



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VİRUS ENFEKSİYONLU HASTALARDA PULMONER ARTER HİPERTANSİYONU VE GALECTİN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer Görkem GÖLDAĞ

Antalya, 2017



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VİRUS ENFEKSİYONLU HASTALARDA PULMONER ARTER HİPERTANSİYONU VE GALECTİN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer Görkem GÖLDAĞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aytül Belgi YILDIRIM

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2017

TEŞEKKÜR

Başöğretmen Atatürk İlköğretim Okulu ve Antalya Anadolu Lisesi öğretmenlerine, tıp fakültesi eğitimini aldığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin değerli öğretim üyelerine, devlet hizmet yükümlülüğü görevini yaptığım Malatya Devlet Hastanesi Acil Servis'inde birlikte çalıştığım değerli hekimlere, Avrupa ve Amerika'da staj yaptığım hastanelerdeki değerli öğretim üyelerine, asistanlık eğitimini aldığım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın emekli değerli öğretim üyesi Prof.Dr. Necmi DEĞER'e, asistanlık sürem boyunca desteklerini esirgemeyen tez danışmanım değerli öğretim üyesi Prof.Dr. Aytül Belgi YILDIRIM'a, Anabilim Dalı Başkanı değerli öğretim üyesi Prof.Dr. İbrahim DEMİR'e, değerli öğretim üyeleri Prof.Dr. Ali Selim YALÇINKAYA'ya, Prof.Dr. Cengiz ERMiŞ'e, Prof.Dr. Hüseyin YILMAZ'a, Prof.Dr. Ünal GÜNTEKİN'e, Doç.Dr. İbrahim BAŞARICI'ya, Doç.Dr. Refik Emre ALTEKİN'e, Doç.Dr. Umuttan DOĞAN'a, Yrd.Doç.Dr. Murathan KÜÇÜK'e, rotasyon eğitimi aldığım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine, başta Dr. Ali Yaşar KILINÇ olmak üzere Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın değerli araştırma görevlilerine ve diğer sağlık personellerine, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim çok sevdiğim anneme, babama ve kardeşim Ahmet Kıvanç GÖLDAĞ'a

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pulmoner Hipertansiyon	3
2.1.1. Sınıflandırma	4
2.1.2. Tanı	4
2.2. Human Immunodeficiency Virus Bağlantılı Pulmoner Arter Hipertansiyonu	7
2.2.1. Patofizyoloji	7
2.2.2. Klinik özellikler ve tanı	8
2.2.3. Tedavi	9
2.3. Galectin-3	10
2.3.1. HIV, PAH ve Galectin-3 ilişkisi	10
3. HASTALAR VE YÖNTEM	12
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇLAR	25
7. ÖZET	26
8. ABSTRACT	29
9. KAYNAKLAR	31

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Alix	ALG-2 Interacting Protein X
AO	Aort Çapı
AOVEL	Aort Velositesi
BMI	Vücut Kitle İndeksi
CRP	C Reaktif Protein
DBG	Diyastolik Basınç Gradyanı
DLCO	Karbon Monoksit İçin Akciğer Diffüzyon Kapasitesi
DSÖ-FS	Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıfı
ECM	Hücre Dışı Matris
EKG	Elektrokardiyografi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
ESCRT	Endosomal Sorting Complex Required For Transport
Gal-3	Galectin-3
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IVD	Sol Ventrikül İnterventriküler Septum Çapı
KD	Kalp Debisi
KTEPH	Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
LA	Sol Atriyum Çapı
LVEDÇ	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
LVEŞÇ	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap
MİTRAL A	Mitral A Dalga Akım Hızı
MİTRAL E	Mitral E Dalga Akım Hızı
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PAB(T)	Tahmini Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
PAH	Pulmoner Arter Hipertansiyonu

PFT	Pulmoner Fonksiyon Testi
PH	Pulmoner Hipertansiyon
PKH	Pulmoner Kapiller Hemanjiomatozis
PKUB	Pulmoner Arter Uç Basıncı
PVD	Pulmoner Vasküler Direnç
PVOH	Pulmoner Venooklüzif Hastalık
PW	Sol Ventrikül Posterior Duvar Çapı
RV STRAIN	Sağ Ventrikül Longitudinal Myokardiyal Strain
RV	Sağ Ventrikül
RVFAC	Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişikliği
S'	Triküspit Lateral Anulus S' Velositesi
SaKK	Sağ Kalp Kataterizasyonu
TAPSE	Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Ekskürsiyonu
TY MAX VEL	Triküspit Regürjitan Akım Maksimum Velositesi
V/P	Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi
WU	Wood Ünitesi
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü Akciğer Bilgisayarlı Tomografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil

Sayfa

2.1. Tanısal algoritma

6



TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. HIV enfeksiyonuyla bağlantılı PAH'a ilişkin tavsiyeler	1
2.1. Hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanımları	3
2.2. Pulmoner hipertansiyonun kapsamlı klinik sınıflandırılması	4
2.3. Ekokardiyografik risk değerlendirmesi	5
4.1. Cinsiyet dağılımı	16
4.2. Demografik özellikler	16
4.3. Transtorasik ekokardiyografi bulguları	17
4.4. Laboratuvar bulguları	18
4.5. Gal-3 değerlerine göre RV sistolik fonksiyonlarının karşılaştırılması	19
4.6. Gal-3 değerlerine göre bazal özelliklerin karşılaştırılması	20
4.7. Gal-3 değerleri ile sağ ventrikül fonksiyonlarının ilişkisi	20

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu bulunan hastalarda pulmoner arter hipertansiyonu oranı, genel topluma göre 2500 kat artmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda, Sınıf I, Kanıt Düzeyi C ile; açıklanamayan dispne bulunan hastalarda HIV ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonları saptamak için ekokardiyografi endikasyonu vardır şeklinde tavsiyede bulunmaktadır.

Tablo 1.1.'de HIV enfeksiyonuyla bağlantılı pulmoner arter hipertansiyonuna (PAH) ilişkin tavsiyeler özetlenmiştir.

Tablo 1.1. HIV enfeksiyonuyla bağlantılı PAH'a ilişkin tavsiyeler.

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzey ^b
Açıklanamayan dispne bulunan hastalarda HIV ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonları saptamak için ekokardiyografi endikasyonu vardır	I	C
HIV enfeksiyonuyla bağlantılı PAH hastalarında, eşlik eden hastalıklar ve ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak İPAH hastalarına yönelik tedavi algoritmasının uygulanması düşünülmelidir	IIa	C
Kanama riski artmış hastalarda antikoagülasyon tavsiye edilmemektedir	III	C

^aTavsiye sınıfı.
^bKanıt düzeyi.

Yapılan çalışmalarda Galectin-3 (Gal-3) düzeyinin HIV enfeksiyonlarında yüksek bulunduğu saptanmıştır. Aynı zamanda, pulmoner arter basıncı yüksekliği olan hastalarda Gal-3 düzeylerinde artış olduğu literatürde bildirilmiştir.

Çalışmamız, dispne yakınması olan HIV'li erişkinlerde ekokardiyografi ile sistolik pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül fonksiyonları ve sağ ventriküler strain bulgularını değerlendirmek ve Gal-3 düzeylerinin PAH varlığını öngördürücü değerini belirlemek amacıyla planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner Hipertansiyon (PH), sağ kalp kateterizasyonu (SaKK) ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) dinlenme halinde 25 mmHg veya daha yüksek bulunması olarak tanımlanmaktadır (1-8). İstirahat halindeki normal ortalama PAB değerinin 14 ± 3 mmHg, normalin üst sınırının ise yaklaşık 20 mmHg olduğu bilinmektedir (8). 21 ve 24 mmHg arasındaki ortalama PAB değerinin klinik önemi belirsizdir.

Sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen; pulmoner arter basıncı, pulmoner arter uç basıncı, kalp debisi, diyastolik basınç gradyanı ve pulmoner vasküler direnç kombinasyonlarına göre, farklı hemodinamik PH tanımları yapılmış (Tablo 2.1) ve klinik sınıflandırmalarıyla birlikte gösterilmiştir. PAH terimi, akciğer hastalıkları, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ya da diğer nadir hastalıklar gibi diğer prekapiller PH nedenleri olmaksızın, ≤ 15 mmHg pulmoner arter uç (wedge) basıncı (PAUB) ve >3 Wood ünitesi (WU) pulmoner vasküler direnç ile tanımlanan prekapiller PH varlığıyla hemodinamik olarak ayırt edilen bir grup PH hastasını ifade etmektedir.

Tablo 2.1. Hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanımları.

Tanım	Özellikler	Klinik grup(lar)
Pulmoner hipertansiyon	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB ≤ 15 mmHg	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. Akciğer hastalığına bağlı PH 4. Kronik tromboembolik PH 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
Postkapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB >15 mmHg	2. Sol kalp hastalığına bağlı PH 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
İzole postkapiller PH	DBG < 7 mmHg ve/veya PVD ≤ 3 WU	
Kombine post ve prekapiller PH	DBG ≥ 7 mmHg ve/veya PVR >3 WU	

DBG = diyastolik basınç gradyanı (diyastolik PAB – ortalama PAUB); oPAB = ortalama pulmoner arter basıncı; PKUB = pulmoner kapiller uç basıncı; PH = pulmoner hipertansiyon; PVD = pulmoner vasküler direnç; WU = Wood ünitesi.

2.1.1. Sınıflandırma

Pulmoner hipertansiyon kırka yakın hastalığın seyrinde gözlenmektedir. PH'un klinik sınıflandırılmasının amacı, benzer klinik tabloları, patolojik bulgularına, hemodinamik özelliklerine ve tedavi stratejilerine göre beş grupta kategorize etmektir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Pulmoner hipertansiyonun kapsamlı klinik sınıflandırılması.

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 1.1 İdiyopatik 1.2 Kalıtsal 1.2.1 BMPR2 mutasyonu 1.2.2 Diğer mutasyonlar 1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı 1.4 Diğer hastalıklarla ilişkili 1.4.1 Bağ dokusu hastalığı 1.4.2 İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu 1.4.3 Portal hipertansiyon 1.4.4 Doğuştan kalp hastalığı (Tablo 6) 1.4.5 Şistozomiyaz 1' Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz 1'.1 İdiyopatik 1'.2 Kalıtsal 1'.2.1 EIF2AK4 mutasyonu 1'.2.2 Diğer mutasyonlar 1'.3 İlaçlara, toksinlere ve radyasyona bağlı 1'.4 Diğer hastalıklarla ilişkili 1'.4.1 Bağ dokusu hastalığı 1'.4.2 HIV enfeksiyonu 1''Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu	3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon 3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı 3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer akciğer hastalıkları 3.4 Uykuda solunum bozuklukları 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları 3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak 3.7 Gelişimsel akciğer hastalıkları (Web Tablosu III)
2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon 2.1 Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu 2.2 Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu 2.3 Kapak hastalığı 2.4 Doğuştan/edinsel sol kalp giriş/çıkış yolu obstrüksiyonu ve doğuştan kardiyomiyopatiler 2.5 Konjenital/edinsel pulmoner ven darlığı	4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve diğer pulmoner arter obstrüksiyonları 4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon 4.2 Diğer pulmoner arter tıkanmaları 4.2.1 Anjiyosarkom 4.2.2 Diğer intravasküler tümörler 4.2.3 Arterit 4.2.4 Doğuştan pulmoner arter darlıkları 4.2.5 Parazitler (hidatidoz)
	5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon 5.1 Hematolojik bozukluklar: kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi 5.2 Sistemik bozukluklar, sarkoidoz, pulmoner histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz 5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları 5.4 Diğerleri: pulmoner tümöral trombotik mikroanjiyopati, fibröz mediastinit, kronik böbrek yetersizliği (diyalize bağımlı olan/ olmayan), segmental pulmoner hipertansiyon

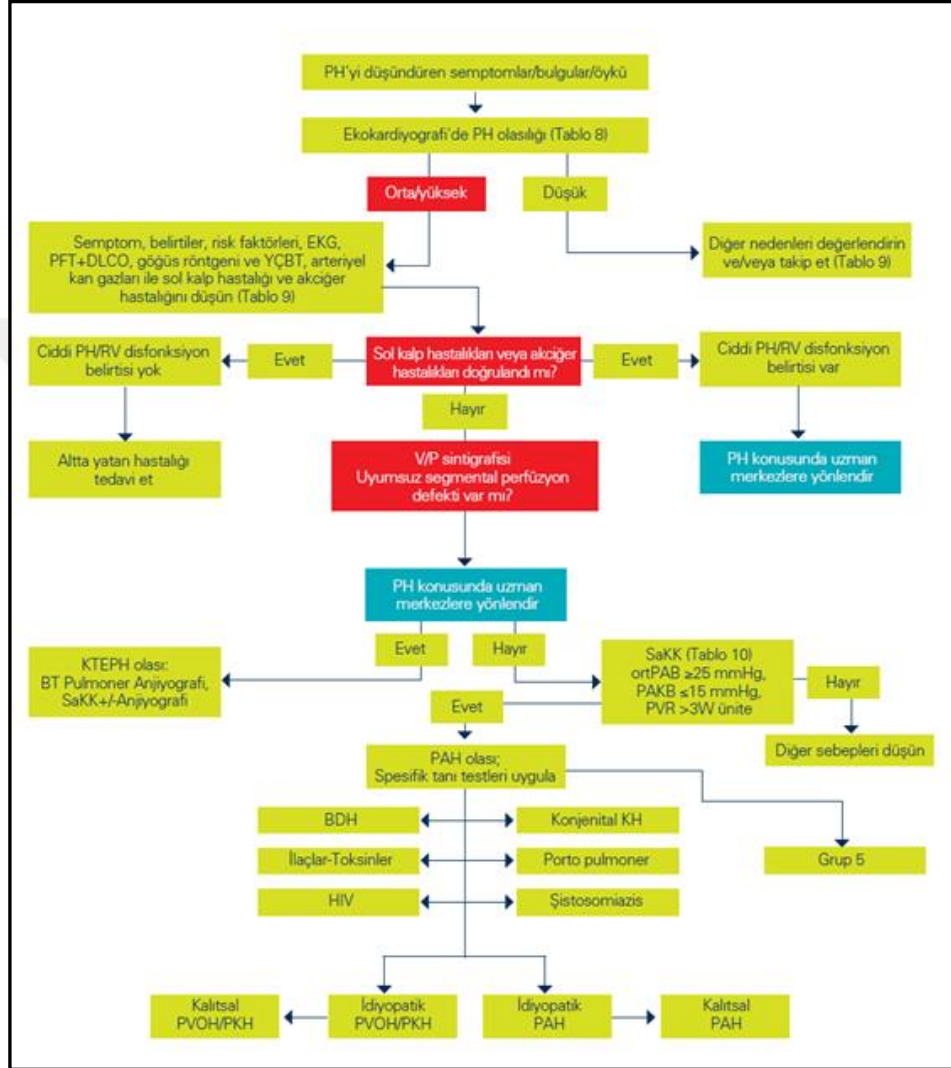
2.1.2. Tanı

Pulmoner hipertansiyon kuşkusu taşıyan semptomatik hastalarda ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon olasılığını belirlemek için ekokardiyografik risk değerlendirmesi önerilmektedir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Ekokardiyografik risk değerlendirmesi.

Pulmoner hipertansiyon kuşkusu taşıyan semptomatik hastalarda ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon olasılığı		
Zirve triküspit yetersizlik akımı hızı (m/sn)	Diğer EKO 'PH bulguları'nın varlığı	Ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon olasılığı
≤ 2.8 ya da ölçülemeyen	Yok	Düşük
≤ 2.8 ya da ölçülemeyen	Var	Orta
2.9 – 3.4	Yok	
2.9 – 3.4	Var	Yüksek
>3.4	Gerekli değil	
Triküspit yetersizlik akımı hızı ölçümüne ek olarak pulmoner hipertansiyon olasılığını değerlendirmek için kullanılan ve PH'yi düşündüren EKO bulguları		
A. Ventriküller*	B. Pulmoner arter*	C. İnferior vena kava ve sağ atriyum*
Sağ ventrikül/sol ventrikül bazal çapı oranı >1.0	Sağ ventrikül/ çıkış akımı Doppler hızlanma zamanı <105 m/sn ve/veya midsistolik çentiklenme	Azalmış inspiratuar kolapsla birlikte inferior kava çapı >21mm., (bir burun çekmeyle <%50 ya da sessiz solunumla <%20)
İntraventriküler septumun düzleşmesi (sol ventrikül eksantriste indeksi sistol ve/veya diyastolde >1.1)	Erken diyastolik pulmoner yetersizlik akımı hızı >2.2 m/sn	Sağ atriyum alanı (sistol sonu) >18cm²
	PA çapı >25 mm	

Pulmoner hipertansiyon düşündüren öykü, semptom ve bulguları olan kişilere daha kolay tanı konulabilmesi açısından tanısal bir algoritma geliştirilmiştir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Tanısal algoritma.

2.2. Human Immunodeficiency Virus Bağlantılı Pulmoner Arter Hipertansiyonu

Yüksek aktiviteli antiretroviral tedavinin kullanılması ve fırsatçı enfeksiyonların agresif yaklaşımla tedavi edilmesi, HIV enfeksiyonlu hastalarda yaşam beklentisinin artmasını sağlamıştır. Bunun sonucunda, komplikasyon yelpazesinde, dilate kardiyomiyopati, perikardiyal bozukluklar, enfeksiyöz olmayan trombotik endokardit, hızlanmış ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar ve PAH dahil, diğer uzun dönemli sorunlara doğru bir kayma olmuştur.

PAH prevalansının %0.1 – 0.5 ve yıllık insidansının %0.1 olduğu saptanmıştır (9).

Yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavinin HIV enfeksiyonu ile bağlantılı PAH sıklığını azaltabileceği ileri sürülmüş olmakla birlikte, geçtiğimiz dönemde Fransa’da toplumda yürütülen bir çalışmada bu hipotezle çelişen sonuçlar elde edilmiş ve HIV’le ilişkili minimum PAH prevalansı yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi çağı öncesine çok benzer bir rakam olan %0.46 olarak hesaplanmıştır (10).

2.2.1. Patofizyoloji

HIV’le ilişkili PAH’ın patogenezi bilinmemektedir. Bu hastalardan alınan kompleks pleksiform lezyon örneklerinde viral partiküllere rastlanmaması, viral enfeksiyonun enflamasyon ve büyüme faktörleri üzerinde dolaylı etkisi olabileceğini, bunun da yatkınlığı olan hastalarda tetikleyici olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (10).

HIV’li erişkinlerde sağ ventrikül (RV) anormalliklerinin varlığı ve doğası kapsamlı olarak incelenmemiştir. Yirmi yıl önce yapılan iki çalışmada HIV’de izole RV disfonksiyonu bildirilmesine rağmen, radyonüklid ventrikülografinin kullanıldığı bir rapor dışında RV disfonksiyonunun şiddeti günümüze kadar belgelenmemiştir (11-13). Bu rapor, HIV hastalarının %5’inde izole RV disfonksiyonu olduğunu

göstermiştir. RV disfonksiyonu PAH (14, 15) ve çoğu kardiyak hastalıkta (16-19) mortalitenin artması ile bağlantılı olduğundan, HIV'li erişkinlerdeki RV fonksiyonlarının belirlenmesi prognostik ve terapötik açıdan önemlidir.

Ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi PAH'ın tanısının konulmasında kritik önem taşımaktadır (20). PAH tanısı, genellikle RV dilatasyonu ve disfonksiyonu da dahil olmak üzere geç safhalara gelene kadar birkaç yıl gecikmektedir (21, 22). HIV ile enfekte olan bireylerde, RV fonksiyonlarının rutin ekokardiyografik incelenmesinin PAH tanısındaki rolü net bilinmemektedir.

2.2.2. Klinik özellikler ve tanı

HIV'le ilişkili PAH'ta klinik tablo İPAH'a benzer. Tanı sırasında hastaların %71-81'inde ileri evre Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı (DSÖ-FS) saptanır (10,23). Hastalarda, karaciğer hastalığı (kronik hepatit B ya da C), ilaç ya da toksinlere maruz kalma ya da intravenöz madde kötüye kullanımına bağlı pulmoner emboli gibi başka PAH risk faktörleri bulunabilir (10). Bu hastaların %80'inden fazlası yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi almaktadır ve HIV kontrol altındadır (10,23).

Asemptomatik HIV enfeksiyonlu kişilerde PAH taraması yapılmamalıdır. Nedeni açıklanamayan dispne bulunan hastalarda, ekokardiyografik değerlendirme, miyokardit, kardiyomiyopati ya da PAH gibi HIV'le ilişkili kardiyovasküler komplikasyonları saptamak amacıyla yapılmalıdır.

HIV enfeksiyonlu hastalarda PAH ölüm açısından bağımsız bir risk faktörüdür ve 3 yıllık sağkalım oranı hafif ölçüde semptomatik hastalarda %84 iken, en ileri olgularda (DSÖ-FS III/IV) %21'e düşmektedir (23).

2.2.3. Tedavi

HIV’le ilişkili PAH tedavisi diğer PAH formlarına göre daha belirsizdir. HIV’le ilişkili PAH bulunan hastaların tedavisine dair sadece 3 adet randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Çalışmaların bir tanesinde oral yoldan aktif bir prostanoid olan beraprost (24), diğer ikisinde ise seçici endotelin reseptör antagonisti olan ambrisentan incelenmiştir (25). Çalışmaların tamamında, HIV ile ilişkili PAH olguları çalışma topluluğunun %5’inden azını oluşturmuştur.

HIV’li PAH hastalarında kanama riskinin yüksek olması, tedaviye uyum sorunları ve ilaç etkileşimleri nedeniyle, antikoagülasyon rutin olarak tavsiye edilmemektedir.

HIV’le ilişkili PAH bulunan hastalar genellikle vazoreaktivite testlerine yanıt vermemektedir (26). Dolayısıyla bu hastalara kalsiyum kanal blokeri uygulanmamalıdır. Literatürde yer alan birkaç çalışmada HIV’le ilişkili PAH hastalarında intravenöz epoprostenol, subkütan treprostinil ve inhale iloprostun egzersiz toleransı, hemodinamik durum ve semptomlarda iyileşme sağlayabileceğini düşündüren sonuçlar alınmıştır (27-29). Yapılan iki çalışmada HIV’le ilişkili PAH hastalarında bosentanın etkileri araştırılmış ve hemodinamik durumu içeren bütün etkinlik ölçütlerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir (30,31). Hepatik tolere edilebilirlik açısından sonuçlar, diğer PAH formlarını inceleyen çalışmalardakine benzemektedir. Küçük örneklem sayısı bu çalışmaların yorumlanmasını sınırlandırmaktadır. Sildenafil kullanılması durumunda, eşzamanlı ritonavir ve sakinovir tedavisi gören hastalarda ilaç etkileşimlerini önlemek için ilaç dozunun ayarlanması gerekmektedir.

2.3. Galectin-3

Beta galaktosidaz bağlayan bir lektin olan Gal-3 önemli bir proinflamatuvar mediatördür. Fibroblast proliferasyon ve transformasyonunu içeren profibrotik cevabın oluşmasında etkilidir. B-katenin ve axin için bağlanma noktaları içermekte ve ekstrasellüler matriks ve matriks metalloproteinaz içeriğine etki göstermektedir. Ekstrasellüler matrikste kollajen depolanmasına aracılık etmekte ve CD98 üzerinden makrofajlarla etkileşerek sitokin ve kemokinlerin üretimini uyarmaktadır. Aktin, tip 1 kollajen ve transforming büyüme faktörü-b1 ekspresyonu, galectin-3 aracılığı ile olmaktadır.

Gal-3, kalp hastalıkları, kanserler ve sistemik skleroz gibi çeşitli inflamatuvar durumlarda rol oynamaktadır. PAH için önemli bir biyobelirteçtir. Kardiyak hipertrofi, miyofibroblast çoğalması, inflamasyon ve matriks birikimi gibi patolojilerle maladaptif miyokardın yeniden biçimlenmesinde önemli rol oynamaktadır (32).

Akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarında başvuruındaki tek Gal-3 değeri, hastalığın ciddiyetini gösteren ekokardiyografik parametrelerden bağımsız olarak 4 yıllık mortalitede önemli bir öngördürücüdür.

Dispneik hastalar arasında akut dekompanse kalp yetmezliği olsun veya olmasın Gal-3 konsantrasyonları ile ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografik göstergeleri arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur.

2.3.1. HIV, PAH ve Galectin-3 ilişkisi

PAH teşhisi ve prognozu için mevcut biyobelirteçler olan beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal Pro beyin natriüretik peptid, kalbin yüksek pulmoner vasküler ardyüke fonksiyonel ve morfolojik yanıtını yansıtır. Bununla birlikte, RV için özgül olmamaları, erken PAH'ta yanlış negatiflikler, obezitede azalmış düzeyler, yaş ve cinsiyete göre fizyolojik değişiklikler nedeniyle her iki biyolojik belirtecin kullanımı sınırlıdır (33-39). RV yeniden şekillendirmeyi yansıtan ve mevcut biyolojik belirteçleri

tamamlayan yeni bir biyolojik belirteçin geliştirilmesi, önemli bir klinik ihtiyacı karşılayacaktır.

Gal-3, T hücrelerdeki immünolojik sinapslara transloke olur. Burada Alix (ALG-2 interacting protein X) ile iletişime girer. Alix, ESCRT (endosomal sorting complex required for transport) ile koordine olarak HIV-1 virion salınımını artırır. HIV-1'in tat proteini Gal -3 ekspresyonunu artırır.

Gal-3, miyokardiyal hücre dışı matriste, metalloproteinaz 1 ve prokollajen III ile birlikte etkili olmaktadır (40,41). Serum Gal-3 seviyeleri, sol kalp yetmezliğinde tanısal ve prognostik olmasına rağmen, RV yeniden şekillenmesinin öngörülmesindeki rolü daha az belirtilmiştir (42). Akut dispneli hastalarda, Gal-3, RV fraksiyonel alan değişikliği ile negatif, tahmini RV sistolik basıncı ile pozitif korelasyon göstermiştir (43).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma tek merkezli, prospektif bir çalışmadır.

Veriler, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ile Merkez Laboratuvarı'ndan elde edildi.

HIV enfeksiyonu tanısı konulmuş ve enfeksiyon hastalıkları tarafınca takibi yapılan, sebebi açıklanamayan nefes darlığı şikayeti olan 60 erişkin ile görüşüldü. Çalışmaya alınması planlanan bu kişilerin 26'sı çalışmaya katılmak veya aydınlatılmış onam vermek istemediğinden, 4 kişi de RV serbest duvarının görüntülenmesi için zayıf akustik pencereleri olması nedeniyle çalışma dışında bırakıldı.

Biyomarker artış veya azalmasının kafa karıştırıcı nedenlerini ortadan kaldırmak için, kardiyomiyopati, miyokard infarktüsü öyküsü, perkütan koroner girişim veya koroner arter bypass ameliyatı da dahil olmak üzere mekanik revaskülarizasyon öyküsü olan veya koroner arter stenozunun %50'den fazla olduğu belgelenmiş, glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/kg/1.73 m²'den az veya ileri karaciğer hastalığı (siroz, kronik hepatit B veya C enfeksiyonu, kanser) olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya alınan kişilerin tamamından aydınlatılmış onam alındı. Çalışma popülasyonunun tamamına ekokardiyografi yapıldı ve tüm katılımcılardan serum örneği alındı.

Demografik ve klinik veriler katılımcı görüşmesi ve tıbbi kayıt incelemesi ile toplandı. Laboratuvar sonuçları tıbbi kayıtlardan elde edildi. Gal-3 düzeyi tarafımızca çalışıldı.

Transtorasik ekokardiyografi

Katılımcılara Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda demirbaş malzemesi olarak bulunan Philips Affinity 70 cihazıyla prospektif olarak 28/12/2016-05/02/2017 tarihleri arasında transtorasik ekokardiyografi yapıldı.

Doppler ölçümleri, tahmini pulmoner arter basıncı ile sağ ventrikül fonksiyonları dahil konvansiyonel ekokardiyografik ölçümler ve değerlendirmeler Amerikan Ekokardiyografi Derneği önerilerine göre elde edildi (44,45). Görüntüler dijital olarak ilgili cihaza kaydedildi, sağ ventriküler strain ölçümü ilgili cihaz ve özel program eşliğinde yorumlandı.

Tahmini sistolik pulmoner arter basıncı hesaplaması için triküspit regürjitan jetin maksimum velositesi ölçüldü. Velosite üzerinden modifiye Bernoulli denklemi ile hesaplanan değere vena kava inferior boyutunun solunum ile değişimine dayanarak elde edilen sağ atrial basınç eklendi (46).

Triküspit anüler düzlem sistolik ekskursiyonu (TAPSE) lateral triküspit kapak anulustan M mod aracılığı ile ölçüldü.

Sağ ventrikül longitudinal strain değerlendirilmesi

Speckle tracking ile strain analizi, endokardiyal RV yüzeyinin apikal 4 boşluk görüntüleri kullanılarak yapıldı. Tüm endokardiyal segmentlerin izlenebilmesi için özel bir dikkatle "nokta ve tıkla" yaklaşımı kullanılarak işlem gerçekleştirildi. Daha sonra daha büyük ikinci bir konsantrik sınır otomatik olarak üretildi ve epikardın yakınında manuel olarak ayarlandı. Speckle tracking, beneklerin veya doğal akustik belirteçlerin her bir görüntüdeki hareketini kardiyak döngü boyunca otomatik olarak analiz etti. Doku hareketini temsil eden bu akustik belirteçlerin yer değişimi, bölgesel strain vektörlerinin uzunlukları ile başlangıç uzunluğundaki değişimlerin hesaplanması için kullanılan uzamsal ve zamansal verileri sağladı. Longitudinal ekseninde miyokard kalınlaşması anlamlı olarak kabul edildi.

Görüntü daha sonra otomatik olarak her segmentte, ilgili segmente karşılık gelen zaman- strain eğrileri ile 6 standart parçaya bölündü. RV serbest duvarının apikal, orta ve bazal bölgelerinden strain değerleri elde edildi.

Tüm çalışmalar bir araştırmacı kardiyolog tarafından okundu ve deneyimli bir kardiyolog tarafından gözden geçirildi.

Galectin -3 düzeylerinin değerlendirilmesi

Kliniğimizde demirbaş malzemesi olan serum tüpüne, katılımcıdan enfeksiyon hastalıklarında aynı gün rutin laboratuvar incelemeleri için elde edilen kan örneğinden alınarak, santrifüj edildikten sonra numuneler oluşturuldu ve kullanım için üreticinin ve araştırmacı tıbbi biyokimya uzmanının talimatlarına göre -80°C’de saklandı. Numuneler, analiz için bir çekirdek laboratuvar tesisine gönderildi, çalıştırıldı ve tek bir operatör tarafından hesaplandı. Gal-3 seviyeleri, chemiluminescence immünoassay yöntemi (The ARCHITECT i1000SR immunoassay analyzer, Abbott Park, Illinois, U.S.A.) kullanılarak ölçüldü. Sonrasında tüm verilerin analizi ve yorumlanması yapıldı.

Yapılan tetkikler non-invaziv olup, herhangi bir risk ve zarara yol açacak durum söz konusu değildi. Katılımcılara herhangi ek bir tedavi uygulanmadı.

Çalışmamızdaki serum Gal-3 ortalama değeri “cut-off” (sınır değer) alınarak katılımcılar iki gruba ayrıldı. Triküspit regürjitan akım maksimum velositesi üzerinden tahmini sistolik pulmoner arter basıncı hesaplandı ve 30 mmHg’nin üzerinde olan değerler, artmış sistolik pulmoner arter basıncı olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler toplandıktan sonra Akdeniz Üniversitesi İstatistik Danışma Birimi'nden yardım alınarak verilerin analizi yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri ile ortaya konuldu. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde, veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız Örneklem t Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde takipli olan Human Immunodeficiency Virus enfeksiyonu tanılı, açıklanamayan nefes darlığı şikayeti bulunan 30 erişkin alındı.

Çalışmaya alınan tüm katılımcılara transtorasik ekokardiyografi yapıldı. 2 hastanın teknik nedenlerle serum tüpü deforme olduğundan Gal-3 çalışılamadı.

Katılımcıların 9'u (%30) kadın, 21'i (%70) erkekti. Cinsiyet dağılımı Tablo 4.1.'de yer almaktadır.

Tablo 4.1. Cinsiyet dağılımı

	Katılımcı sayısı (n)	Katılımcı yüzdesi (%)
KADIN	9	30,0
ERKEK	21	70,0
Toplam	30	100,0

Demografik özellikler Tablo 4.2.'de yer almaktadır.

Tablo 4.2. Demografik özellikler

	Ortalama
YAŞ (yıl)	46,27
KİLO (kg)	72,83
BOY (cm)	170,57
BMI (kg/m²)	25,10

Transtorasik ekokardiyografi bulguları Tablo 4.3.'te yer almaktadır.

Tablo 4.3. Transtorasik ekokardiyografi bulguları

	Sayı (n)	Ortalama
RVSTRAIN	30	-23,26±3,60
TAPSE (mm)	30	20,01±3,40
TYMAXVEL (m/sn)	30	2,32±0,38
PAB (T)	30	27,2 ± 7,6
EF (%)	30	65,20±5,10
S' (cm/sn)	30	13,45±2,21
RVFAC (%)	29	38,12±7,72
TRIKUSPIT ANULER ÇAP (mm)	27	27,00±3,39
AO (mm)	30	27,77±3,08
LA (mm)	30	32,83±5,06
LVEDÇ (mm)	30	43,50±2,96
LVEŞÇ (mm)	30	27,10±2,98
IVD (cm)	30	1,07±0,23
PW (cm)	30	1,04±0,14
MİTRALE (m/sn)	30	0,76±0,22
MİTRALA (m/sn)	28	0,73±0,15
AOVEL (m/sn)	30	1,32±0,37

AO: Aort çapı, LA: Sol Atriyum Çapı, LVEDÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap, LVEŞÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap, IVD: Sol Ventrikül İnterventriküler Septum Çapı, PW: Sol Ventrikül Posterior Duvar Çapı, MİTRAL E: Mitral E Dalga Akım Hızı, MİTRAL A: Mitral A Dalga Akım Hızı, AOVEL: Aort Velositesi, PAB(T): Tahmini Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, RV STRAIN: Sağ Ventrikül Longitudinal Myokardiyal Strain, RVFAC: Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişikliği: S': Triküspit Lateral Anulus S' Velositesi, SaKK: Sağ Kalp Kataterizasyonu, TAPSE: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Ekskürsiyonu, TY MAX VEL: Triküspit Regürjitan Akım Maksimum Velositesi

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalaması %65,2±5,1, sol ventrikül duvar kalınlıkları ortalaması [İnterventriküler septum / Arka duvar (IVD/PW)] sırasıyla 1,07±0,23 ve 1,04±0,14 cm, sol atriyum boyutu ortalaması 32,83±5,06 mm idi. Aort kapak velositesi ortalaması 1,32±0,37 m/sn, mitral E/A ortalamaları sırasıyla 0,76±0,22 ve 0,73±0,15 idi. Katılımcıların bir tanesinde 3. derece mitral yetersizlik bulunmakta iken, diğer hastalarda aort ve mitral kapakta orta veya ciddi kapak yetmezliği izlenmedi.

TAPSE değeri ortalaması $20,01 \pm 3,4$ mm, triküspit lateral anulus S' velositesi ortalaması $13,45 \pm 2,21$ cm/sn, RVFAC ortalaması $\%38,12 \pm 7,72$, RVSTRAIN ortalaması $-23,26 \pm 3,6$ idi. Katılımcıların bir tanesinde 3. derece, diğerlerinde ise hafif veya eser derecede triküspit yetersizliği olduğu görüldü. Triküspit regürjitan akım maksimum velositesi ortalaması $2,32 \pm 0,38$ m/sn idi. 3 katılımcıda ($\%10$) triküspit regürjitan akım maksimum velositesi >2.8 m/sn idi. En düşük triküspit regürjitan akım maksimum velositesi 1.7 m/sn iken, en yüksek değer 3,6 m/sn idi. Tahmini sistolik PAB değerlerinin ortalaması $27,2 \pm 7,6$ mmHg idi. Katılımcılardan 3'ünde ($\%10$) pulmoner arter sistolik basıncının 30 mmHg'dan yüksek olduğu saptandı. Bu 3 katılımcının Galectin-3 değerlerinin ortalaması $20,26 \pm 3.41$ ng/ml, TAPSE ortalaması $19,33 \pm 2.51$, S' ortalaması $14,26 \pm 2.73$, RVFAC ortalaması $40,93 \pm 11.86$, RVSTRAIN ortalaması $-25,6 \pm 3.7$ şeklinde idi.

Galectin-3 düzeyleri ortalaması $17,12 \pm 5,32$ ng/ml idi (Tablo 4.5). En düşük galectin-3 değeri 8,2 ng/ml iken, en yüksek değer 29,7 ng/ml olarak saptandı.

Laboratuvar bulguları Tablo 4.4.'te yer almaktadır

Tablo 4.4. Laboratuvar bulguları

	Sayı (n)	Ortalama
GFR (ml/dk/1.73 m ²)	30	$99,17 \pm 18,75$
SEDİMENTASYON (mm/saat)	30	$13,14 \pm 3,97$
CD4 Monoklonal Antikor Flow (%)	30	$29,93 \pm 9,83$
CRP (mg/dl)	30	$0,58 \pm 0,21$
GALECTIN-3 (ng/ml)	28	$17,12 \pm 5,32$

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, CRP: C Reaktif Protein

Gal-3 değerlerine göre oluşturulan gruplar karşılaştırıldığında, RV sistolik fonksiyon parametreleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Galectin-3 değerlerine göre sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının karşılaştırılması Tablo 4.5'te görülmektedir.

Tablo 4.5. Gal-3 değerlerine göre RV sistolik fonksiyonlarının karşılaştırılması

	Galectin <17,12 n:14	Galectin >17,12 n:14	p
RVSTRAIN	-22,66	-23,99	0,349
TAPSE	20,86	19,08	0,184
TYMAXVEL	2,21	2,37	0,152
S	13,4	13,49	0,92
RVFAC	37,06	39,91	0,33

Bağımsız İki Örneklem t Testi kullanılmıştır

TAPSE: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Ekskürsiyonu, TY MAX VEL: Triküspit regürjitan akım maksimum velositesi,

RVSTRAIN: Sağ Ventrikül Longitudinal Myokardiyal Strain, RVFAC: Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişikliği,

S': Triküspit Lateral Anulus S' Velositesi, Gal-3:Galectin-3, RV: Sağ Ventrikül

Gal-3 değerlerine göre bazal özellikler karşılaştırıldığında, Galectin-3 değerinin yüksek olduğu grupta yaş ortalaması daha fazla bulundu.

Gal-3 değerlerine göre bazal özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.6'da görülmektedir.

Tablo 4.6. Gal-3 değerlerine göre bazal özelliklerin karşılaştırılması

	Galectin <17,12 n:14	Galectin >17,12 n:14	p
GFR*	103,41	96,28	0,326
YAŞ+	40,79	50,86	0,043
KİLO*	73,71	71,79	0,624
BOY*	170,79	170,14	0,816
BMI*	25,35	24,85	0,725

* Bağımsız İki Örneklem t Testi + Mann Whitney U Testi
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, BMI: Vücut Kitle İndeksi

Serum Gal-3 değerleri ile sağ ventrikül fonksiyonları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Gal-3 değerleri ile sağ ventrikül fonksiyonlarının ilişkisi

		TY max vel * (m/sn)	RV strain +	TAPSE + (mm)	S' + (cm/sn)	RVFAC+ (%)
Galectin (ng/ml)	r değeri	0,293	0,003	-0,305	-0,044	0,037
	p değeri	0,13	0,988	0,114	0,826	0,852

Korelasyon için Pearson testi kullanılmıştır

TAPSE: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Ekskürsiyonu, TY MAX VEL: Triküspit regürjitan akım maksimum velositesi, RVSTRAIN: Sağ Ventrikül Longitudinal Myokardiyal Strain, RVFAC: Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişikliği, S': Triküspit Lateral Anulus S' Velositesi

5. TARTIŞMA

Literatürde HIV’li erişkinlerde pulmoner arter hipertansiyonu ve Gal-3 arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız, dispne yakınması olan HIV’li erişkinlerde, Gal-3 düzeylerinin PAH varlığını öngördürücü değerini belirlemek amacıyla planlandı.

Geçtiğimiz yıllarda HIV’li kişilerde PAH’un mekanizmasının tanımlanması için birçok çalışma yapılmıştır (47-50). HIV ile ilişkili PAH’un mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte enfeksiyonun, enflamasyon ve büyüme faktörleri üzerinde etkileri olabileceği, bu durumun da PAH’a yatkınlığı olan hastalarda tetikleyici olabileceği düşünülmektedir.

Speich ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmada, HIV ile enfekte kişilerde PAH gelişme olasılığının genel popülasyonla karşılaştırıldığında 2500 kat arttığı saptanmıştır (51). Bigna ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları çalışmada ise, Afrika’da HIV ile enfekte 664 hastada PAH prevalansı %14 olarak saptanmıştır (52). Schwarze-Zander ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada da, HIV ile enfekte 374 hastanın 23’ünde (%6.1) PAH saptanmıştır (53). Brittain ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada HIV ile enfekte kişiler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği prevalansının daha fazla olduğu saptanmıştır (54). Çalışmamızda ise katılımcılardan 3’ünde (%10) sistolik pulmoner arter basıncının 30 mmHg’dan yüksek olduğu saptandı.

HIV ile enfekte, açıklanamayan dispne yakınması olan kişilerde, PAH’un erken tanısı için şüphelenme ve ekokardiyografik tarama önemli gözükmektedir.

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonları ve yapısal değişikliklerini ortaya koyan ekokardiyografik parametreler, primer pulmoner hipertansiyonda prognoz açısından değerli bilgiler sağlar (55-57). Bu nedenle PAH’dan şüphelenilen her hastaya ekokardiyografi yapılması makul gözükmektedir. Sağ ventrikülün sistolik disfonksiyonu, çap ve duvar kalınlığında artış, pulmoner hipertansiyona eşlik eden bulgulardır.

HIV enfeksiyonlu semptomatik hastalarda PAH tanısının konulmasında triküspit yetersizlik akım hızının sınır değeri 2,5 m/s olarak kabul edildiğinde sonuçların %72'sinin yalancı pozitif olduğu saptanmıştır. Sınır değer 2.8 m/sn olarak kabul edildiğinde ise, sonuçların %29'unun yalancı pozitif olduğu bulunmuştur (58). Çalışmamızda tahmini sistolik PAB yüksekliğine, sınır değer 2,8 m/sn olarak alınarak karar verilmiştir.

Sachdev ve arkadaşlarının 2011 yılında 80 adet grup 1 PAH'lu hastada yaptıkları çalışmada, tüm hastalarda bozulmuş RV sistolik strain saptanmış, RV longitudinal sistolik strainin, muhtemel sağ kalp yetmezliği, klinik bozulma ve mortaliteyi öngördüğü belirtilmiştir (59).

Simon ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada HIV'li hastalarda RV disfonksiyonunun prevalansı araştırılmıştır. HIV ile enfekte olan 104 erişkin çalışmaya dahil edilmiştir. Sistolik pulmoner arter basıncı, TAPSE, RV STRAIN, RVFAC dahil RV fonksiyonu ölçümleri yapılmıştır. On altı olguda (%15) sistolik pulmoner arter basıncı 35 mmHg'nin üzerinde, ancak RV fonksiyonları sistolik pulmoner arter basıncı normal olanlarla benzer bulunmuştur. RVFAC 11 hastada %35'in altında bulunmuştur. RV STRAIN -27.3'ün altında olan bireylerde TAPSE daha düşük olarak gözlenmiş, ancak sistolik pulmoner arter basıncı veya diğer ölçümlerle arasında fark olmadığı görülmüştür (60).

Jarrett ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada, HIV ile PAH birlikteliğinin, sağ kalp yetmezliği ve ölüme yol açtığı gösterilmiş, gelecekte HIV'nin PAH etiyolojisinde en sık neden olabileceği ileri sürülmüştür (61).

Fenster ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada, pulmoner arter hipertansiyonu olan kişilerde, Gal-3 düzeyleri ile sağ ventrikülün fonksiyonel ve morfolojik parametreleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kontrol grubunda 10 ve PAH grubunda 15 kişi olmak üzere çalışmaya 25 kişi dahil edilmiştir. PAH grubundaki hastaların tamamında pulmoner arter basıncı yüksekliği sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, Gal-3 düzeyinin artışı ile TAPSE'deki azalma ve RV Strain'i de içeren sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının bozulması ilişkili

bulunmuştur (62). Guo ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada Gal-3 düzeyi ile PAH progresyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Gal-3, platelet aracılı büyüme faktörü aracılığıyla PAH patogenezinde etkili bulunmuştur (63). Calvier ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada, Gal-3 ile PAH arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya 57 PAH hastası alınmış olup bu hastalardan 41 tanesi idiopatik PAH ve 16 tanesi bağ doku hastalığı ilişkili PAH'dur. Her iki grupta, Gal-3'ün plazma düzeyleri ile hastalık progresyonu arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir (64). Benzer şekilde Mazurek ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada Gal-3'ün pulmoner hipertansiyonda, mortalite için bağımsız ve kuvvetli bir öngördürücü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (65).

Çalışmamızda, HIV'li katılımcılarda Gal-3 düzeyi ortalama 17,12 ng/ml ölçüldü. Bu değerin, Gal-3 için sağlıklı popülasyonda saptanan normal aralığın üzerinde olduğu görüldü (çalışma kitinin ürün bilgisinde sağlıklı kişilerde sınır değer 14,8 ng/ml olarak tanımlanmıştır). Tahmini sistolik pulmoner arter basıncı 30 mmHg'dan yüksek olan 3 katılımcının Gal-3 değerlerinin ortalaması ise 20,26 ng/ml olarak hesaplandı. Gal-3 düzeylerine göre gruplar karşılaştırıldığında, RV sistolik fonksiyon parametreleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Gal-3 değerinin yüksek olduğu grupta yaş ortalaması daha fazla bulundu. Ancak literatür gözden geçirildiğinde yaşın Gal-3 düzeyleri üzerine etkisini ortaya koyan veri bulunamamıştır.

Fogel ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada HIV-1'in tat proteininin Gal-3 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (66).

Sato ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada galectin, HIV-1 patogenezinde sorumlu tutulmuş ve galectin benzeri lektinleri hedef alan ilaç araştırmaları ile HIV-1 tedavisinde umut arayışına başlanmıştır (67).

HIV'nin makrofaj ölümüne kaspaz aracılığıyla yol açtığı bilinmektedir. Xue ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada Gal-3'ün, HIV-1 ile enfekte makrofajların kaspaz bağımsız ölümünü artırdığı gösterilmiştir (68).

Wang ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada Galectin-3'ün Alix ve Gag p6 aracılığıyla HIV-1 enfeksiyonunu artırdığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda HIV ile enfekte ve dispne yakınması olan kişiler değerlendirildi. Ortalama Gal-3 değerlerinin, sağlıklı popülasyon için sınır olarak kabul edilen değerlerin üzerinde olduğu görüldü. Literatürde, Gal-3 ile pulmoner arteriyel hipertansiyon ilişkisini ortaya koyan çalışmalar yanında, Gal-3'ü pulmoner arteriyel hipertansiyon patogenezinde sorumlu tutan çalışmalar da mevcuttur. Pulmoner arter basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonlarında belirgin değişiklik olmadan saptanan Gal-3 yüksekliği bu grup hastalarda erken bulgu olarak düşünülebilir mi? Bu hipotezimizi test etmede, Gal-3 değerleri ortalamanın üzerinde ve altında olan olguların ekokardiyografik takip parametreleri yol gösterici olacaktır.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda pulmoner hipertansiyon tanısının konulmasında transtorasik ekokardiyografi kullanılmış olup, sağ kalp kateterizasyonu yapılmamıştır. Sağ kalp kateterizasyonunun, pulmoner arter basıncı değerlendirmesinde altın standart olduğu unutulmamalıdır. Özellikle ekokardiyografide pulmoner arter basıncı yüksek saptanan olgularda tedavi yaklaşımında yol gösterici olarak kabul edilir.

Pulmoner hipertansiyon etiyolojisinde HIV'nin oranının düşük olması nedeniyle çalışma popülasyonunun sınırlı sayıda olduğu söylenebilir. Olgu sayısının daha fazla olduğu ve farklı sınır Galectin-3 değerlerinin alındığı randomize çalışmalar, HIV'de Galectin-3 düzeyleri ile pulmoner hipertansiyon ilişkisine dair farklı bilgiler sunabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız, dispne yakınması olan HIV'li erişkinlerde, Gal-3 düzeylerinin PAH varlığını öngördürücü değerini belirlemek amacıyla planlandı.

Gal-3 düzeyi ortalama 17,12 ng/ml ölçüldü. Bu değer, Gal-3 için sağlıklı popülasyonda saptanan normal aralığın üzerinde olduğu görüldü. Tahmini sistolik pulmoner arter basıncı 30 mmHg'den yüksek olan 3 katılımcının Gal-3 değerlerinin ortalaması ise 20,26 ng/ml olarak hesaplandı. Gal-3 düzeylerine göre gruplar karşılaştırıldığında, RV sistolik fonksiyon parametreleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Gal-3 değerinin yüksek olduğu grupta yaş ortalaması daha fazla bulundu.

Çalışmamızda HIV ile enfekte ve dispne yakınması olan kişiler değerlendirildi. Ortalama Gal-3 değerlerinin, sağlıklı popülasyon için sınır olarak kabul edilen değerlerin üzerinde olduğu görüldü. Literatürde, Gal-3 ile pulmoner arteriyel hipertansiyon ilişkisini ortaya koyan çalışmalar yanında, Gal-3'ü pulmoner arteriyel hipertansiyon patogeneğinde sorumlu tutan çalışmalar da mevcuttur. Pulmoner arter basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonlarında belirgin değişiklik olmadan saptanan Gal-3 yüksekliği bu grup hastalarda erken bulgu olarak düşünülebilir mi? Bu hipotezimizi test etmede, Gal-3 değerleri ortalamasının üzerinde ve altında olan olguların ekokardiyografik takip parametreleri yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda pulmoner hipertansiyon tanısının konulmasında transtorasik ekokardiyografi kullanılmış olup, sağ kalp kateterizasyonu yapılmamıştır. Sağ kalp kateterizasyonunun, pulmoner arter basıncı değerlendirmesinde altın standart olduğu unutulmamalıdır. Özellikle ekokardiyografide pulmoner arter basıncı yüksek saptanan olgularda tedavi yaklaşımında yol gösterici olarak kabul edilir.

Pulmoner hipertansiyon etiyolojisinde HIV'nin oranının düşük olması nedeniyle çalışma popülasyonunun sınırlı sayıda olduğu söylenebilir. Olgu sayısının daha fazla olduğu ve farklı sınır Galectin-3 değerlerinin alındığı randomize çalışmalar, HIV'de Galectin-3 düzeyleri ile pulmoner hipertansiyon ilişkisine dair farklı bilgiler sunabilir.

7. ÖZET

Human Immunodeficiency Virus Enfeksiyonlu Hastalarda Pulmoner Arter Hipertansiyonu ve Galectin İlişkisi

Giriş: Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu bulunan hastalarda pulmoner arter hipertansiyonu oranı, genel topluma göre 2500 kat artmaktadır. Açıklanamayan dispne bulunan hastalarda HIV ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonları saptamak için ekokardiyografi endikasyonu vardır.

Önceki çalışmalarda Galectin-3 düzeyinin HIV enfeksiyonlarında arttığı saptanmıştır. Aynı zamanda, pulmoner arter basıncı yüksek hastalarda Galectin-3 düzeyinin yüksek saptandığı çalışmalar bulunmaktadır.

Çalışmamız, dispne yakınması olan HIV'li erişkinlerde ekokardiyografi ile tahmini sistolik pulmoner arter basıncını, sağ ventrikül fonksiyonlarını ve sağ ventriküler strain bulgularını değerlendirerek ve serum Gal-3 düzeyini ölçerek, Gal-3 düzeylerinin PAH varlığını öngördürücü değerini belirlemek amacıyla planlandı.

Hastalar Ve Yöntem: Çalışma tek merkezli, prospektif bir çalışmadır. HIV ile enfekte, nefes darlığı olan, nefes darlığı nedenini açıklayacak başka bir etyoloji bulunmayan, dahil edilme kriterlerini karşılayan 30 erişkin çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların tamamından aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışma popülasyonunun tamamına transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve tüm katılımcılardan serum örneği alındı, Galectin-3 çalışıldı. Ortalama Gal-3 değerine göre iki grup oluşturuldu.

Triküspit regürjitan akım maksimum velositesi üzerinden tahmini sistolik pulmoner arter basıncı hesaplandı. 30 mmHg'nin üzerinde olan değerler, artmış sistolik pulmoner arter basıncı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Katılımcıların 9'u (%30) kadın, 21'i (%70) erkek cinsiyette idi. Yaş ortalaması $46,27 \pm 14$ 'tü. Katılımcıların TAPSE değeri ortalaması $20,01 \pm 3,4$ mm, trikuspit lateral anulus s' velositesi ortalaması $13,45 \pm 2,21$ cm/sn, RVFAC ortalaması $\%38,12 \pm 7,72$, RV STRAIN ortalaması $-23,26 \pm 3,6$ idi. Triküspit regürjitan akım maksimum velositesi ortalaması $2,32 \pm 0,38$ m/sn idi. Tahmini sistolik PAB değerlerinin ortalaması $27,2 \pm 7,6$ mmHg idi.

Galectin-3 düzeyleri ortalaması $17,12 \pm 5,32$ ng/ml idi. Bu değerin, Gal-3 için sağlıklı popülasyonda saptanan normal aralığın üzerinde olduğu görüldü. Katılımcılardan 3'ünde (%10) pulmoner arter sistolik basıncının 30 mmHg'dan yüksek olduğu saptandı. Bu 3 katılımcının Galectin-3 değerlerinin ortalaması $20,26 \pm 3,41$ ng/ml, TAPSE ortalaması $19,33 \pm 2,51$, S' ortalaması $14,26 \pm 2,73$, RVFAC ortalaması $40,93 \pm 11,86$, RVSTRAIN ortalaması $-25,6 \pm 3,7$ şeklinde idi.

Sonuçlar: Gal-3 düzeylerine göre gruplar karşılaştırıldığında, RV sistolik fonksiyon parametreleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Gal-3 değerinin yüksek olduğu grupta yaş ortalaması daha fazla bulundu.

Çalışmamızda HIV ile enfekte ve dispne yakınması olan kişiler değerlendirildi. Ortalama Gal-3 değerlerinin, sağlıklı popülasyon için sınır olarak kabul edilen değerlerin üzerinde olduğu görüldü. Literatürde, Gal-3 ile pulmoner arteriyel hipertansiyon ilişkisini ortaya koyan çalışmalar yanında, Gal-3'ü pulmoner arteriyel hipertansiyon patogeneğinde sorumlu tutan çalışmalar da mevcuttur. Pulmoner arter basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonlarında belirgin değişiklik olmadan saptanan Gal-3 yüksekliği bu grup hastalarda erken bulgu olarak düşünülebilir mi? Bu hipotezimizi test etmede, Gal-3 değerleri ortalamasının üzerinde ve altında olan olguların ekokardiyografik takip parametreleri yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda pulmoner hipertansiyon tanısının konulmasında transtorasik ekokardiyografi kullanılmış olup, sağ kalp kateterizasyonu yapılmamıştır. Sağ kalp kateterizasyonunun, pulmoner arter basıncı değerlendirmesinde altın standart olduğu unutulmamalıdır. Özellikle

ekokardiyografide pulmoner arter basıncı yüksek saptanan olgularda tedavi yaklaşımında yol gösterici olarak kabul edilir.

Pulmoner hipertansiyon etiyolojisinde HIV'nin oranının düşük olması nedeniyle çalışma popülasyonunun sınırlı sayıda olduğu söylenebilir. Olgu sayısının daha fazla olduğu ve farklı sınır Galectin-3 değerlerinin alındığı randomize çalışmalar, HIV'de Galectin-3 düzeyleri ile pulmoner hipertansiyon ilişkisine dair farklı bilgiler sunabilir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner arter hipertansiyonu, Galectin-3, TAPSE, HIV

8. ABSTRACT

Relationship Between Pulmonary Arterial Hypertension and Galectin in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection

Introduction: The rate of pulmonary arterial hypertension in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection is 2500 times greater than in the general population. In patients with unexplained dyspnea there is an indication for echocardiography to detect HIV-related cardiovascular complications.

Previous studies have shown that galectin-3 levels increase in HIV infections. At the same time, there were studies in which high levels of Galectin-3 were detected in patients with high pulmonary artery pressure.

Our study was planned to determine the predictive value of serum Gal-3 level for PAH presence in HIV-infected adults with dyspnea by evaluating estimated systolic pulmonary artery pressure, right ventricular functions and right ventricular strain findings via echocardiography.

Materials and Methods: The study was a single-center, prospective trial. Written consents were taken from all the 30 adults with HIV infection and dyspnea, who meet the inclusion criterias and have no other etiology that may define their dyspnea.

All study population underwent transthoracic echocardiography. Blood samples were taken and Galectin-3 was studied. Participants were grouped due to the mean Gal-3 level.

Participants' estimated systolic pulmonary artery pressure were calculated over tricuspid regurgitant flow maximum velocity. Values over 30 mmHg were associated with an elevated systolic pulmonary artery pressure.

Results: 9 (30%) of the participants were female and 21 (70%) was male. Mean age of the participants was $46,27 \pm 14'$. Mean TAPSE was $20,01 \pm 3,4$ mm, mean tricuspid lateral annulus s' velocity was $13,45 \pm 2,21$ cm/sn, mean RVFAC was $\%38,12 \pm 7,72$, mean RVSTRAIN was $-23,26 \pm 3,6$.

Mean tricuspid regurgitant flow maximum velocity was $2,32 \pm 0,38$ m/sn. Mean estimated systolic pulmonary artery pressure was $27,2 \pm 7,6$ mmHg.

Mean Galectin-3 level of the participants was $17,12 \pm 5,32$ ng/ml. This value was found to be higher than mean Gal-3 level of healthy population. 3 (10%) of the participants had an estimated systolic pulmonary artery pressure of over 30 mmHg. Mean Galectin-3 level of these 3 participants was $20,26 \pm 3,41$ ng/ml, mean TAPSE was $19,33 \pm 2,51$, mean S' $14,26 \pm 2,73$, mean RVFAC as $40,93 \pm 11,86$, mean RVSTRAIN was $-25,6 \pm 3,7$.

When groups were compared due to Gal-3 levels, there was not a significant difference between two groups for RV systolic function parameters. Participants with higher Gal-3 levels were older.

HIV infected patients with dyspnea was evaluated in our study. Mean Gal-3 value was found to be higher than mean Gal-3 level of healthy population. There were studies which show the relationship between Gal-3 and pulmonary arterial hypertension. Also some studies blamed Gal-3 in pulmonary arterial hypertension pathogenesis. Is high Gal-3 level an early finding in this group of patients without significant change in pulmonary arterial pressure and right ventricular function? Echocardiographic follow-up parameters of these cases with high and low Gal-3 levels will help to test this hypothesis.

We used transthoracic echocardiography for the diagnosis of PAH. Right heart catheterization was not administered. Right heart catheterization is the gold standard method for assessment of pulmonary artery pressure and helps in the treatment approach of the cases with high pulmonary artery pressure.

Due to the low proportion of HIV in the etiology of pulmonary hypertension, we can assume that the study population is limited. Randomized studies with larger case populations and different galectin-3 cut-off values may provide different information about the relationship between Galectin-3 levels and pulmonary hypertension in HIV.

Key Words: Pulmonary arterial hypertension, Galectin-3, TAPSE, HIV

9. KAYNAKLAR

1. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–30.
2. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104–9.
3. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–9.
5. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J* 2009; doi: 10.1183/09031936.00145608.
6. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 55–6.
7. Naeije R, Melot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1666–71.

8. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; Eur Heart J. 2015 Aug 29. pii: ehv317. [Epub ahead of print]
9. Opravil M, Peche`re M, Speich R, Joller Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Hirschel B, Luthy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 990–5.
10. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De ZD, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 108–13.
11. Currie PF, Jacob AJ, Foreman AR, Elton RA, Brettle RP, Boon NA. Heart muscle disease related to HIV infection: Prognostic implications. BMJ 1994; 309: 1605–7.
12. Jacob AJ, Sutherland GR, Bird AG, Brettle RP, Ludlam CA, McMillan A, et al. Myocardial dysfunction in patients infected with HIV: Prevalence and risk factors. Br Heart J 1992; 68: 549–53.
13. Lebech AN, Gerstoft J, Hesse B, Peterse CL, Kjaer A. Right and left ventricular cardiac function in a developed world population with human immunodeficiency virus studied with radionuclide ventriculography. Am Heart J. 2004; 147(3): 482–8.

14. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.*1991; 115(5): 343–9.
15. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 78–92.
16. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(4): 948–54.
17. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(1): 183–8.
18. Sakata K, Yoshino H, Kurihara H, Iwamori K, Houshaku H, Yanagisawa A, et al. Prognostic significance of persistent right ventricular dysfunction as assessed by radionuclide angiography in patients with inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85(8): 939–44.
19. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Jr, Edmunds LH, Jr, Fedderly BJ, Freed MD, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease) *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1486–588.

20. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(17): 1573–619.
21. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Kirchman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: Baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137(2): 376–87.
22. Palevsky HI. The early diagnosis of pulmonary arterial hypertension: Can we do better? *Chest* 2011; 140(1): 4–6.
23. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1433–9.
24. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496–502.
25. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. 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: 3010–9.
26. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–11.
 27. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1433–9.
 28. Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Menesses R, Lazaro Salvador M, Gomez Sanchez MA, Delgado Jimenez JF, Pindado Rodriguez C, Ruiz Cano MJ, Saenz de la Calzada C. Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 421–5.
 29. Ghofrani HA, Friesse G, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F, Lohmeyer J. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 321–6.
 30. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, Fourme T, Humbert M, Delfraissy JF, Simonneau G. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1212–7.

31. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006; 92: 1164–6.
32. Karayannis G, Triposkiadis F, Skoularigis J, Georgoulas P, Butler J, Giamouzis G (2013) The emerging role of Galectin-3 and ST2 in heart failure: practical considerations and pitfalls using novel biomarkers. *Curr Heart Fail Rep* 10: 441–9
33. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, Kolbe T, Schwaiblmair M, Behr J. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 764–70.
34. Batal O, Faulx M, Krasuski RA, Khatib OF, Hammel JP, Hussein AA, Minai OA, Dweik RA. Effect of obesity on B-type natriuretic peptide levels in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 110: 909–14.
35. Rivera M, Cortes R, Salvador A, Bertomeu V, de Burgos FG, Roselló-Lletí E, Portolés M, Payá R, Martínez-Dolz L, Climent V. Obese subjects with heart failure have lower N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels irrespective of aetiology. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1168–70.
36. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, Frohlich ED. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1590–5.
37. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745–51.

38. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976–82.
39. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, Sutherland P, Omland T, Vasan RS. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254–8.
40. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, André S, Crijns HJ, Gabius HJ, Maessen J, Pinto YM. Galectin-3 marks activated macrophages in failureprone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 3121–8.
41. Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, Bos EM, van Goor H, Sanjabi B, van der Harst P, Pitt B, Goldstein IJ, Koerts JA, van Veldhuisen DJ, Bank RA, van Gilst WH, Silljé HH, de Boer R. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 107–17.
42. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, Larson MG, Levy D. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1249–56.
43. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 12: 826–32.

44. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980; 62(2): 212–7.
45. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15(2): 167–84.
46. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70(4): 657–62.
47. Pellicelli AM, Palmieri F, D'Ambrosio C, Rianda A, Boumis E, Girardi E et al. Role of human immunodeficiency virus in primary pulmonary hypertension-case reports. *Angiology* 1998; 49: 1005–11.
48. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, Edwards WD. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 37–45.
49. Weiss JR, Pietra GG, Scharf SM. Primary pulmonary hypertension and the human immunodeficiency virus. Report of two cases and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2350–4.
50. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, Magnan A, Brenot F, Rain Bet al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* 1998; 11: 554–9.
51. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991; 100: 1268–71.

52. Bigna JJ, Nansseu JR, Um LN, Noumegni SR, Simé PS, Aminde LN, et al. Prevalence and incidence of pulmonary hypertension among HIV-infected people in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(8): e011921. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011921.
53. Schwarze-Zander C, Pabst S, Hammerstingl C, Ohlig J, Wasmuth JC, Boesecke C, et al. Pulmonary hypertension in HIV infection: a prospective echocardiographic study. *HIV Med* 2015; 16(9): 578-82. doi: 10.1111/hiv.12261.
54. Brittain EL, Duncan MS, Chang J, Patterson OV, DuVall SL, Brandt CA, et al. Increased Echocardiographic Pulmonary Pressure in HIV-infected and Uninfected Individuals in the Veterans Aging Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 13. doi: 10.1164/rccm.201708-1555OC.
55. 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.
56. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
57. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 353-60.

58. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108-13.
59. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, Ammash NM, McCully RB, Miller FA, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension *Chest* 2011; 139(6): 1299-309. doi: 10.1378/chest.10-2015. Epub 2010 Dec 9.
60. Simon MA, Lacomis CD, George MP, Kessinger C, Weinman R, McMahon D, Gladwin MT, Champion HC, Morris A. Isolated right ventricular dysfunction in patients with human immunodeficiency virus. *J Card Fail* 2014; 20(6): 414-21.
61. Jarrett H, Barnett C. HIV-associated pulmonary hypertension. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017; 12(6): 566-71. doi: 10.1097/COH.0000000000000418.
62. Fenster BE, Lasalvia L, Schroeder JD, Smyser J, Silveira LJ, Buckner JK, Brown KK. Galectin-3 levels are associated with right ventricular functional and morphologic changes in pulmonary arterial hypertension. *Heart and Vessels* 2016; 31: 939–46.
63. Guo S, Feng Z. Galectin-3 mediates the effect of PDGF on pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(9): 15302-7.
64. Calvier L, Legchenko E, Grimm L, Sallmon H, Hatch A, Plouffe BD, Schroeder C, Bauersachs J, Murthy SK, Hansmann G. Galectin-3 and aldosterone as potential tandem biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2016; 102(5): 390-6. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308365.

65. Mazurek JA, Horne BD, Saeed W, Sardar MR, Zolty R. Galectin-3 Levels Are Elevated and Predictive of Mortality in PulmonaryHypertension. *Heart Lung Circ* 2017; 26(11): 1208-15. doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.012.
66. Fogel S, Guittaut M, Legrand A, Monsigny M, Hébert E. The tat protein of HIV-1 induces galectin-3 expression. *Glycobiology* 1999; 9(4): 383-7.
67. Sato S, Ouellet M, St-Pierre C, Tremblay MJ. Glycans, galectins, and HIV-1 infection. *Ann NY Acad Sci.* 2012; 1253: 133-48. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06475.x.
68. Xue J, Fu C, Cong Z, Peng L, Peng Z, Chen T, Wang W, Jiang H, Wei Q, Qin C. Galectin-3 promotes caspase-independent cell death of HIV-1-infected macrophages. *FEBS J* 2017; 284(1): 97-113. doi: 10.1111/febs.13955.