH) [İzole Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)]

- 5.1. İdiopatik PPHVH / İdiopatik PAH
- 5.2. Kalıtsal PPHVH / PAH
 - 5.2.1. Kemik morfojenik protein reseptörü tip II
 - 5.2.2. Aktivin reseptörü benzeri kinaz tip-1, endoglin
 - 5.2.3. Belirlenememiş genetik neden
- 5.3. İlaçlar ve toksinler
 - 5.3.1. Kesin ilişki (toksik yağ)
 - 5.3.2. Olası ilişki (amfetamin)
 - 5.3.3. Olası ilişki
 - Kokain
 - Metilfenidat
 - Diazoksit

Siklosporin Fenilpropanolamin 5.4. Pulmoner venookluzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis 5.4.1. İdiopatik pulmoner venookluzif hastalık 5.4.2. Kalıtsal pulmoner venookluzif hastalık
6. Doğumsal Malformasyonlar/Sendromlar ile İlişkili Çok Etkenli Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalık
6.1. Doğumsal kalp hastalığı içeren sendromlar 6.2. Doğumsal kalp hastalığı içermeyen sendromlar Madde 6.1 ve madde 6.2, VACTERL, CHARGE, Poland, Adams-Oliver, Scimitar, Trizomi, Di George, Noonan, Von Recklinghausen, Dursun, Cantu sendromlarını içerebilir.
7. Pediatrik Akciğer Hastalıkları
7.1. Kistik fibrozis 7.2. İnterstisyel akciğer hastalığı (sürfaktan protein eksikliği) 7.3. Uyku bozukluğu solunumu 7.4. Göğüs duvarı ve vertebral kolon anormallikleri 7.5. Restriktif akciğer hastalıkları 7.6. Kronik obstruktif akciğer hastalıkları
8. Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalığa Yol Açan Pediatrik Tromboembolik Hastalık
8.1. Santral venöz katetere bağlı kronik tromboemboli 8.2. Tranvenöz pacing kablolarına bağlı kronik tromboemboli 8.3. Hidrosefali için ventrikuloatrial şant 8.4. Orak hücreli anemi 8.5. Birincil endokardial fibroelastozis 8.6. Antikardiolipin/antifosfolipid sendromu 8.7. Metilmalonik asidemi ve homosistinüri 8.8. Malignansiler (osteosarkoma, Wilms tümörü) 8.9. Splenektomi sonrası
9. Hipobarik Hipoksik Maruziyet
9.1. Yüksek rakıma bağlı pulmoner ödem 9.2. İnfantil subakut dağ hastalığı 9.3. Monge hastalığı 9.4. Hipobarik hipoksik maruziyetle ilişkili 9.4.1. YPPH 9.4.2. Doğumsal kalp hastalığı 9.4.3. İzole PPHVH veya pulmoner arteriyel hipertansiyon
10. Diğer Sistem Bozukluklarıyla İlişkili Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalık

- 10.1. Pediatrik portal hipertansiyon
 - 10.1.1. Doğumsal karaciğer dışı portokaval/portosistemik şant (Abernethy sendromu, sol atrial izomerizm, trizomi, portal ven atrezisi/trombozu)
 - 10.1.2. Karaciğer sirozu
- 10.2. Pediatrik hematolojik hastalıklar
 - 10.2.1. Hemolitik anemiler (beta-talassemi, orak hücreli anemi)
 - 10.2.2. Splenektomi sonrası
- 10.3. Pediatrik onkolojik hastalıklar
 - 10.3.1. Malignansi ile ilişkili pediatrik pulmoner arteriyel hipertansiyon
 - 10.3.2. Kemik iliği transplantasyonu ve kemoterapi sonrası pulmoner venookluzif hastalık
- 10.4. Pediatrik metabolik/endokrin hastalıklar
 - 10.4.1. Gaucher hastalığı
 - 10.4.2. Glikojen depo hastalığı
 - 10.4.3. Non-ketotik hiperglisemi
 - 10.4.4. Mitokondrial tükenme sendromu
 - 10.4.5. Mukopolisakkaridozis
 - 10.4.6. Hipotiroidizm/Hipertiroidizm
- 10.5. Pediatrik otoimmün/otoinflamatuvar hastalıklar
 - 10.5.1. POEMS
 - 10.5.2. Mikst bağ doku hastalığı
 - 10.5.3. Skleroderma-sınırlı ve yaygın hastalık
 - 10.5.4. Dermatomyozit
 - 10.5.5. Sistemik lupus eritematozus (SLE)
 - 10.5.6. Antikardiolipin/antifosfolipid sendromu
 - 10.5.7. Sistemik başlangıçlı juvenil artrit
 - 10.5.8. Pulmoner venookluzif hastalık ve SLE
- 10.6. Pediatrik enfeksiyon hastalıkları
 - 10.6.1. Şistozomiazis
 - 10.6.2. HIV enfeksiyonu
 - 10.6.3. Pulmoner tüberküloz
- 10.7. Pediatrik kronik böbrek yetmezliği
 - 10.7.1. Diyaliz öncesinde, hemodiyaliz veya periton diyalizi sırasında pulmoner arteriyel hipertansiyon
 - 10.7.2. Böbrek transplantasyonu sonrası pulmoner venookluzif hastalık