

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

**PULMONER HİPERTANSİYONU OLAN ÇOCUKLARDA
SERUM HOMOSİSTEİN, ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN VE
NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ**

**ÇOCUK KARDİYOLOJİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

Dr. Cihat ŞANLI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Deniz OĞUZ**

**ANKARA
NİSAN 2010**

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

**PULMONER HİPERTANSİYONU OLAN ÇOCUKLARDA
SERUM HOMOSİSTEİN, ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN VE
NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ**

**ÇOCUK KARDİYOLOJİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

Dr. Cihat ŞANLI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Deniz OĞUZ**

**ANKARA
NİSAN 2010**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR	iii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pulmoner Arteriel Hipertansiyon.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Sınıflama	4
2.1.4. Patogenez.....	6
2.1.5. Etiyoloji	18
2.1.6. Tedavi	25
2.1.7. PAH’da Biyobelirteçler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Hasta ve Kontrol Grupları	41
3.2. Kullanılan Yöntemler	42
3.3. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR	49
4.1. Kontrol ve Hasta Grupları’nın Demografik Özellikleri	49
4.2. Hasta Gruplarının Tanısal Dağılımı	50
4.3. Tüm Grupların Homosistein Düzeyleri	52
4.4. Tüm Grupların Homosistein, ADMA ve NO Düzeyleri	54
4.5. Tüm Grupların Yaş ile Homosistein, ADMA ve NO Düzeyleri	64

4.6. Hasta Gruplarının Karotis İMK'leri	65
4.7. Hasta Gruplarının İzlem ve Tedavi süreleri ile Homosistein, ADMA ve NO Düzeyleri	65
4.8. Grupların EKO Ölçüm Değerleri ile Homosistein, ADMA ve NO Düzeyleri	68
4.9. Hasta Gruplarının Kateter Anjiyografi Bulguları ile Homosistein, ADMA ve NO Düzeyleri	74
5. TARTIŞMA.....	79
6. SONUÇLAR	95
7. KAYNAKLAR.....	98
8.ÖZET	115
9. SUMMARY	117
10. ÖZGEÇMİŞ.....	119

KISALTMALAR

AD	:Aort darlığı
ADd	:Arka duvar diastolik çap
ADs	:Arka duvar sistolik çap
ADMA	: Asimetrik dimetilarjinin
AK	:Aort koarktasyonu
ASD	:Atrial septal defekt
AV	:Atrioventriküler
AY	:Aort yetmezliği
BDT	:Büyük damarların transpozisyonu
BMP	:Bone morphogenetic protein
ÇÇSV	:Çift çıkımlı sağ ventrikül
DDAH	:Dimetilarjinindimetilaminohidrolaz
DKH	:Doğumsal Kalp Hastalığı
DPAB	:Diastolik pulmoner arter basıncı
EDRF	:Endotel kökenli gevşetici faktör
EF	:Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	:Elektrokardiyogram
EKO	:Ekokardiyografi
ERA	:Endotelin reseptör antagonisti
ELISA	:“Enzyme-linked Immunosorbent Assay”
eNOS	:Endotelyal nitrik oksit sentaz
ET1	:Endotelin-1
FK	:Fraksiyonel kısalma
FS	:Fonksiyonel sınıflama
G.Ü.T.F.	:Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hb	:Hemoglobin
Hct	:Hematokrit
HT	:Hidroksitriptamin
IPAH	:İdiyopatik pulmoner arteriel hipertansiyon
IMK	:İntima-media kalınlığı
IVSD	:İnterventriküler septum diastolik çap
IVSS	:İnterventriküler septum sistolik çap
KKB	:Kalsiyum kanal blokeri
KMP	:Kardiyomiyopati
KVH	:Kardiyovasküler hastalıklar
LA	:Sol atrium
LPA	:Sol pulmoner arter
LV	:Sol ventrikül
LVET	:Sol ventrikül ejeksiyon zamanı
LVMPI	:Sol ventrikül miyokard performans indeksi
LVÇD	:Sol ventrikül diastolik çap
LVÇS	:Sol ventrikül sistolik çap
ME	:Mitral kapak erken diyastolik akım
MA	:Mitral kapak geç diyastolik akım
ME'	:Doku Doppler ile mitral kapak erken diyastolik akım
MA'	:Doku Doppler ile mitral kapak geç diyastolik akım
MPI	:Miyokard performans indeksi
MS	:Metiyonin sentaz
MY	:Mitral yetmezlik
MTHFR	:Metilen tetrahidrofolat redüktaz
NO	:Nitrik oksit
OPAB	:Ortalama pulmoner arter basıncı

PAB	:Pulmoner arter basıncı
PAH	:Pulmoner arteriel hipertansiyon
PDA	:Patent duktus arteriozus
PDE	:Fosfodiesteraz inhibitörü
PDD	:Pulmoner damar direnci
PFO	:Patent foramen ovale
PRMT	:Protein arjinin <i>N</i> -metiltransferaz
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
RVDC1	:Sağ ventrikül orta kaviter çap
RVDC2	:Sağ ventrikül uzun eksen çap
RVET	:Sağ ventrikül ejeksiyon zamanı
RVMPI	:Sağ ventrikül miyokard performans indeksi
SAM	:S-adenozilmetiyonin
SAH	:S-adenozil homosistein
SBS	:Sistatyonin β -sentaz
SD	:Standart sapma
SPAB	:Sistolik pulmoner arter basıncı

SPVKS	:Sol persistan vena kava süperior
SVDA	:Sistemik venöz dönüş anomalisi
TE	:Triküspit kapak erken diyastolik akım
TA	:Triküspit kapak geç diyastolik akım
TE'	:Doku Doppler ile triküspit kapak erken diyastolik akım
TA'	:Doku Doppler ile triküspit kapak geç diyastolik akım
TAR	:Trunkus arteriozus
TAPVD	:Total anormal pulmoner venöz dönüş
TAPSE	:Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi
TGF- β	:“Transforming growth factor- β ”
TXA2	:Tromboksan A2
Tx	:Transplantasyon
TOF	:Fallot tetralojisi
TSm	:Doku Doppler’de miyokardiyal sistolik dalga velositesi
TY	:Triküspid yetmezlik
VA	:Vücut ağırlığı
VEGF	:Vasküler endotelyal “growth” faktör
VSD	:Ventriküler septal defekt
VKI	:Vücut kitle indeksi
VKI-i	:Vena kava inferior inspiryum çapı
VKI-e	:Vena kava inferior ekspiryum çapı
VKS	:Vena kava süperior
VYA	:Vücut yüzey alanı

1. GİRİŞ

Pulmoner arteriel hipertansiyon (PAH), değişik uyaranların anormal hemodinamik etkileri sonucunda ortaya çıkan pulmoner arter basıncı (PAB) artışını tanımlar (1). Ortalama PAB normal bireylerde 20 mmHg'nin, pulmoner vasküler rezistans (PVR) ise 2 U'nun altında iken ortalama PAB'ın 21-24 mmHg, PVR'nin 2-3 U arasında olması sınırda PAH, ortalama PAB'ın ≥ 25 , PVR'nin 3 U'dan yüksek olması ise belirgin PAH olarak kabul edilmektedir. Çocuklarda genellikle doğumsal kalp hastalığı (DKH), parankimal akciğer hastalığı, kollajen doku ve diğer hastalıklar PAH'a yol açar (2-6). DKH'ye bağlı PAH içinde en büyük grubu asiyantotik, ikinci grubu ise siyanotik DKH'ye bağlı PAH oluşturmaktadır (7).

DKH'ye bağlı PAH konusunda özellikle son yıllarda patogeneze yönelik gelişmelerle birlikte önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bu grupta artmış pulmoner kan akımı ve endotele bağlı pulmoner arter relaksasyonunda bozulma söz konusudur (1, 8). Fonksiyonel sınıfın belirlenmesi, 6-dakikalık yürüme testi, ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonun yanı sıra son yıllarda klinisyene tanıda, hastalık şiddetinin belirlenmesinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yardımcı olabilecek gittikçe artan sayıda biyobelirteç tanımlanmaktadır (9). Bu biyobelirteçlerin büyük çoğunluğu, PAH patogenezinde önemli rol üstlenen ve endotel hasarının oluşumundan sorumlu tutulan maddelerdir (9). Son 15 yılda, insanlarda ve hayvanlarda yapılan birçok çalışma yüksek homosistein düzeylerinin, asimetrik dimetilarjinin (ADMA) seviyesini arttırarak ve nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açtığını

göstermiştir (10-12). Hiperhomosisteinemide azalmış NO biyoyararlanımına sebep olan olası mekanizmalar, hücrel stres yollarının aktive olması ve endotelial NO sentazın (eNOS) ADMA tarafından inhibe edilmesidir. ADMA, hiperhomosisteinemide vasküler fonksiyon bozukluğuna yol açan ana mediyatördür (13,14). Ayrıca karotis intima-media kalınlığının (İMK) ölçümleri aterosklerozun erken belirleyicisi olması nedeni ile artmış homosistein ve ADMA düzeylerinde karotis İMK değeriinin daha yüksek olması beklenebilir.

Araştırmamızda, PAH'ı olan ve olmayan hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunda homosistein, ADMA ve NO düzeyleri çalışılarak, PAH'ın tanısında ve izlenmesinde kullanılan rutin yöntemlerin yanı sıra endotel disfonksiyonunu gösteren bu biyobelirteçlerin kullanılabilirliği irdelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Arteriel Hipertansiyon

2.1.1. Tanım

PAH, değişik uyaranların anormal hemodinamik etkileri sonucunda ortaya çıkan PAB artışını tanımlar. PAB, pulmoner arter kan akımı ve pulmoner damar direnci (PDD) tarafından belirlenir ($\text{Basınç} = \text{akım} \times \text{direnç}$). İlerleyici bir hastalık olan PAH, erken tanı konup tedavi edilmezse sağ ventrikül yetersizliği ve ölümle sonuçlanabilir (2-6). Normalde, deniz seviyesinde sistolik PAB 15-25 mmHg, diastolik PAB 5–10 mmHg ve ortalama PAB 10–18 mmHg iken yüksek seviyelerde ise sistolik PAB 15-35, diastolik PAB 5-14, ortalama PAB ise 10-25 mmHg'dir (15,16). Ortalama PAB (OPAB) normal bireylerde 20 mmHg'nin, pulmoner vasküler rezistans (PVR) ise 2 U'nun altında iken OPAB'ın 21-24 mmHg, PVR'nin 2-3 U arasında olması sınırda PAH, OPAB'ın ≥ 25 , PVR'nin 3 U'dan yüksek olması ise belirgin PAH olarak kabul edilmektedir (2).

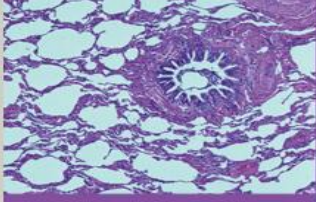
2.1.2. Epidemiyoloji

Sekonder PAH daha yaygın görülmekle birlikte bu hastalığın prevelansı ile ilgili güvenilir tahminler elde etmek, etyolojide birçok hastalığın olmasından dolayı güçtür (17). Primer PAH'ın genel nüfustaki tahmin edilen insidansı 1 milyonda 1-2 olup en sık 20 ile 40 yaş arasında görülmektedir. Çocukluk çağında hastalık her iki cinsi eşit olarak etkiler. Puberteden sonra kadınlarda daha yaygındır (oran:1.7/1) (18).

2.1.3. Sınıflama

Pulmoner hipertansiyon yıllarca primer ve sekonder pulmoner hipertansiyon şeklinde iki grupta değerlendirilmiştir. İlk olarak 1998’de Fransa’da toplanan 2. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda pulmoner hipertansiyonun ilk klinik sınıflaması yapılmıştır. 2003 yılında Venedik’te yapılan 3. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda bu sınıflama gözden geçirilmiş (19), en son 2008’de Dana Point’de yapılan 4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda ise bu sınıflama yenilenmiştir (Tablo 1) (2). Burada pulmoner hipertansiyon sebepleri 5 ana grupta toplanmıştır.

Tablo 1. Gözden geçirilmiş pulmoner hipertansiyon klinik sınıflaması
(Dana Point, 2008)

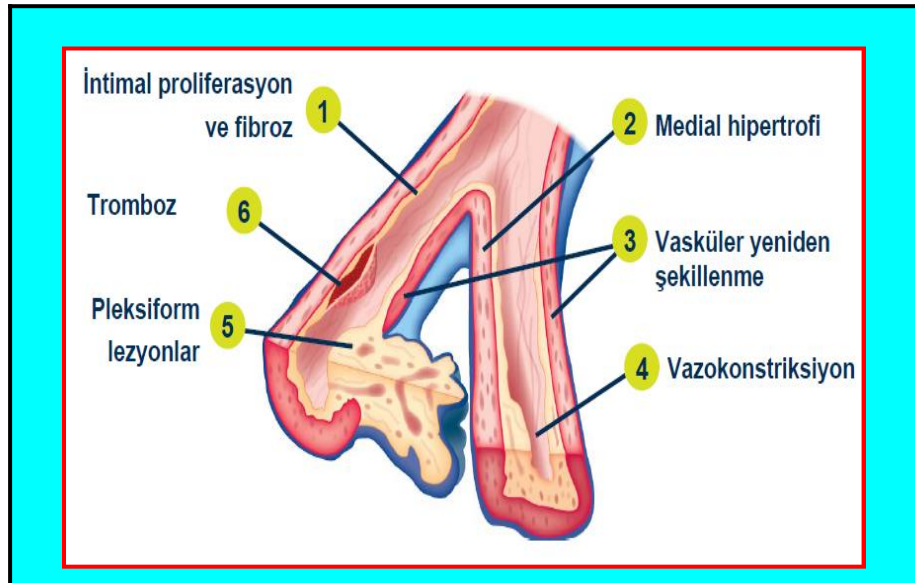
	4th World Symposium on Pulmonary Hypertension ST. REGIS MONARCH BEACH RESORT DANA POINT, CALIFORNIA FEBRUARY 11-14, 2008
PULMONER ARTERİEL HİPERTANSİYONDA SINIFLAMA	
1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 1.1. İdiyopatik PAH 1.2. Kalıtsal PAH 1.3. Aşağıdaki durumlarla ilişkili: 1.3.1 Bağ dokusu hastalıkları 1.3.2. HIV 1.3.3. Portal hipertansiyon 1.3.4. İlaçlar 1.3.5 Şantlar 1.3.6. Şistosomiyazis 1.3.7. Kronik Hemolitik Anemi 1.4. Yenidoğanın persistan PH 1.5. Venül/kapiller tutulumlu PAH (PVOD) 2. Sol kalp hastalığıyla birlikte PH 2.1. Sistolik ve diyastolik kalp hastalıkları 2.2. Valvüler kalp hastalıkları 3. Akciğer hastalığı/hipoksemiyle birlikte PH 3.1. KOAH 3.2. İnterstisyel akciğer hastalıkları 3.3. Uyku bozukluğu ile giden hastalıklar 3.4. Yüksek irtifada uzun süreli yaşam 3.5. Gelişimsel anormallikler 4. Kronik trombotik ve/veya embolik hastalığa bağlı PH 4.1 Proksimal PA'nın TE obstrüksiyonu 4.2. Distal PA'nın TE obstrüksiyonu 4.3. Trombotik olmayan pulm. Embolizm 5. Etiyolojisi bilinmeyen veya birden fazla mekanizmaya bağlı PH nedenleri	

2.1.4. Patogenez

Soldan sağa geçişli DKH'de artmış pulmoner kan akımı ve basıncı sonucunda ortaya çıkan pulmoner damar yatağındaki ilerleyici yapısal değişikliklerin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (1). Olasılıkla çok sayıda faktör rol oynamaktadır. PAH tiplerinin birçoğunda hemodinamik bulgular, pulmoner damarlardaki yapısal yeniden yapılanma (remodeling) ve işlevsel değişiklikler birbirine benzer (20-23).

Bu değişiklikler başlıca;

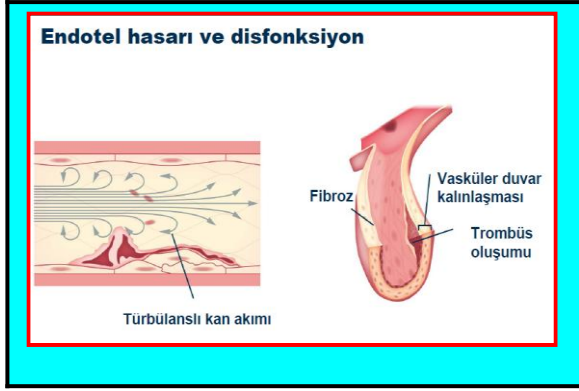
- Periferik küçük arterlerde mükülarizasyon,
- İntimada proliferasyon,
- Periferik küçük arterlerin sayısında azalma,
- Vazokonstriksiyon,
- İleri evrelerde trombus oluşumu şeklindedir (Şekil 1)



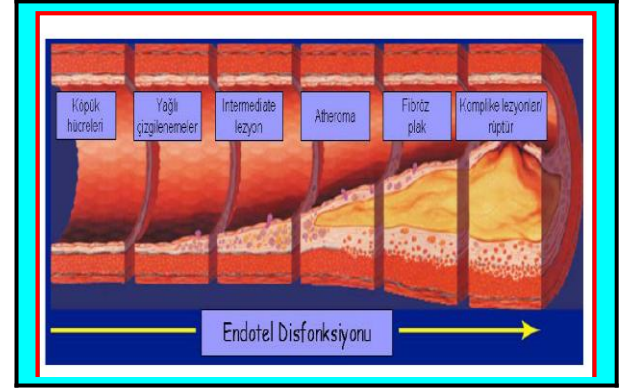
Şekil 1. Pulmoner damarlarda yapısal değişiklikler

2.1.4.1. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

PAH'ı olan hastaların akciğer biyopsilerinin elektron mikroskopik incelemelerinde endotel hücrelerinde görülen değişiklikler endotel fonksiyon bozukluğunun PAH patogenezinde rolü olabileceğini göstermektedir (Şekil 2, 3).

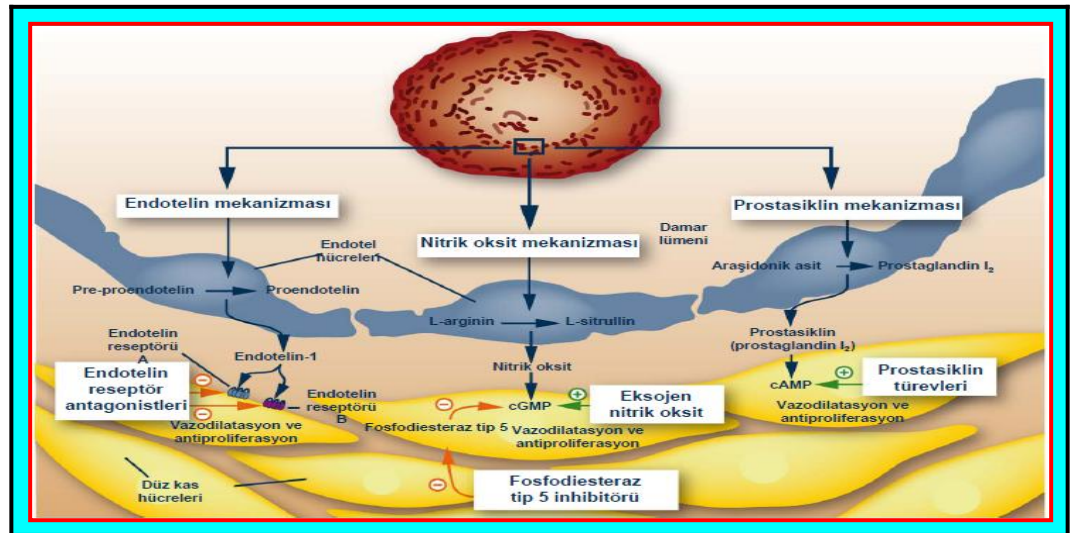


Şekil 2. PAH'da endotel fonksiyon bozukluğu



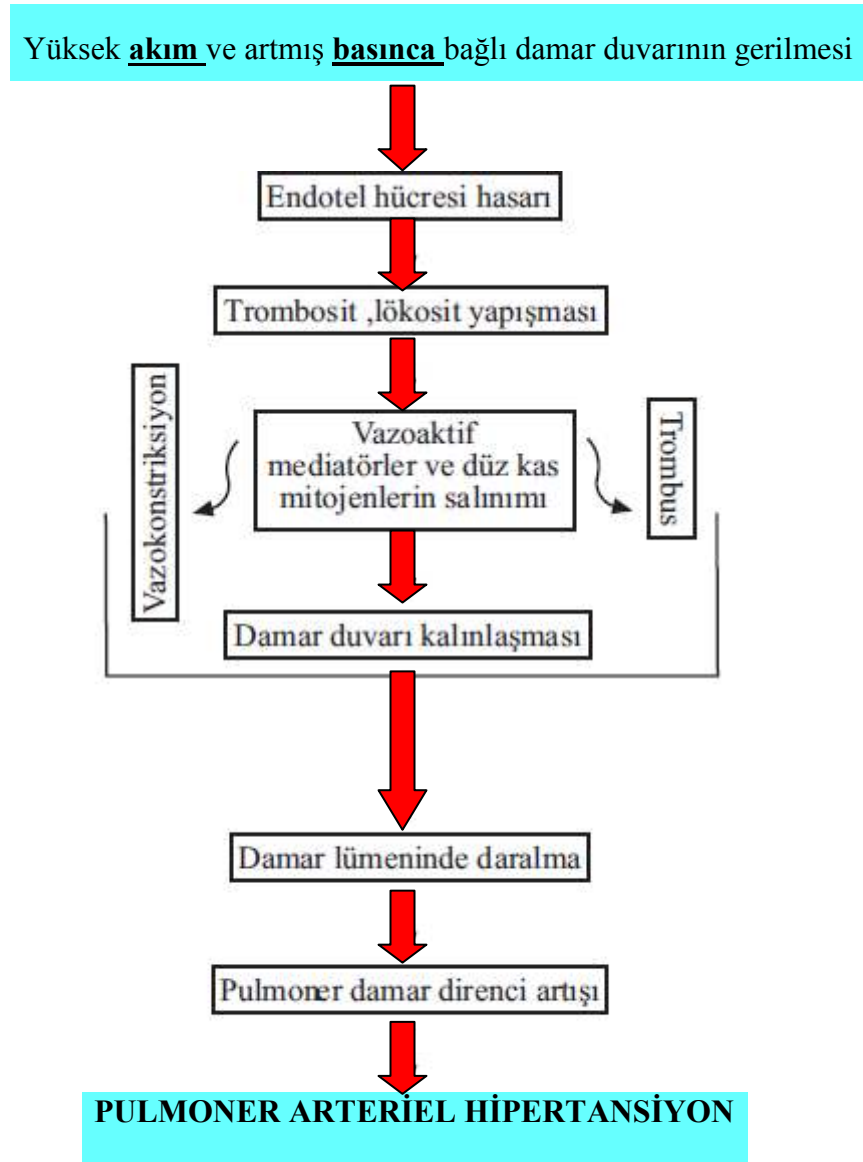
Şekil 3. PAH'da endotel fonksiyon bozukluğu

Bu hastalarda pulmoner arter endotel hücrelerinde artmış metabolik aktivitenin bir göstergesi olarak von Willebrand faktör salınımının arttığı bildirilmiştir. Bu olayın trombositlerin hasarlı endotel hücrelerine yapışmasını ve mikrotrombus oluşumunu kolaylaştırdığı ve vazodilatör maddelerin salınımına yol açtığı düşünülmektedir (Şekil 4).



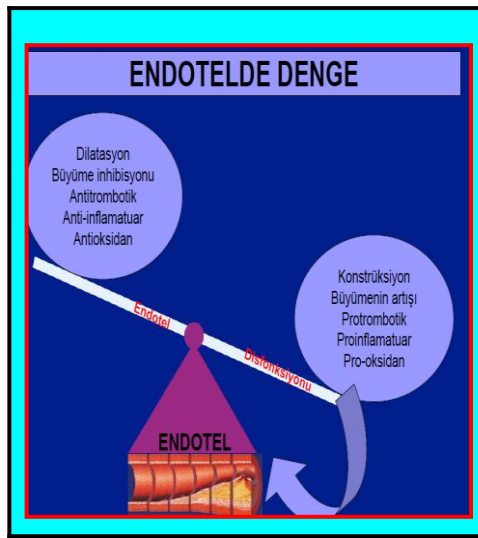
Şekil 4. Endotel kaynaklı vazodilatör maddeler

Bu veriler PAH fizyopatolojisinde değişik etkenlerle (hipoksi, artmış akım ve basınç, ilaçlar, toksinler vb) endotel hücresi hasarının önemli rolü olduğuna işaret etmektedir (Şekil 5) (24-27).

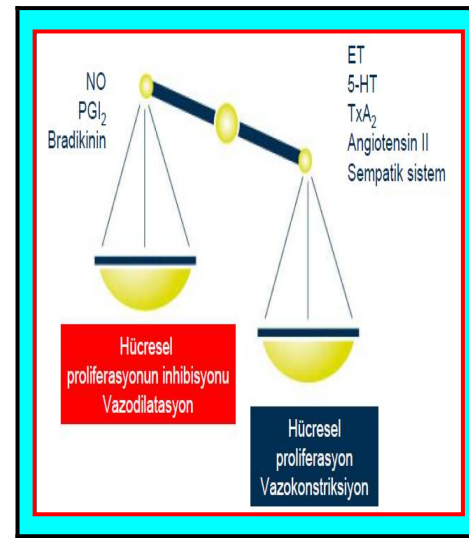


Şekil 5. Soldan sağa geçişli DKH'ye eşlik eden PAH'ın olası patogenezi

Endotel hücreleri hem dilatör, hem de konstriktör etkili vazoaktif maddeleri sentezler ve salgılar. Endotel fonksiyon bozukluğu sonucu vazokonstriktör mediyatörler artar, vazodilatör mediyatörler azalır ve sonuçta vazokonstriktör-vazodilatör denge bozulur (Şekil 6, 7).



Şekil 6. Endotelde dengenin bozulması

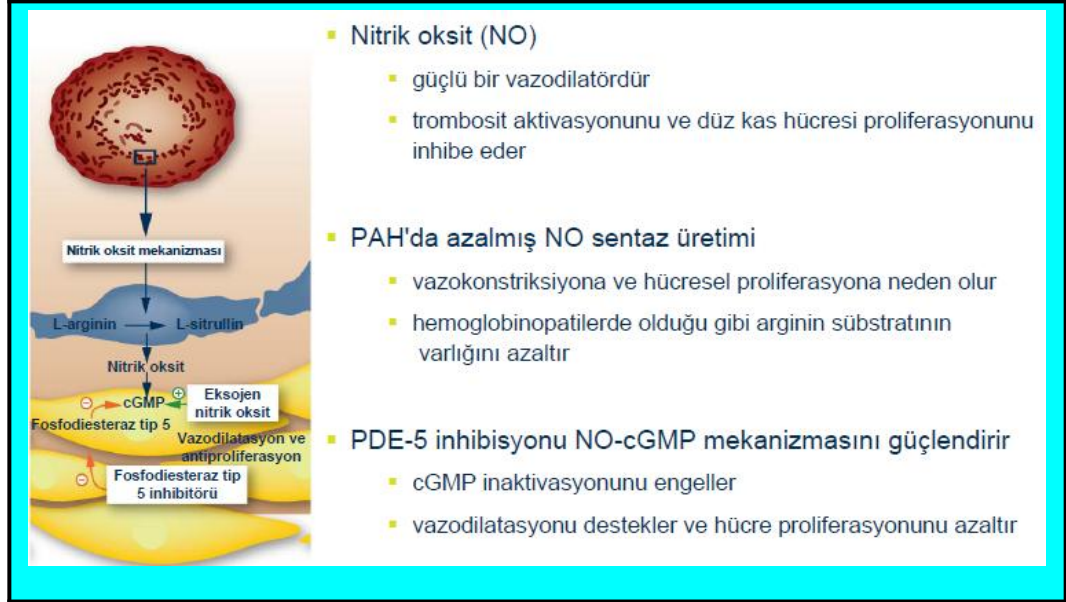


Şekil 7. Endotelde dengenin bozulması

Bu olay PAH patogenezinde kilit bir rol oynar. Vazokonstriksiyon tüm PAH tiplerinde erken ortaya çıkan ortak bir yanıttır.

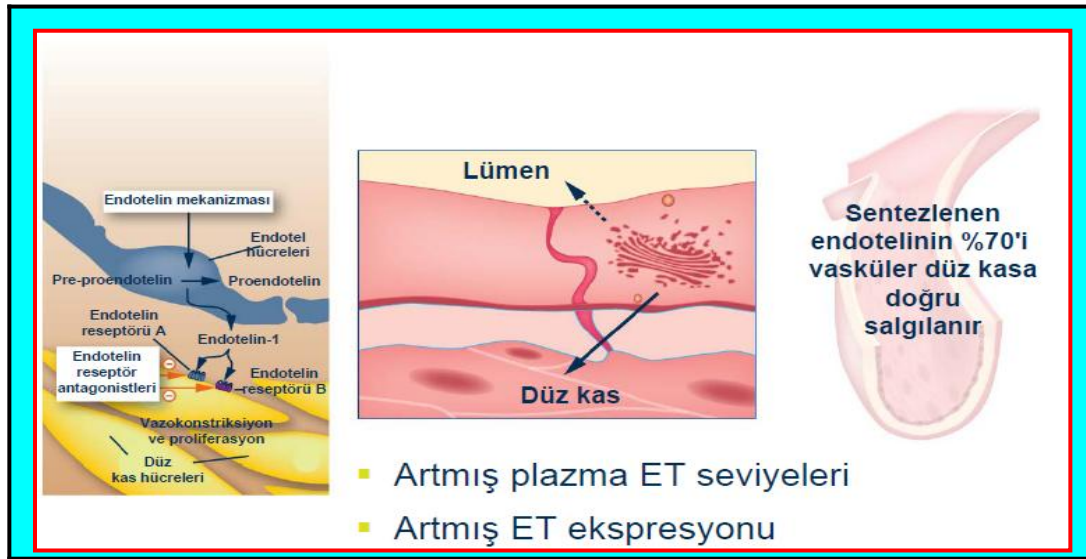
Endotel tarafından salınan vazoaktif mediatörlerden ilk bulunanı 1976'da izole edilen ve araşidonik asit ürünü olan prostasiklidir. Trombositlerde sentezlenip salınan vazokonstriktör etkili, agregasyonu artıran tromboksan A2 (TXA2) ile zıt etkilere sahiptir. Bu iki madde fizyolojik koşullarda prostasiklin lehine olan bir denge içinde salınırlar (27). PAH'ı olan hastalarda prostasiklin

birbirlerinin etkilerini güçlendirerek damar bütünlüğünün ve dolaşımın açık kalmasının sağlanmasında ortak çalışırlar (Şekil 9) (26,31,32).

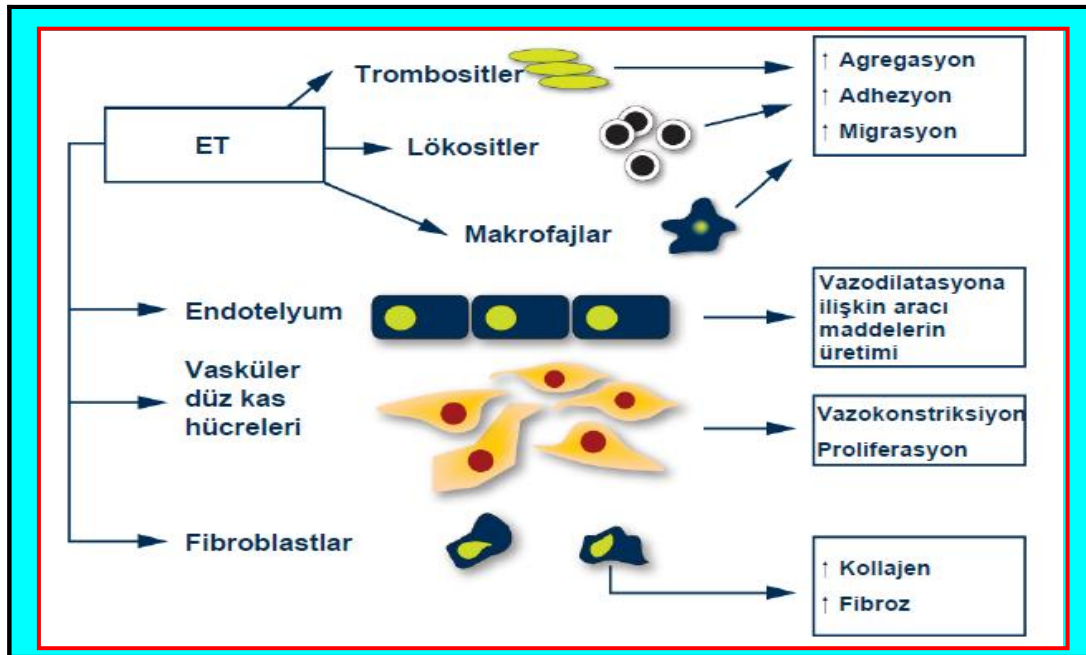


Şekil 9. PAH'da NO mekanizmasının rolü

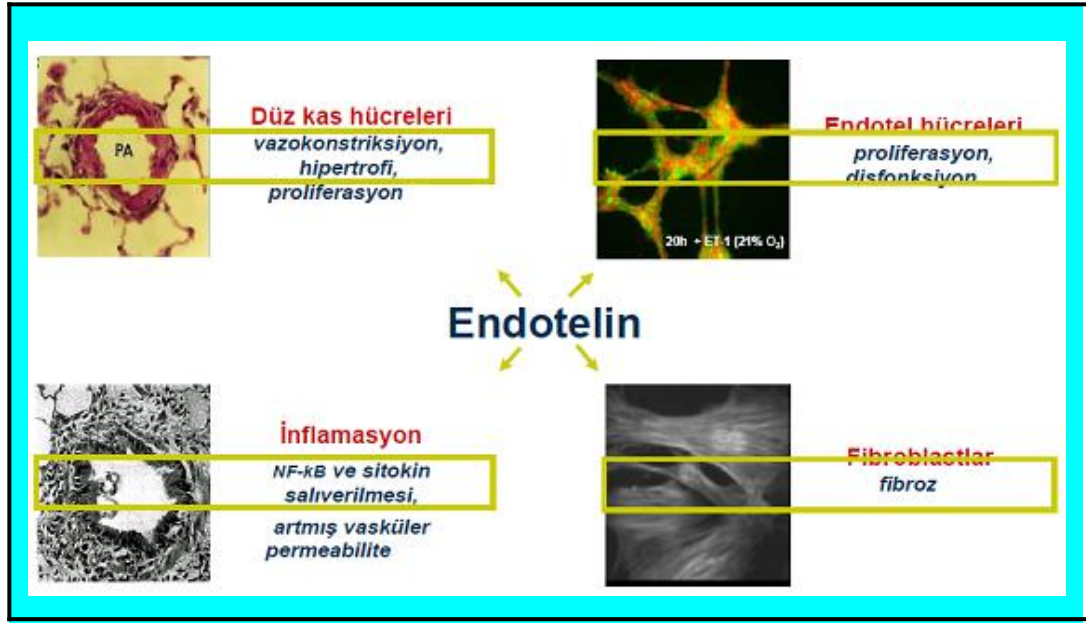
1988 yılında Yanagisawa ve ark. (33) endotel hücresi kültürlerinde endotelin adını verdikleri vazokonstriktör peptidi buldular. Endotelin 21 aminoasitli bir polipeptid olup üç izoformu (ET-1, ET-2, ET-3) vardır. Endotelin-1 bugüne kadar bilinen en güçlü vazokonstriktör maddedir. Endotelin-1'in güçlü vazokonstriktör etkilerinin dışında bir diğer önemli etkisi damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını uyarmasıdır. Soldan sağa geçişli DKH'ye bağlı PAH'da pulmoner damar yatağında ET-1 yapım artışının yanı sıra, ET-1'in akciğer klerensinin azalmasının da dolaşımdaki yüksek ET-1 düzeyinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (34). Ayrıca ET reseptör antagonisti kullanımıyla PAH'da gerileme gösterilmesi de ET-1'in PAH patogenezindeki önemini ortaya koymaktadır (Şekil 10-12) (35).



Şekil 10. PAH'da endotelinin rolü

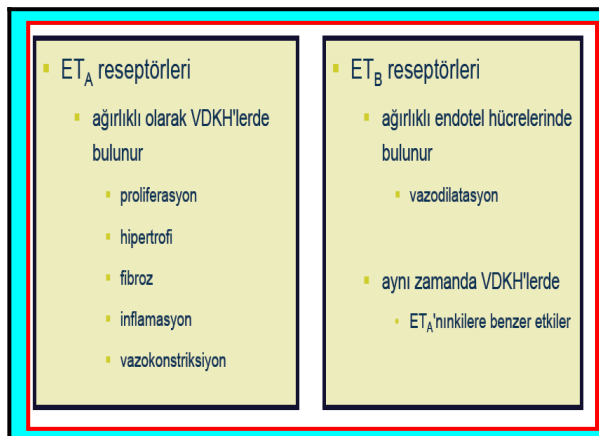


Şekil 11. PAH'da endotelinin rolü



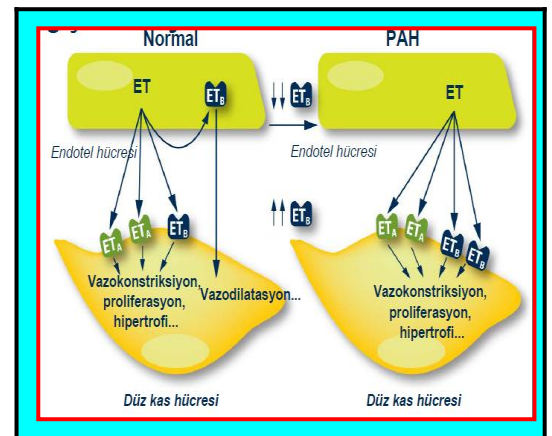
Şekil 12. PAH’da endotelinin rolü

ET-1, damar düz kası hücrelerindeki ET-A reseptörlerine bağlanarak düz kas hücresindeki kontraktıl mekanizmayı başlatır, endotel hücresi üzerindeki ET-B reseptörlerine bağlanarak da ET-1 ve ET-3’ün potasyum kanallarını etkiler ve NO ve prostasiklin sentezini artırır (Şekil 13, 14) (36-38).



VDKH: Vasküler düz kas hücresi

Şekil 13. ET reseptörlerinin etkileri



Şekil 14. ET reseptörlerinin etkileri

NO, ET-1 yapımını ve ET-1'in reseptörleri ile ilişkisini engelleyerek etki gösterir. Prostatiklinin de ET-1 yapımını azalttığı saptanmıştır. Fizyolojik koşullarda endotelden salınan bu vazoaaktif mediatörler arasında bir denge vardır. Denge, sağlıklı bireylerde damar bütünlüğünü ve kanın akışkanlığını sağlamaya yönelik olarak vazodilatör, antiproliferatif ve antitrombotik etkili NO ve prostatiklinden yanadır. Sağlıklı bireylerde pulmoner damar endotel hücrelerinde ET-1 yapımı çok düşük düzeydedir (39).

Özetle “Endotel hasarı teorisi”ne göre; endotelyumda birçok uyarana bağlı (hipoksi, artmış kan akımı, ilaçlar vb) oluşan etkiler pulmoner arter endotel hücrelerini hasara uğratmaktadır. Hasarlı endotel hücrelerinden damar bütünlüğünü koruyucu NO, prostatiklin gibi mediatörlerin yapımı ve salınımı azalmakta ve böylece ET-1 yapımının inhibisyonu ortadan kalkmaktadır. Endotel hücre yüzeyindeki bozulma sonucu trombosit adezyonu ve agregasyonu kolaylaşmakta, trombositlerle endotel hücreleri arasındaki anormal etkileşim sonucunda ET-1 salınımı uyarılmaktadır. ET-1'de, pulmoner damar yatağında vazokonstriksiyon oluşturup, düz kas ve fibroblast çoğalmasını uyarak damar lümeninde daralmaya ve pulmoner damar direncinde (PDD) artışa yol açmaktadır (Tablo 2) (40).

Tablo 2. PDD etkileyen faktörler

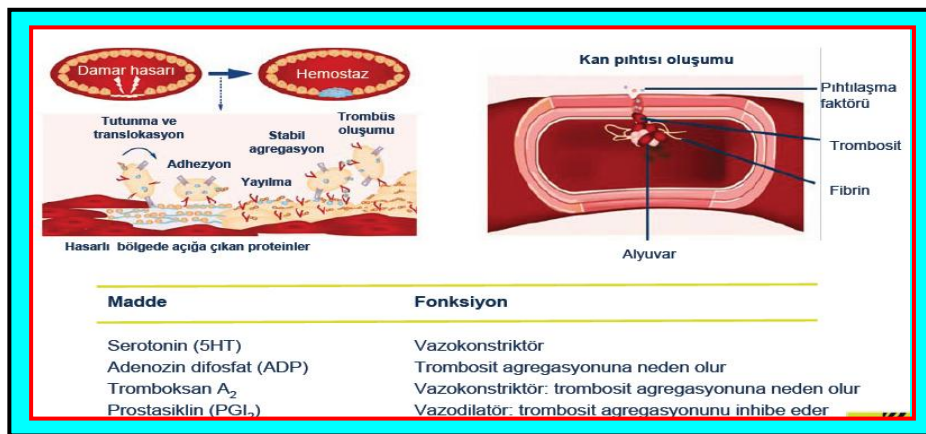
PDD'de artışa neden olanlar	PDD'de azalmaya neden olanlar	
Sempatik stimülasyon Endotelin Angiotensin II Tromboksan A ₂ Lökotrienler Hipoksi	Parasempatik stimülasyon Prostatiklin Bradikinin Nitrik oksit	Aktif
Artmış sol atriyal basınç Supin vücut pozisyonu	Artmış kalp debisi Yüksek akciğer volümleri	Pasif

2.1.4.2. K⁺ Kanal İşlev Bozukluğu

Son yıllarda üzerinde önemle durulan vazokonstriksiyona yol açan diğer bir etken de (idiyopatik PAH'da) düz kas hücrelerindeki voltaj kontrollü K⁺ kanallarındaki işlev bozukluğudur. Bu işlev bozukluğuna bağlı olarak hücre içine K⁺ akımının engellenmesi hücre zarında depolarizasyona, Ca⁺⁺ kanallarının açılmasına, hücre içi Ca⁺⁺ artışına ve sonuçta vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Ancak bugün için bu bozukluğun sebep mi yoksa oluşan patolojik değişikliklerin bir sonucu mu olduğu kesin olarak belli değildir (51,52).

2.1.4.3 Trombositler ve Tromboz

PAH patogenezinde etkin olarak rol aldığı düşünülen bir diğer hücre grubu da trombositlerdir. Endotel hasarı trombusa yatkın bir yüzey oluşturmakta ve endotel trombosit etkileşimini arttırmaktadır. Trombus oluşumu lümeni daha da daraltarak PDD artışına katkıda bulunur. Ayrıca endotel-trombosit etkileşimi sonucu trombositlerden serbestleşen değişik prokoagulan, vasoaktif ve mitojenik mediyatörler vazokonstriksiyona ve damar duvarında yeniden yapılanmaya katkıda bulunurlar. Bunlar başlıca; TxA₂, serotonin (5-HT), PDGF, PAF, TGF- β ve VEGF şeklinde sayılabilir (Şekil 15) (41).



Şekil 15. Endotel - trombosit etkileşimi

Son yıllarda özellikle serotonin ve onun trombositlerdeki depo şekli olan 5-hidroksitriptamin (5-HT) üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Serotoninin düz kas hücresi üzerine güçlü vazokonstriktör ve mitojenik etkileri gösterilmiştir. PAH'ı olan hastalarda trombositlerde 5-HT düzeyi düşük olmasına karşın serumda 5-HT ve serotonin düzeyi yüksek, ayrıca düz kas hücresi duvarında 5-HT taşıyıcı proteini (5-HTT) ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca son çalışmalar deneysel hipoksik PAH'da serotonin geri alım inhibitörlerinin etkili olduğunu göstermektedir (41).

2.1.4.4. Genetik

PAH patogenezinde rol alan moleküler mekanizmalar konusundaki en güncel çalışmalar transforming growth factor- β (TGF- β) süper ailesi üzerine olan çalışmalardır. Bu aile çok sayıda değişik işlevli mediatörden (TGF- β isoformları (TGF- β 1-3, bone morphogenetic proteinleri, aktivinler ile büyüme ve farklılaşma faktörleri) oluşmaktadır. Bunların doku tamiri, bağ dokusu gelişimi, sitokinlerin kontrolü ve yapımı, endotelin sentezi, iyon kanallarının düzenlenmesi ve anjiogeneze ve ayrıca embriyogeneze rolleri gösterilmiştir. Normal pulmoner vasküler iç dengenin sağlanmasında çok önemli oldukları düşünülmektedir. Ailevi ve idiopatik PAH'da pleksiform lezyonlarda endotel hücre çoğalmasının monoklonal olması (tümöral çoğalma gibi) genetik olarak belirlenmiş primer yapısal etiyojolojiyi düşündürmektedir. 1997'de PAH geninin **2q31-32** bölgesinde yerleştiğinin bulunması ve ardından 2000'de TGF- β süper ailesinden BMP2 reseptör (BMPR-II) mutasyonlarının gösterilmesi ile PAH patogenezinde önemli bir

ilerleme olmuştur (43). Bu mutasyonlar ailevi PAH'da %50-60 olguda, idiyopatik PAH'da ise %10-30 olguda gösterilmiştir. Bu sonuç başka genlerin de PAH'da rolü olabileceğini düşündürmektedir (44,45). Hastalığın genetik geçişi düşük penetranslı otozomal dominant özelliktedir. Bu mutasyon sonucunda oldukça karışık hücresel mekanizmalar etkilenecek mitojen aktive protein (MAP) kinaz aktivasyonu olmakta ve BMP'nin antiproliferatif ve apoptotik etkinliği kaybolmakta, belli bir endotel hücre tipi apoptozise direnç geliştirerek aşırı çoğalmaktadır (46,47).

Genetik çalışmalar, çocuklardaki idiyopatik PAH'ın erişkinden farklı genetik etyolojilere sahip olduğunu düşündürmektedir (48,49). İdiyopatik PAH'daki bu çalışmalar edinsel, özellikle DKH bağlı PAH'da altta yatan genetik bir temel olabileceğini düşündürmektedir. Yakın dönemde yayınlanan bir çalışmada 106 DKH ve PAH olan hastanın 6'sında (%6) BMPR-II mutasyonu gösterilmiştir (50).

2.1.4.5. Pulmoner Damarların Yeniden Yapılanması (Anjiogenez)

PAH patogenezinde bir diğer araştırma alanı da anjiyogenezdir. Bu konudaki çalışmalar başlıca vasküler endotelial "growth" faktör (VEGF) üzerinde yoğunlaşmıştır. VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 isimli iki reseptör aracılığıyla etki etmektedir. VEGF, PAH'da artmıştır, ancak bu artışın patogeneizde rolü olup olmadığı kesin değildir. VEGF'nin iki tipi vardır. Bunlardan VEGF A'nın PAH'da koruyucu, VEGF B'nin ise patojen olduğu, endotelial hücre çoğalmasında ve pleksiform lezyonların oluşmasında rol aldığı düşünülmektedir (51-53).

2.1.4.6. Proteoliz

Ekstrasellüler matriksin proteolizinin PAH patogenezindeki rolü ilk olarak DKH'ye bağlı pulmoner tıkalıcı damar hastalığı olan hastaların patolojik incelemelerinde artmış elastolitik aktivitenin gösterilmesiyle gündeme geldi. Bu teoriye göre hasarlı endotel bazı serum faktörlerinin subendotelial alana sızmasına ve burada endojen vasküler elastazı (EVE) aktive etmesine yol açmaktadır. EVE matriksi yıkarken matriks metallo proteinazlarını da (MMP) aktive eder ve yıkım daha da artar. Daha sonra bu veri hayvan çalışmalarıyla (Ao-PA şanlı domuz yavruları, monocrotaline, hipoksi ile uyarılmış PAH) desteklendi. Pulmoner damar yatağında olan hasardan sonra ilk ortaya çıkan patolojik özelliğın artmış elastaz aktivitesi olduğu gösterilmiş ve elastaz inhibitörlerinin hayvanlarda PAH gelişimini durdurduğunun gösterilmesiyle bu teori çok önemli olmuştur (54,55).

Sonuç olarak PAH patogenezi oldukça karışık, iç içe geçen mekanizmaların ve çok sayıda faktörün karşılıklı etkileşiminin bir sonucudur.

2.1.5. Etiyoloji

Doğumsal kalp hastalıkları, PAH'a yol açan sebepler arasında ön sıralarda yer almaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. PAH'a yol açan başlıca DKH'leri

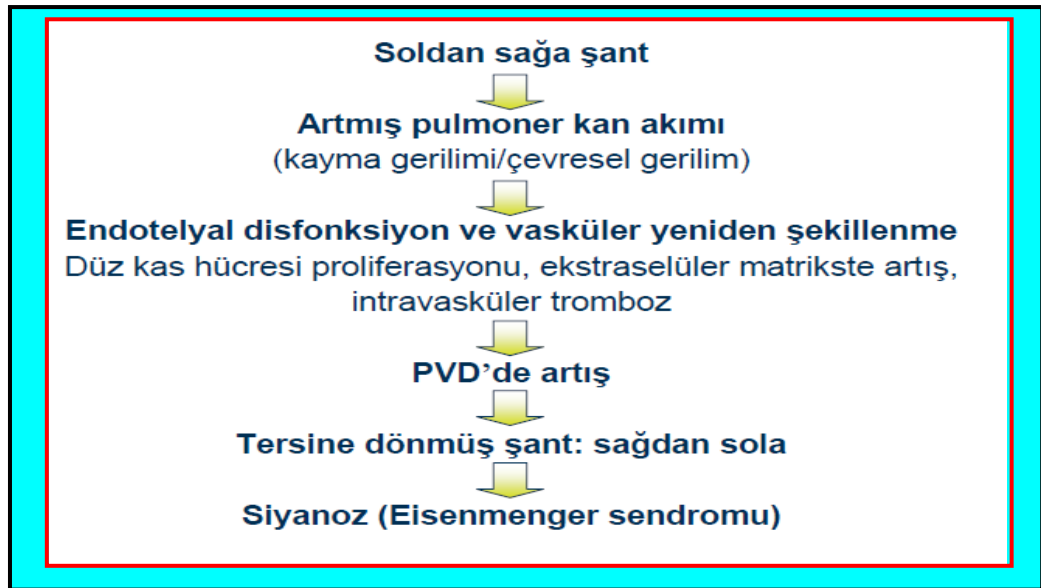
Soldan sağa geçişli DKH
VSD
ASD
AVSD
PDA
BDT-VSD
Trunkus arteriyozus
Artmış pulmoner venöz basınç
Mitral kapak darlığı
Kor triatriatum
Obstrüksiyonlu TAPVDA
Kronik sol kalp yetersizliği
AD, A Ko

VSD: Ventriküler septal defekt ASD: Atrial septal defekt AVSD: Atriyoventriküler septal defekt
PDA: Patent duktus arteriosus BDT: Büyük damarların transpozisyonu
AD: Aort darlığı AKo: Aort koarktasyonu
TAPVDA: Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi

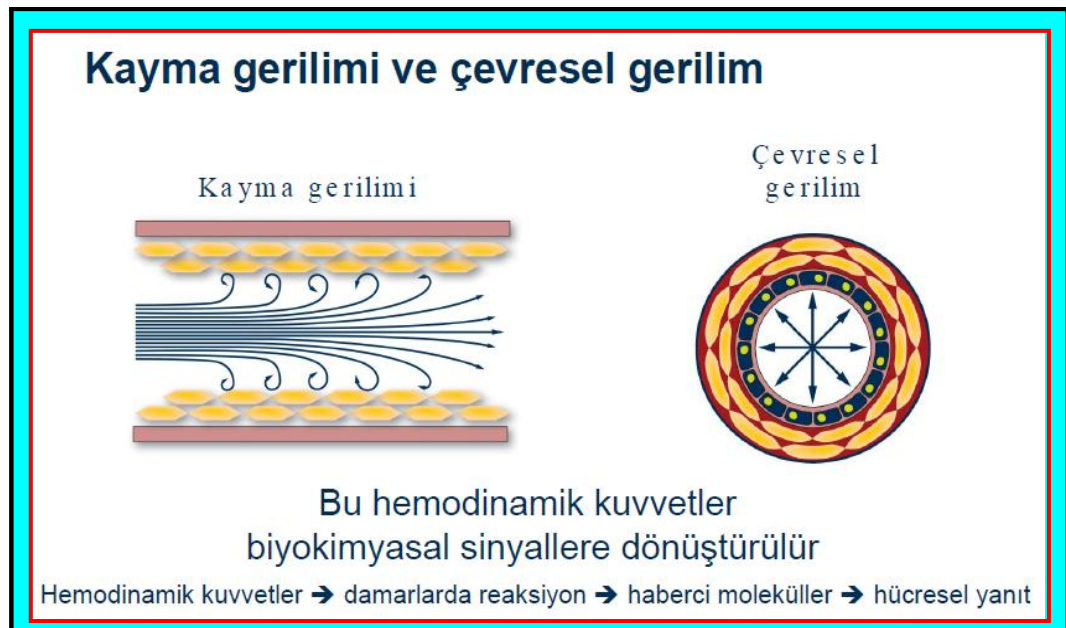
Doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PAH içinde en büyük grubu sol-sağ şanlı asiyanotik, ikinci sırayı ise siyanotik grup oluşturmaktadır (1).

2.1.5.1. Asiyanotik DKH'ye Bağlı PAH

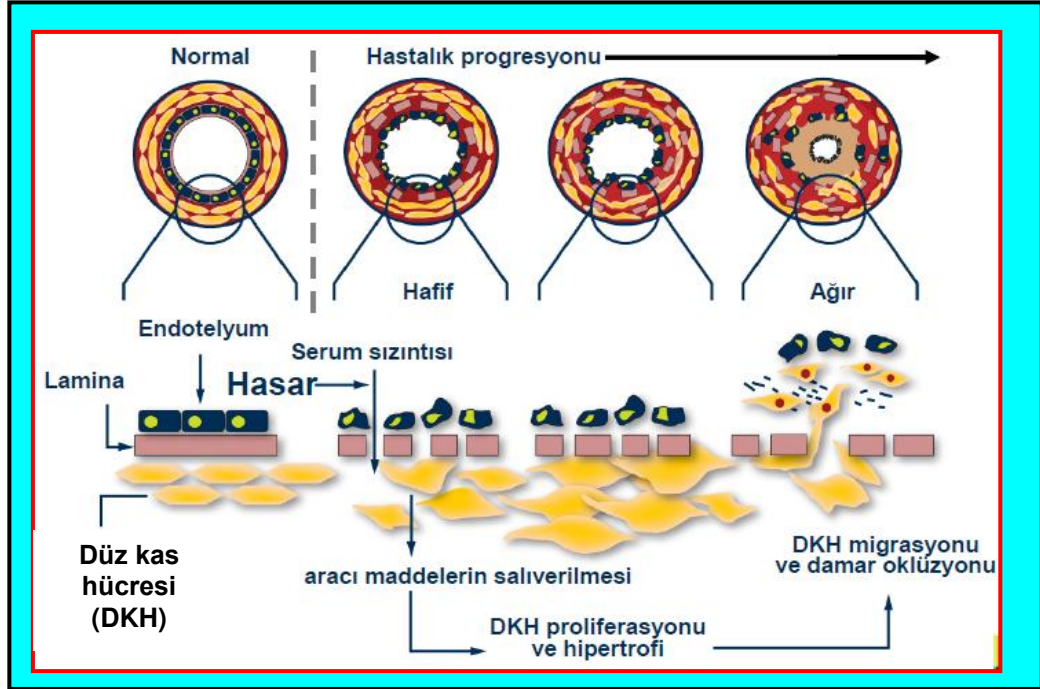
Soldan sağa geçişli DKH'nin başlangıç aşamasında doğumdan sonraki normal pulmoner damar direnci düşüşünü izleyen artmış pulmoner kan akımı nedeniyle PA basıncı artar. Bu dönemde yalnızca akım artışının yol açtığı hiperkinetik bir PAH'dan söz edilir ($\text{Basınc} = \text{AKIM} \times \text{direnc}$) (Şekil 16-18).



Şekil 16. Soldan sağa geçişli DKH'de oluşan PAH'ın patogenezi



Şekil 17. Soldan sağa geçişli DKH'de oluşan PAH'ın patogenezi



Şekil 18. Soldan sağa geçişli DKH’de oluşan PAH’ın patogenezi

Zaman içinde pulmoner damar yatağında oluşan yapısal değişiklikler sonucunda lümen daralmasına bağlı direnç artışı pulmoner arter basıncının başlıca belirleyicisi olur. Bu dönem pulmoner tıkalı damar hastalığı olarak isimlendirilir (Basınç = akım x DİRENÇ). Pulmoner tıkalı damar hastalığı başlıca 4 klinik görünümde karşımıza çıkabilir (5,7).

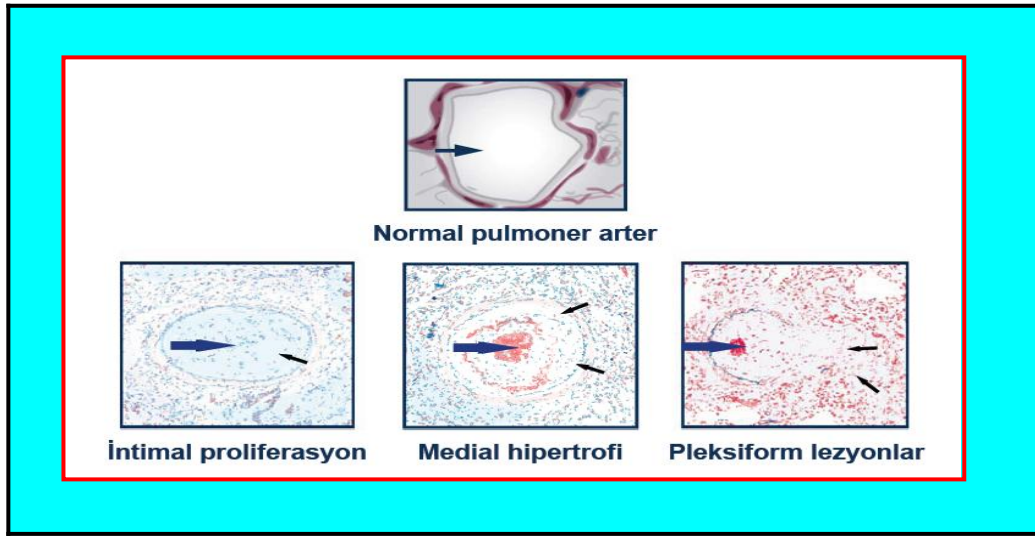
- 1) Başlangıçtaki kalp yetersizliğinin eşlik ettiği hiperkinetik dolaşımın ardından yıllar içinde geri dönüşsüz PAH’ın geliştiği durum klasik *Eisenmenger sendromu* olarak isimlendirilebilir.
- 2) Doğumsal kalp hastalıklarında karşılaşılabileceğimiz ikinci PAH tipi hızlanmış Eisenmenger sendromudur. Bu hastalarda soldan-sağa geçiş ve bunun yol açtığı hiperkinetik dolaşım aşaması çok hızlı olarak geçilir ve

erken bebeklikte *Eisenmenger sendromu* gelişir. Bu hastalarda genellikle Down sendromu, altta yatan akciğer hastalığı ya da sol kalp hastalığı gibi eşlik eden gidişi hızlandıran etkenler vardır.

- 3) Karşılaşılabileceğimiz üçüncü bir hasta grubu da sol-sağ şanta yol açacak geniş defekt olmasına karşın PDD'nin doğumdan itibaren yüksek olduğu ve düşme eğilimi göstermediği hastalardır. Bu hastalarda soldan sağa geçişe bağlı hiperkinetik kalp yetersizliği bulguları gözlenmez. Sonuçta tanı gecikir.
- 4) Çok nadiren karşılaşılan bir başka hasta grubu da soldan sağa geçişe yol açan defekti çok küçük olmasına karşın (küçük ASD, küçük VSD) ciddi PAH bulguları olan hastalardır. Bu hastaların aslında idiyopatik PAH oldukları düşünülmektedir.

PAH, soldan sağa geçişli hastalarda düzeltici ameliyatlarından sonra da karşılaşılabilen bir durumdur. Ameliyata girerken PA basıncı ve direnci yüksek hastalarda ameliyat sonrası PAH; erken dönemde pulmoner hipertansif kriz şeklinde çok ciddi zorluklara yol açar. Bazı hastalarda da pulmoner damar yatağındaki yapısal değişiklikler ilerleyici özellik gösterip hastalar idiyopatik PAH kliniği ile seyrederek. Sonuç olarak soldan sağa geçişli DKH'de PAH gelişimi, defektin çeşidi ve çapı gibi birçok değişkene bağlı olmakla birlikte “kişisel duyarlılık” da hemodinamik parametreler ile endotel sistem aktivasyonu arasındaki farklılıkları açıklayabilir (5, 7, 56,57).

Patoloji: PAH'da pulmoner vasküler yatakta çeşitli morfolojik değişiklikler oluşur (Şekil 19), bunlar Heath ve Edwards histopatoloji kriterleri olarak bilinmektedir (Tablo 4) (58).

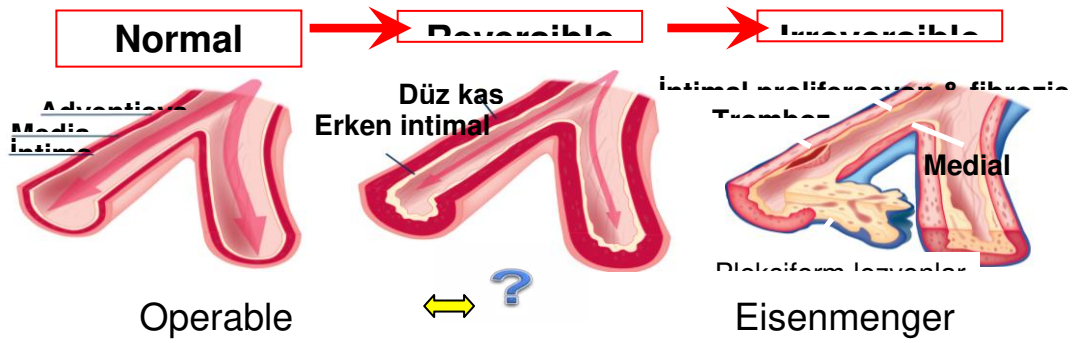


Şekil 19. PAH'da patolojik değişiklikler

Tablo 4. PAH'da Heath ve Edwards histopatoloji kriterleri

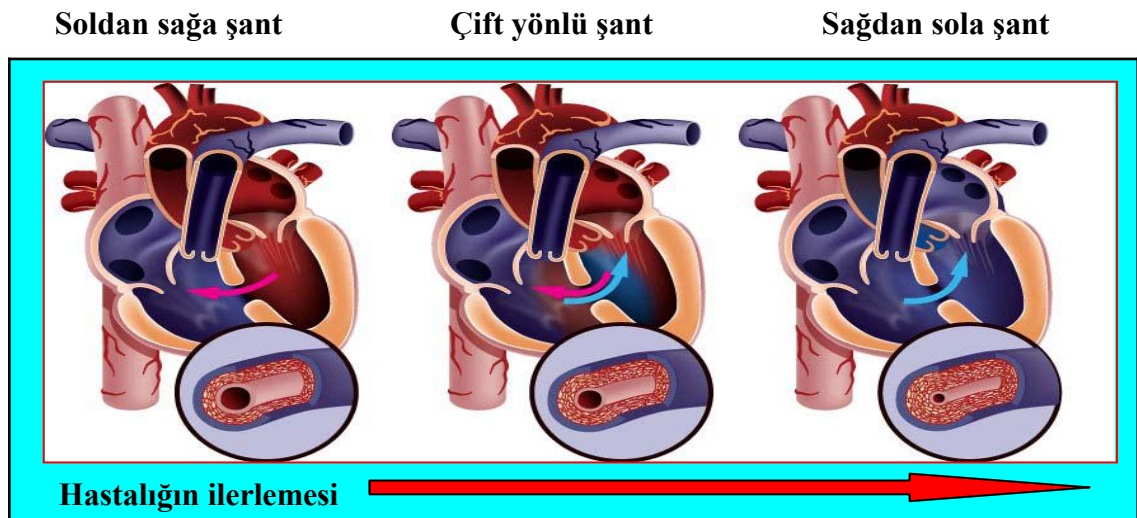
Stage I:	Arteriyollerde medial hipertrofi (geriye dönüşümlü)
Stage II:	Sellüler intimal hiperplazi (geriye dönüşümlü)
Stage III:	İntimal hiperplazi, lumen oklüzyonu (kısmi geriye dönüşümlü)
Stage IV:	Arterioller dilatasyon ve medial incelme (geriye dönüşümsüz)
Stage V:	Pleksiform lezyonlar (terminal ve geriye dönüşümsüz)
Stage VI:	Fibrinoid/nekrotizan arteritis (terminal ve geriye dönüşümsüz)

Zamanla PAH'da pulmoner vasküler yatakta progressif morfolojik değişiklikler oluşur (Şekil 20).



Şekil 20. Eisenmenger patolojisi

Sonuç olarak bu patolojik değişiklikler pulmoner vasküler direnç artışına neden olur. Pulmoner vasküler direnç ve PAB sistemik vasküler direnç ve sistemik arteriyel basınç düzeyine ulaştınca şantın yönü ters döner (Şekil 21) (59).



Şekil 21. Eisenmenger patofizyolojisi

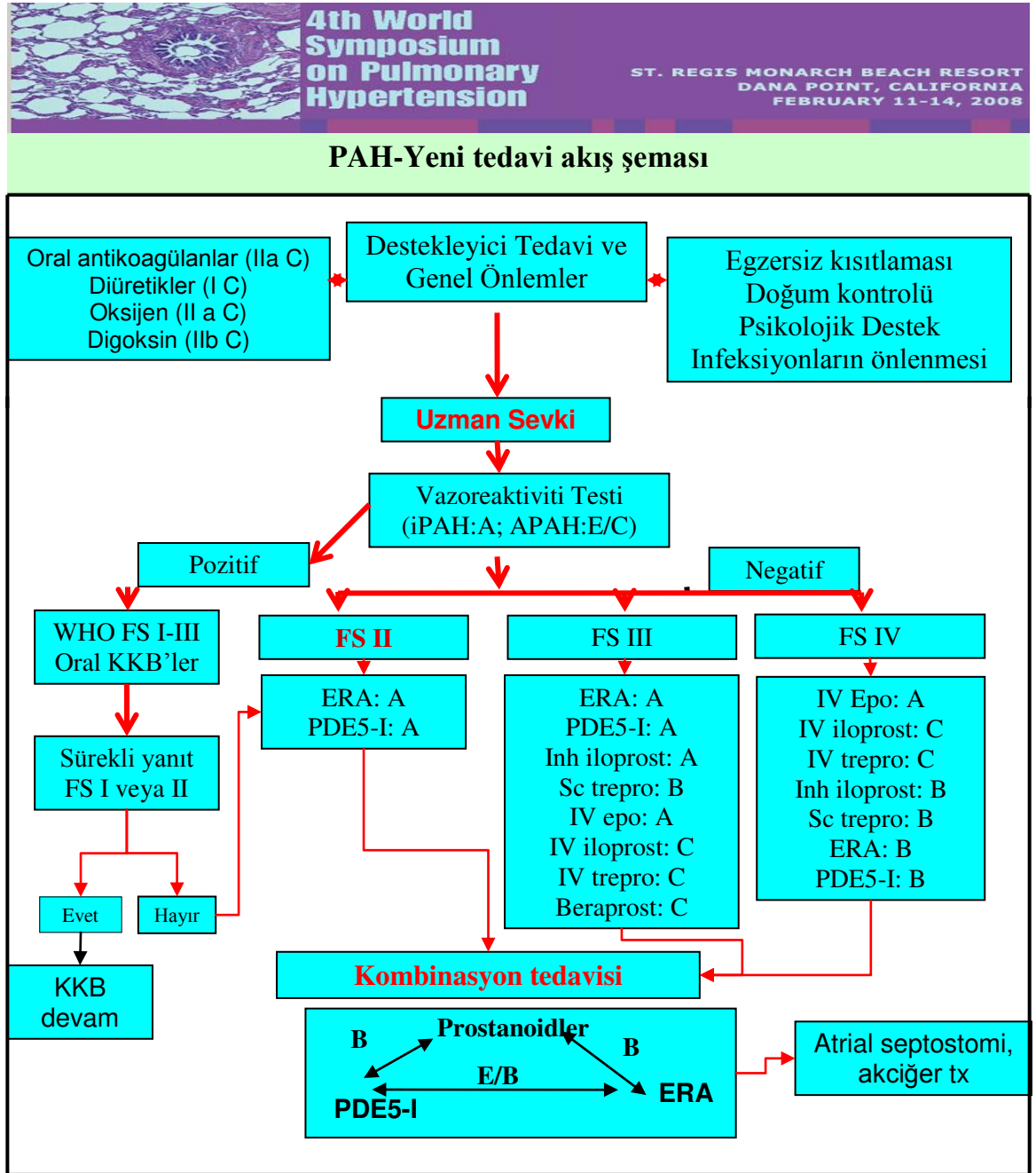
2.1.5.2. Siyanotik DKH'ye Bağlı PAH

Pulmoner kan akımı artmış siyanotik hastalarda PAH gelişimi çok hızlıdır. Bu hastalarda soldan sağa geçişli DKH olduğu gibi pulmoner damar yatağı yüksek basınçlı bir artmış akıma maruz kalmaktadır. Bunun endotel üzerine olan etkileriyle birlikte bu hastalarda PAH gelişimini kolaylaştırıcı diğer etkenler (hipervizkozite, hipoksemi ve trombus vb) vardır (58). Bu hastalarda erken cerrahi girişim yapılmazsa hızla PAH gelişecektir (60).

Bu hastalardaki hızlı gelişen PAH'dan hipervizkozite, bronkopulmoner kollaterallere bağlı (bu kollateraller yaklaşık 1/3 hastada vardır) lokal pulmoner hipoksemi ve mikrotrombuslar sorumludur (61). PAH yalnızca ameliyat edilmemiş hastalarda değil ameliyat edilmiş hastalarda da devam eden bir sorundur. Atriyal switch ameliyatlarının geç dönem izlemlerinde Mustard yapılan 60 hastanın 4'ünde (%7) sebebi açıklanamayan ciddi PAH belirlenmiştir (62). Arteriyel switch ameliyatı sonrasında da az sayıda hastada ciddi PAH gelişimi raporlanmıştır (63,64).

2.1.6. Tedavi

İleri derecede PAH'ı olan ve özellikle bayılması olan hastalarda uygun ve etkin bir tedavi alana kadar fizik aktivite sınırlanmalıdır. PAH'ı olan hastalarda solunum yolu enfeksiyonları çok ciddi sorunlara yol açabileceği için pnömokok ve influenza aşılı yapılmalıdır. PAH tedavisinde 2008 Dana Point'te önerilen akış şemasına göre tedavi yapılır (Şekil 22) (2).



Şekil 22. PAH tedavisi akış şeması

2.1.7. PAH'da Biyobelirteçler

PAH'da, klinisyene tanıda, hastalık şiddetinin ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yardımcı olabilecek gittikçe artan sayıda biyobelirteç tanımlanmaktadır.

NO

NO birçok dokuda hücresel ve fizyolojik işlevlerin düzenlenmesini sağlayan önemli bir sinyalizasyon molekülüdür. Bu molekülün rolü ilk olarak vasküler tonusun düzenlenmesinden sorumlu ajanların tanımlanması çalışmaları sırasında keşfedilmiştir. Bu ajan başlangıçta endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) olarak isimlendirilmiş ve EDRF'nin diğer birçok sinyalizasyon molekülü gibi protein benzeri bir yapıya sahip olabileceği düşünülmüştür. Son 15 senede bu konu bilimsel alandaki popüleritesini katlayarak arttırmıştır. EDRF'nin aslında bir protein değil, oldukça reaktif bir gaz olan nitrik oksit olduğu gerçeğinin keşfi, Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro ve Ferid Murad'a 1998 Nobel Tıp Ödülü'nü kazandırmıştır (65,66).

Nitrik oksit çok kısa yarı ömürlü bir serbest radikaldir. Bir atom nitrojen ve oksijenden oluşmuş, çiftleşmemiş elektronu bulunan küçük ve yüksüz bir moleküldür. NO'nun bu özellikleri, onu ideal bir molekül haline getirir ve bu sayede NO, oksijen, süperoksit radikalleri ve geçiş metalleriyle (demir, bakır, kobalt, manganez gibi) reaksiyona girer. NO, küçük bir molekül olması nedeniyle membranlardan serbestçe difüze olabilir. Yüksek derecede reaktif olan NO, suda

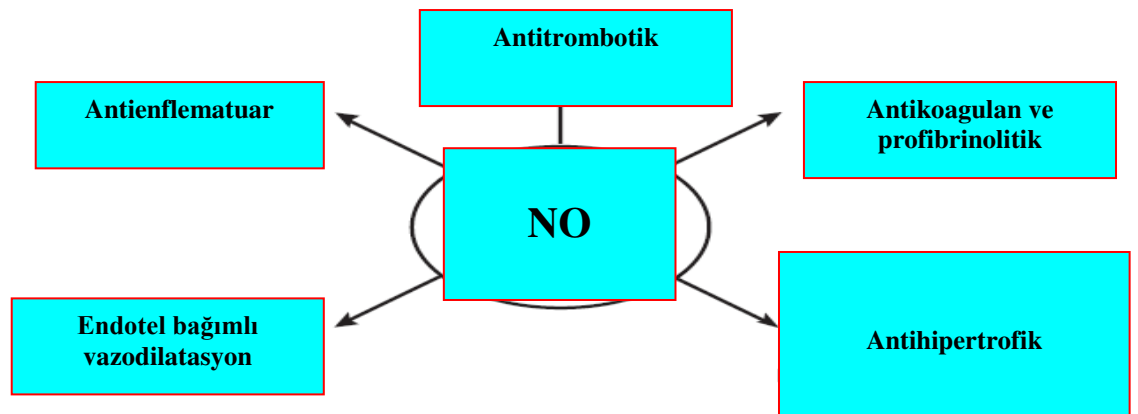
çok az çözünebilir bir gazdır. NO'nun dokuda, 10-60 saniyelik kısa bir yarı ömrü vardır. Daha sonra nitrite parçalanır (67,68). Kardiyovasküler koruyucu etkisi olan NO, nitrik oksit sentazın (NOS) etkisiyle L-arjininden sentezlenir. Aktivitesine veya ilk tanımlandığı doku tipine göre NOS'un üç izoformu tespit edilmiştir (69):

1- Endotelyal NOS (eNOS)

2- Nöronal NOS (nNOS)

3- İndüklenebilir NOS (iNOS)

Bu izoformlar isimlerinden bağımsız olarak birçok doku veya hücrede bulunabilir. eNOS tarafından fizyolojik uyarıya cevap olarak sentezlenen NO, vasküler düz kas hücrelerinde çözünür guanil siklaza bağlanarak bu enzimi inaktive eder. Böylece hücre içi siklik guanidin monofosfat (cGMP) birikimine yol açarak damarlarda gevşemeye neden olur. NO, endotele lökosit ve trombosit agregasyon ve adhezyonunun inhibisyonunda, kas hücre proliferasyonunun azaltılmasında da rol alır (Şekil 23).



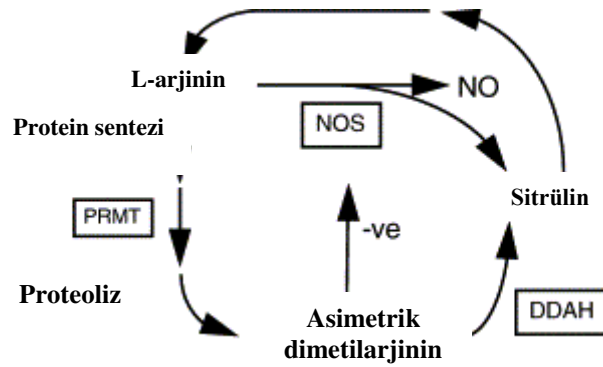
Şekil 23. NO'nun kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkileri (70,71)

IPAH'ı olan hastaların bronkoalveoler lavaj sıvısı içinde ölçüldüğünde, NO'nun biyokimyasal reaksiyon ürünleri (nitrat, nitrit ve S-nitrozotiyol proteinleri) kontrol hastalarından anlamlı olarak düşük ve pulmoner arter basınçları ve PAH süresiyle ters yönde korele bulunmuştur (72). İntravenöz ve inhale prostasiklin tedavisinin ardından ve yine bir nonselektif ET reseptör antagonisti olan bosentan tedavisi sonrasında eNO seviyeleri yükselmektedir (73). NO sonuçları yorumlanırken hastanın yaşı, cinsiyet, atopi ve enfeksiyon öyküsü ve PAH tedavisinde kullanılan bazı ilaçları göz önüne alınmalıdır (74).

Sonuç olarak endotelin vazodilatasyon ve antitrombojenik özelliklerine temel katkıyı sağlayan molekül NO'dur. PAH gelişiminde kilit mekanizmalardan biri olan endotelyal fonksiyonunun bozulmasında, bu fonksiyonların devamını sağlayan NO'nun miktarında veya biyoyararlanımında bir azalma olması beklenmektedir. eNOS'u inhibe etmek yoluyla NO miktarını azaltan ve böylece endotel disfonksiyonu yaparak PAH oluşumuna katkıda bulunan temel madde ADMA'dır (70,71,75).

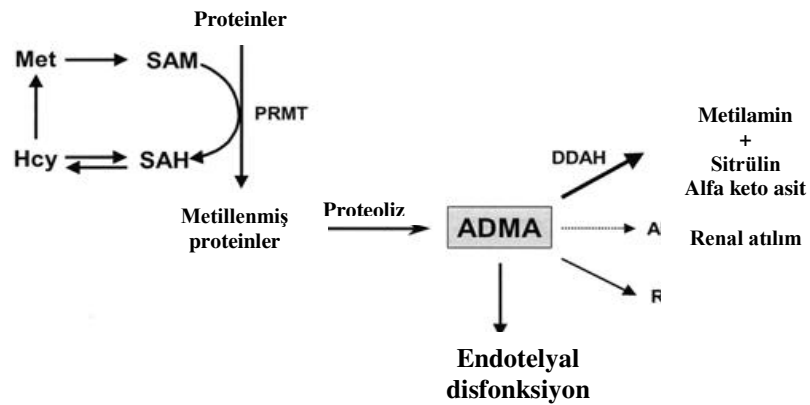
Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)

Bir L-arjinin analogu olup eNOS'un kompetitif inhibitörüdür. ADMA, proteinlerin arjinin rezidülerinden protein arjinin *N*-metiltransferaz (PRMT) tip 1 sayesinde sentezlenmektedir. PRMT tip 1 metil donörü olarak *S*-adenozilmetiyonini (SAM) kullanmaktadır (Şekil 24).



Şekil 24. ADMA sentezi ve NOS üzerine inhibitör etkisi (76)

ADMA vücuttan ya böbrekler yoluyla ya da dimetilarjinindimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından sitrülin ve dimetilamine metabolize olarak uzaklaştırılır (Şekil 25).



Şekil 25. ADMA metabolizması (70)

Böbrek yetmezliğinin geliştiği durumlarda ADMA'nın renal itrahi azalır ve dolayısıyla plazma ADMA seviyesi yükselir.

ADMA'nın 3-15 $\mu\text{mol/l}$ gibi patofizyolojik düzeyleri vasküler NO sentezini, eNOS enzimi üzerinden inhibe eder (77). ADMA bu majör etkisinin yanı sıra eNOS'un aktivitesini bu enzimin ayrışmasına neden olarak da bozar; eNOS'un 2 domenine olağan elektron akışı bozulur ve enzim NO yerine süperoksit radikalleri üretmeye başlar (78). Bu durum enzimin kofaktörü tetrahidrobiopterin veya substratı arjinin eksikliğinde de görülür (79). Yüksek ADMA düzeyi varlığında bloke olan bir diğer mekanizma ise substrat arjininin hücre içine alımıdır.

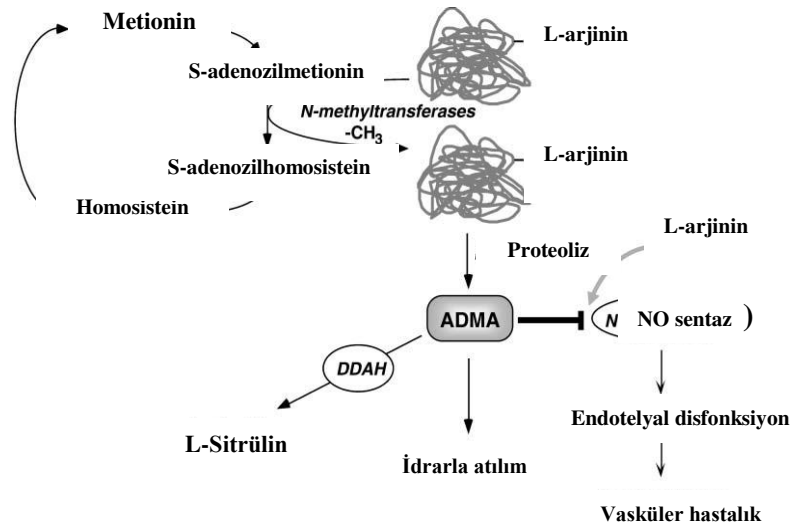
Son zamanlarda ADMA, bir belirteç ve pulmoner damar hastalığında endotelial bozukluğun olası aracısı olarak, giderek artan bir ilgi odağı olmuştur. Bir biyolojik belirteç olarak ADMA birçok farklı PAH sınıfında değerlendirilmektedir (80).

IPAH'da plazma seviyeleri sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde yüksektir. Bu hastalarda plazma ADMA düzeyleri sağ atriyum basıncı ile pozitif olarak uyumlu ve miks oksijen saturasyonu, atım volümü, kalp indeksi ve sağkalım ile negatif yönde korele saptanmıştır. Ayrıca, ADMA'nın mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu ve ADMA düzeyi yüksek olan hastaların daha kısa süreli sağkalım gösterdikleri saptanmıştır (81).

Doğumsal kalp hastalığı ile birlikte PAH olan hastalarda plazma ADMA düzeyleri, doğumsal kalp hastalığı olan fakat normal pulmoner basınç gösteren hastalardan ve kontrollerden daha yüksek olarak saptanmıştır (82).

Bir başka çalışmada ise kronik tromboembolik PAH'lı 135 hastada plazma ADMA düzeyleri başlangıçta yapılan sağ kalp kateterizasyonunda ölçülmüş ve pulmoner endarterektomi geçiren hastalarda düzeyler tekrar analiz edilmiştir. ADMA düzeyleri hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Pulmoner endarterektomi sonrasında ADMA düzeyleri sağlıklı kontrollerdekine benzer bir aralıkta düzeylere düşmüştür. Bu çalışma sonucunda ADMA'nın kronik tromboembolik PAH'da küçük damar arteriyopatisi için bir belirteç olabileceğini önermişlerdir (83).

ADMA düzeyini artıran en önemli faktör hiperhomosisteinemidir. ADMA ve homosisteinin metabolik yolları ortak bir noktada kesişmektedir, çünkü ADMA'nın metil grupları metiyonin homosistein döngüsünden gelmektedir (Şekil 26).

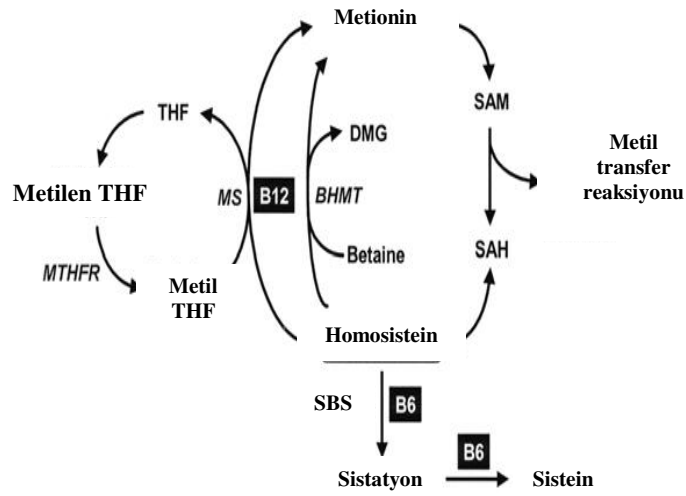


Şekil 26. Homosistein ve ADMA arasındaki metabolik ilişki (14)

Sonuçta hiperhomosisteineminin hem kendisi hem de dolaylı olarak yol açtığı ADMA yüksekliği endotel disfonksiyonu gelişimini daha da hızlandırmaktadır (10,11).

Homosistein

Homosistein, 1932’de Vigneaud tarafından bulunan, yapısında sülfür içeren, metiyonin metabolizmasının birçok yolağının birleştiği yerde anahtar rol alan bir ara üründür. Birçok dokuda metiyonin, SAM oluşturmak için ATP ile aktive edilir. Oluşan SAM, PRMT gibi birçok metil transferaza metilarjinin sentezi için metil grubunu verir. SAM-bağımlı metil transferaz reaksiyonlarının ana ürünü ise geri dönüşümlü olarak homosisteine hidrolize edilebilen *S*-adenozil homosistein (SAH)’dır. Homosistein hücre içinde bir kere oluşumu ya sistatyonine metabolize edilir ya da metiyonin oluşturmak için remetilasyon reaksiyonuna girer. Homosisteinin sistatyonine dönüşümü vitamin B6-bağımlı bir enzim olan sistatyonin β -sentaz (SBS) tarafından katalize edilir. Birçok dokuda, homosistein remetilasyonunu ise kofaktörü vitamin B12 olan metiyonin sentaz (MS) enzimi gerçekleştirir. Bu reaksiyon 5,10-metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi tarafından üretilen 5-metiltetrahidrofolatı kullanır (Şekil 27).



Şekil 27. Metiyonin-Homosistein döngüsü (14).

Karaciğer ve böbrekte bir miktar homosistein, betain homosistein metiltransferaz enzimi sayesinde metiyonine tekrar remetile edilir. Homosistein aynı zamanda plazma proteinleri ile oksidasyon ve disülfid değişim reaksiyonlarına gidebileceği ekstraselüler sıvı ve kana taşınabilir (10,11,84).

Hiperhomosisteinemi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Riski

Hiperhomosisteinemi plazma total homosisteinin yükselmesi ile karakterize patolojik durumdur. Normal plazma homosistein düzeyi 12 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altındadır. Sağlıklı çocuklar erişkinlere göre yaklaşık %30 daha düşük plazma homosistein düzeyine sahiptirler (10). Hiperhomosisteinemiye, homosistein veya metiyonin metabolizmasındaki genetik defektler, folik asit, pridoksin (vitamin B6) veya kobalamin (vitamin B12) eksikliği sebep olabilir. Plazma homosistein, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hipotiroidide, alkoliklerde ve birtakım ilaçlar (niasin, metotreksat, izoniazid, l-dopa, teofilin, fenitoin, nitroz oksit ve trimetoprim gibi) alan hastalarda da yükselebilir (Tablo 5).

Tablo 5. Hiperhomosisteinemi nedenleri (79)

I-Kalıtsal nedenler (Homosistinüri) a) Sistation b sentaz eksikliği b) 5,10-metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliği c) Metionin sentetaz bozukluğu II-Kazanılmış nedenler 1- Sistemik hastalıklar a) Kronik böbrek yetmezliği b) Akut lenfoblastik lösemi c) Pernisyöz anemi d) Diabetes mellitus e) Hipotiroidizm f) Psoriasis g) Alkolizm	2- Vitamin B6, B12 veya folik asit eksikliği 3- İlaçlar a) Nitröz oksit b) Niasin c) Metotreksat d)Antikonvülzanlar (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, lamotrijin, primidon)
---	--

Hiperhomosisteineminin kardiyovasküler hastalıklar (KVH) açısından risk faktörü olduğu yaklaşık 35 sene evvel McCully tarafından ortaya atılmıştır (84). McCully, doğumsal metiyonin metabolizması bozukluğuna bağlı ağır hiperhomosisteinemi (plazma homosistein > 200 µmol/L) olan çocuk hastalarda ilerlemiş vasküler lezyonlar gözlemlemiştir. O zamandan bu zamana yapılan birçok geniş serili epidemiyolojik çalışmada orta dereceli hiperhomosisteineminin (12-50 µmol/L arası homosistein) artmış inme ve KVH riski ile ilişkisinin olduğu saptanmıştır (85-87). Hiperhomosisteinemi vasküler sistemde birçok mekanizma üzerinden endotel disfonksiyonu yaparak PAH ve diğer KVH'lara zemin hazırlar (Tablo 6).

Tablo 6. Homosisteine bağı KVVH riskinin muhtemel mekanizmaları (84,88)

I.Vasküler endotele etkileri
1.Oksidan stresi arttırarak direkt sitotoksik etki
2.Düz kas hücresi üzerine büyümeu uyarıcı etki ve endotelyal DNA sentezinde azalma
3.Anormal endotel fonksiyonu
4.Anormal prostasiklin sentezi
II..Plateletlere etkileri
1.Plateletlerin adezyon ve agregasyonunun artması
2.Plateletlerin ömrünün azalması
3.Tromboksan B2 sentezinin artması
4.Platelet kaynaklı tromboksan A2 düzeylerinin artması
III. Pıhtılaşma faktörlerine etkileri
1.Homosistein aracılığıyla uyarılmış endotelyal hücre faktörü tarafından faktör V aktivasyonu
2.Faktor XII aktivasyonu
3.von-Willebrand faktörün etkisi ve sekresyonunun inhibisyonu
4.Antitrombin III düzeylerinde azalma
5.Protein C aktivasyonunda azalma
6.Trombomodulin yapımı ve aktivitesinin inaktivasyonu
7.Lp (a)'nın plazmin-modifiye fibrine afinitesinde artma
8.Doku plazminojen aktivatörünün endotel hücrelerine bağlanmasının İnhibisyonu

Homosistein, plazmada kolaylıkla homosistine oksitlenebilmektedir. Bu oksidasyon esnasında superoksit ve hidrojen peroksit oluşumu, pulmoner vasküler yatakta endotel toksisitesini ve lipid peroksidasyonunu artırabilir. Homosistein düzeyi, endotelyal ve trombosit disfonksiyonun bazı tipleriyle ilişkili olup PAH'a neden olabilir. Sağlıklı kişilerde homosistein düzeyindeki hafif artış vazodilatasyona, trombosit adezyon ve birikimine neden olarak pulmoner arteriollerdeki vazodilatasyonu bozup PAH'ın patogeneğine katkıda bulunmaktadır. Yapılan invitro çalışmalarda endotel tarafından üretilen NO ve homosisteinin reaksiyona girdiği gösterilmiştir. Antioksidan olan glutatyon düzeyinin idiyopatik PAH'ı olan hastaların bronkoalveoler sıvılarında yüksek bulunması idiyopatik

PAH'ın oksidatif stresle ilişkili olduğunu desteklemektedir. Endotel disfonksiyonu sistemik ve PAH, hiperlipidemi, diyabet ve hiperhomosisteinemi gibi durumlarda bozulmuş endotel bağımlı gevşemeyi ifade etmek için kullanılır (10). Bu duruma hidrojen peroksit sentezi, süperoksit anyon radikallerinin oluşumu, NO sentezinin azalması, hücre adezyon moleküllerinin upregülasyonu, stres cevabı olarak hücre içindeki redoks durumundaki değişiklikler ile sebep olur. Homosisteine maruz kalan endotel hücrelerinde gen ekspresyonunda değişiklikler de tanımlanmıştır. Stres ile aktive olan protein kinazın aktivasyonu bu süreçte primer rol oynayabilir (89).

Homosistein, deneysel hayvan modellerinde ve in vitro olarak endotel fonksiyonunu bozmaktadır. Sağlıklı orta yaşlı bireylerde yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kan basıncı, vitamin B12 ve kolesterol seviyesinden bağımsız olarak endotel fonksiyon bozukluğunun en kuvvetli habercisidir (90).

Homosistein birçok yolu inhibe ederek prokoagulan aktivite de gösterebilir. İnhibe ettiği yollar arasında, trombomodülin aktivasyonu ve ekspresyonu, protein C aktivasyonu için gerekli olan trombin kofaktörü, endotelial heparan sülfatın antitrombin III bağlama kapasitesi (böylece antitrombin III'ün antikoagulan etkisinin ortadan kaldırılması), insan umbilikal ven endotel hücrelerinde ekto-adenozin difosfataz aktivitesi sayılabilir (91,92). Homosistein plazminojen aktivatör-inhibitör-1 gen ekspresyonunu uyararak endotel yüzeyindeki fibrinolitik aktiviteyi de bozar (93). Bunlara ek olarak 10µmol/L gibi düşük düzeylerde bile platelet agregasyonunu potansiyalize eden, koagülasyon kaskadının

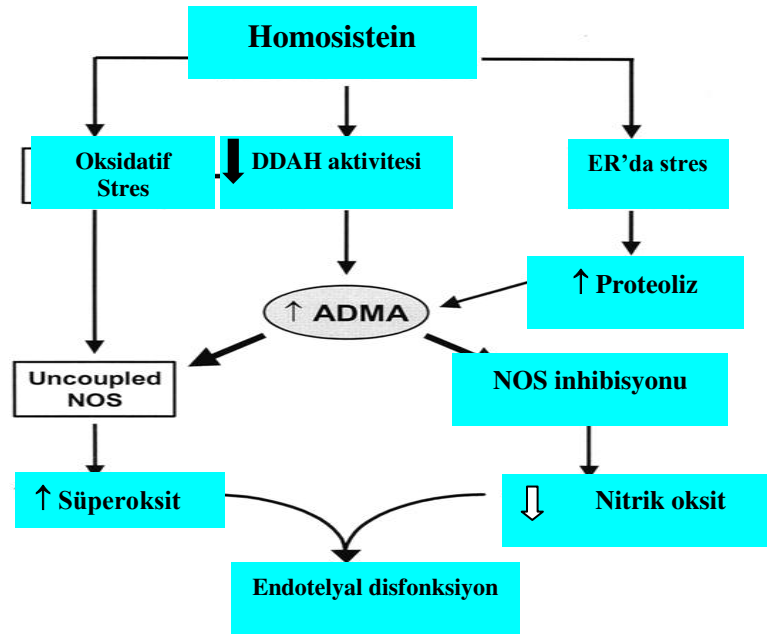
temel aktivatörü olan doku faktörünün monositler tarafından ekspresyonunu artırır (94,95).

Homosistein metabolizmasında gerekli kofaktörlerden olan vitamin B6, folik asit ve vitamin B12 tedavileri ile yüksek homosistein seviyeleri düşürülebilir, fakat böyle bir tedavinin endotel fonksiyonları üzerine yararı konusunda kesin bir bilgi henüz yoktur. Literatürde bu tedaviyi destekleyen yayınların olmasının yanı sıra faydalı olmadığını savunan makaleler de mevcuttur. Miyokard enfarktüsü öyküsü veya anjiyografi ile kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan hastalarda 8 hafta boyunca vitamin B12 (1mg/gün) ve folik asit (5mg/gün) desteğinin sağlanmasının plazma homosistein düzeyini azalttığı ve endotel bağımlı vazodilatasyonu arttırdığı gösterilmiştir (96). Artmış homosistein düzeylerine kronik maruziyet geri dönüşsüz endotel hasarına yol açmaktadır. Bu durum ise bize, vitamin desteğine mümkün olduğunca erken başlanmasının önemini vurgulamaktadır.

Homosistein, ADMA ve NO'nun Birbirleriyle Olan Metabolik Etkileşimleri

Son 15 yılda, insanlarda ve hayvanlarda yapılan birçok çalışma hiperhomosisteineminin endotel fonksiyon bozukluğuna ADMA seviyesini arttırarak ve NO biyoyararlanımını azaltarak yol açtığını göstermiştir. Bu hipotezi destekler şekilde hiperhomosisteinematik diyetle beslenen maymunlarda, homosistein ve plazma ADMA düzeylerinde yaklaşık üç kat artış görülmüştür. Bu maymunlarda ADMA ve homosistein düzeyleri ile karotid arterlerin endotel hasarı arasında güçlü bir korelasyon göstermiştir (97). Hiperhomosisteinemide azalmış

NO biyoyararlanımına sebep olan muhtemel mekanizmalar; hücresel stres yollarının aktive olması ve eNOS'un ADMA tarafından inhibe edilmesidir. ADMA hiperhomosisteinemide vasküler fonksiyon bozukluğuna yol açan ana mediyatördür hipotezi, homosistein ve ADMA arasındaki yakın metabolik bağla ve de birçok hayvan ve klinik çalışma da gözlemlenen plazma homosistein, plazma ADMA ve endotel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyle desteklenmektedir (14-16,79) (Şekil 28).



Şekil 28. Homosistein, ADMA ve NO'nun endotel fonksiyon bozukluğundaki rolleri (10)

Homosisteinin kendisi ADMA seviyesini, ADMA'yı sitriline metabolize eden DDAH enzimini inhibe ederek veya endoplazmik retikulum üzerindeki stresi ve apoptozu arttırarak metilarjinin rezidüleri olan proteinlerin artmış proteolizine neden olarak yükseltebileceği belirtilmiştir. ADMA'nın endotel hücrelerinde birikimi, eNOS'u inhibe ederek NO'nun azalmış yapımına ve dolayısıyla endotel

fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. ADMA veya peroksinitrit gibi diğer oksidanların yol açtığı eNOS'un yapısındaki değişiklikler, süperoksit oluşumunu ve NO'nun biyoyararlanımını daha da azaltmaktadır. ADMA yükselmesine sebep olan bir diğer muhtemel mekanizma da ADMA'nın böbrekten azalmış atılımıdır (11,12).

Homosistein, ADMA ve NO'nun mevcut patofizyolojik rolleri konusunda halen cevap bekleyen sorular mevcuttur. Hiperhomosisteineminin plazma ADMA yüksekliği ve NO düşüklüğüne hangi mekanizma veya mekanizmalarla sebep olduğunu açıkça ortaya koyacak daha ileri çalışmalar yapılarak, hiperhomosisteinemide artmış ADMA, azalmış NO düzeylerinin endotel fonksiyon bozukluğu yaparak PAH'a zemin hazırlaması hipotezini doğrulamak gerekmektedir.

Ayrıca troponin T, cGMP, D-dimer, serotonin, plazma Von Willebrand faktörü gibi birçok maddelerin özellikle erişkinlerde sık görülen idiyopatik PAH'lı hastaların izlemlerinde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini gösteren farklı çalışmalar mevcuttur (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (G.Ü.T.F.) Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

3.1. Hasta ve Kontrol Grupları

Bu çalışmaya Ocak 2009-Mayıs 2009 tarihleri arasında G.Ü.T.F. Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda izlenen ve tanısıl amaçlı kateter anjiyografi yapılan ve PAH tanısı alan 30, soldan sağa şantı olup PAH gelişmemiş 20 DKH olan olgular ile üfürüm duyulması nedeniyle Pediyatrik Kardiyoloji bölümüne danışılan ve kalp patolojisi saptanmayan 20 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 70 olgu alındı. Çalışmaya alınan PAH'ı olan 30 olgu kendi içinde siyanotik (n=9) ve asiyanotik (n=21) olarak, sağlıklı kontrol grubu dışında kalan toplam 50 olgu da siyanotik (n=9) ve asiyanotik (n=41) olarak çeşitli parametreler açısından ayrı ayrı irdelenmiştir.

Tüm olguların yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKI), vücut yüzey alanı (VYA), tanıları, tanı tarihleri, izlem süreleri, aldıkları tedavileri ve tedavi süreleri, siyanoz varlığı kaydedildi. New York Kalp Birliği (NYHA) Fonksiyonel Sınıflamasına göre PAH'ı olan olguların 9'u evre III, 21'i evre II, DKH olgularının ise tümü evre I olarak değerlendirildi.

Ayrıntılı muayeneleri yapılan olguların, telekardiyogramları ve elektrokardiyogramları (EKG) çekildi. Ekokardiyografi (EKO) incelemeleri ve tam kan sayımı yapıldı. Doğumsal kalp hastalığı nedeni ile izlenen olguların kateter

anjiyografi ölçümleri konsey raporlarından ve kateter anjiyografi formlarından elde edildi.

Tüm olgulardan 12 saatlik açlığı takiben, Homosistein, ADMA ve NO düzeyleri için 10 cc kadar EDTA'lı tüpe alınan kan numuneleri 3500 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri -80°C 'de saklanmak üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi. Çalışmaya alınan olgular, homosistein, ADMA ve NO düzeylerini etkileyebilecek diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sepsis ve böbrek yetmezliği gibi hastalıklar yönünden araştırıldı ve bu hastalıkların olmadığı gösterildi.

Elde edilen tüm parametreler bu çalışma için önceden hazırlanmış olan izlem formlarına kaydedildi.

Çalışma öncesinde, hasta ve kontrol grubu olgular için etik kurul izni (Sayı: 17.11.2008/388) ve ailelerden yazılı onam formu alındı.

3.2. Kullanılan Yöntemler

Olguların antropometrik ölçümleri (Boy, kilo, VKI, VYA) çocuk kardiyoloji asistanı tarafından yapıldı. Ölçümler için hassas olan NAN marka standart boy ve kilo ölçer kullanıldı. Büyüme durumları Neyzi ve ark. (98) Türk çocukları için geliştirdiği büyüme eğrilerine göre değerlendirildi. Vücut yüzey alanı Mosteller formülü kullanılarak hesaplandı (99);

Vücut yüzey alanı= $\sqrt{(\text{boy (cm)} \times \text{ağırlık (kg)})/3600}$

Telekardiyogramlar ve elektrokardiyogramlar (standart 12 derivasyon ve V4R-Cardioline Digital marka elektrokardiyografi cihazı ile) çekilerek çocuk kardiyoloji yan dal asistanları tarafından değerlendirildi.

Ekokardiyografi, General Electric Medical Systems firmasının (Amerika Birleşik Devletleri) Vivid 3 Expert ve Vivid 7 Pro EKO cihazları ile 3, 5, 7 MHz'lik probalar kullanılarak yapıldı. Tüm ölçümler aynı çocuk kardiyoloji yan dal asistanı tarafından gerçekleştirildi. Ölçümlerde subkostal, parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal dört boşluk, beş boşluk ve suprasternal pozisyonlarda görüntüler alınarak M-mod, 2-boyutlu ve Doppler ekokardiyografik incelemeler ile hemodinamik fonksiyonlar değerlendirildi. Parasternal uzun eksen de aort ve sol atrial çap ölçümleri aortik kapak düzeyinde sistolde alınarak birbirine oranlandı. Aynı pozisyonda arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül sistol sonu çapı ve sol ventrikül diyastol sonu çapı ölçümleri yapılarak kısalma fraksiyonu (FS, fractional shortening) $[(LV_{EDD}-LV_{ESD})/LV_{EDD}] \times 100$ formülü ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) ise $[(LV_{EDD}^3-LV_{ESD}^3)/LV_{EDD}^3] \times 100$ formülü ile hesaplandı. Apikal dört boşlukta diyastol sonunda sağ ventrikül bazali ile apeksi arasındaki mesafenin tam yarısından yapılan orta kaviter çap ölçümü, anülüsten apekse kadar olan uzun eksen çap ölçümü ile iki adet kantitatif sağ ventrikül çapı elde edildi. Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE), apikal dört boşluk pencerede triküspit lateral anülüsün M-mod ekokardiyografik görüntülenmesi ile ölçüldü. Triküspit anülüs lateralinin sağ ventrikül sistolü

sırasında diyastolik pozisyonundan apekse doğru katettiği en fazla mesafe TAPSE değeri olarak kaydedildi. Triküspid yetersizliği akım hızından Bernoulli denklemine göre PAB hesaplandı ($4 \times [\text{TY akım hızı (m/sn)}]^2 + \text{sağ atriyum basıncı [5 mmHg]}$). Vena kava inferiorun inspiryum ve ekspiryum çapı ölçüldü. Sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları, “Pulsed-wave” Doppler ile mitral ve triküspit akım velositesinden pik erken diyastolik akım (Evel), pik geç diyastolik akım (Avel) hızları ve E/A oranı ve miyokard performans indeksleri (MPI) hesaplandı. Ayrıca doku Doppler çalışması yapıldı. Tüm ölçümlerde American Society of Echocardiography önerileri (100) ve Silverman çalışması (101) referans alındı.

Kateter anjiyografi işleminde, lidokain ile lokal anestezi, midazolam (intravenöz olarak 0.1 mg/kg) ile premedikasyon yapılarak femoral ven ve arterlere perkutan teknikle girilip kılıflar yerleştirildikten sonra, uygun çap ve uzunlukta kateterler kullanılarak kalp boşlukları ve damarlardan basınç kayıtları ve kanlar alındı. Çeşitli pozisyonlarda kontrast madde enjeksiyonları yapılarak sine-anjiokardiyogramlar çekildi ve nefrogramlar kaydedildi. Bu işlemler sonucunda bazal hemodinamik ölçümler yapılarak sağ atriyum 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) aşağıdaki formüllere göre hesaplandı ve vücut yüzey alanına bölünerek düzeltilmiş değerleri elde edildi (102).

$$Q_p \text{ (L/dk/m}^2\text{)} = \frac{O_2 \text{ tüketimi (ml/dk/m}^2\text{)}}{PV \text{ O}_2 \text{ içeriği (ml/L) - PA O}_2 \text{ içeriği (ml/L)}}$$

$$Q_s \text{ (L/dk/m}^2\text{)} = \frac{O_2 \text{ tüketimi (ml/dk/m}^2\text{)}}{Ao \text{ O}_2 \text{ içeriği (ml/L) - sistemik venöz O}_2 \text{ içeriği (ml/L)}}$$

$$O_2 \text{ içeriği (ml/L)} = O_2 \text{ kapasitesi} \times O_2 \text{ saturasyonu}$$

$$O_2 \text{ kapasitesi (ml/L)} = Hb \text{ (g/L)} \times 1.36$$

Oksijen tüketimi, LaFarge ve Miettinen tarafından tanımlanan metoda göre yaşa, cinsiyete ve kalp hızına dayanarak bulunan tahmini değer olarak alındı (97).

Pulmoner ve sistemik damar dirençleri aşağıdaki formüllere göre hesaplandı (102).

$$R_p \text{ (U/m}^2\text{)} = \frac{\text{Ort.PA basıncı - ort.pulmoner wedge ya da sol atriyum basıncı}}{PKA \text{ (L/dk/ m}^2\text{)}}$$

$$R_s \text{ (U/m}^2\text{)} = \frac{\text{Ort. Ao basıncı - ort. sağ atriyum basıncı}}{SKA \text{ (L/dk/ m}^2\text{)}}$$

Homosistein Düzeyi

Homosistein düzeyleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında, “Homosistein Diazyme 12889 Greegg Cont Poway, CA 92064 USA” kiti kullanılarak ELISA (“Enzyme-linked Immunosorbent Assay”) yöntemiyle çalışılmıştır. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak verilmiştir.

ADMA Düzeyi

ADMA düzeyleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında, “ADMA direct ELISA Kit/Bensheim, Germany” kiti kullanılarak ELISA (“Enzyme-linked Immunosorbent Assay”) yöntemiyle çalışılmıştır. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak verilmiştir.

NO Düzeyi

NO düzeyleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında, “Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kit/Cayman Chemical Company, Ann Arbor, USA” kiti kullanılarak ELISA (“Enzyme-linked Immunosorbent Assay”) yöntemiyle çalışılmıştır. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak verilmiştir.

Karotis İntima-Media Kalınlığının Ölçümü

Olguların karotis İMK’leri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından ölçülmüştür. Bu ölçümler yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi ile gerçekleştirilmiştir. Her iki taraf karotis arterler, ölçüm yapılan

kişinin klinik ve biyokimyasal verilerini bilmeyen, deneyimli bir radyolog tarafından, katılımcı sırtüstü yatar pozisyonda iken değerlendirilmiştir. Tüm çocuklar yüksek çözünürlüklü ultrason tekniği kullanan Logiq 9 (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisc. USA) sistemi ve 7.5 MHz lineer yerleşimli transdüser ile incelenmiştir. İMK, karotis arterin media-adventisya arayüzü ile lümen-intima arayüzünün ön kenarı arasındaki mesafe olarak tanımlanmıştır. Sağ ve sol ana karotis arterlerin İMK'leri, karotis soğancığının dilatasyon bölgesinin proksimaldeki 1 cm'lik bölümünde ve sagittal düzlemde ölçülmüştür. Çocuklar için karotis İMK'leri $<0,7$ mm olması gerekmektedir. Tüm ölçümler sonografik görüntüleme sırasında elde edilen durdurulmuş görüntülerde gerçekleştirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 15 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (25.-75.) yüzdeler şeklinde gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans analizi ile, cinsiyet dağılımı Pearson Ki-Kare testi, gruplar arasında farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin gruplar arasında benzer olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile incelenmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın “rho” katsayısı ve önemlilik düzeyi saptanarak incelenmiştir. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ocak 2009-Mayıs 2009 tarihleri arasında G.Ü.T.F. Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda izlenen, tanısıl amaçlı kateter anjiyografi ile PAH tanısı doğrulanan 30, soldan sağa şanti olup PAB'ı normal olan 20 DKH ve 20 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 70 olgu alındı.

4.1. Kontrol ve Hasta Grupları'nın Demografik Özellikleri

PAH'ı olan 30 olgunun 15'i (%50) kız, 15'i (%50) erkek olup yaşları 12 ay ile 26 yıl (median: 144 ay) arasında değişmekteydi. DKH olup PAB normal olan 20 olgunun 12'si (%60) kız, 8'i (%40) erkek olup yaşları 2 ay ile 16 yıl (median: 114 ay) arasında değişmekteydi. Kontrol grubundaki hastaların 10'u (%50) kız, 10'u (%50) erkek olup yaşları 9 ay ile 16 yıl (median: 126 ay) arasında değişmekteydi. Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Grupların Demografik Verileri

Değişkenler	Sağlıklı kontrol (n=20)	PAH (n=30)	DKH (n=20)
Yaş (ay)			
Mean	114,1	128,3	104,2
Median	126	144	114
Cinsiyet			
Kız n (%)	10 (%50)	15 (%50)	12 (%60)
Erkek n (%)	10 (%50)	15 (%50)	8 (%40)
Vücut ağırlığı (kg)			
Mean	30,3	29,3	28,4
Median	27,5	26,5	30
Boy (cm)			
Mean	135,4	126,2	123,9
Median	140,5	139	126,5
VKI			
Mean	15,8	16,4	17,5
Median	16	16	16
VYA (ay)			
Mean	1,03	0,98	0,99
Median	0,96	0,97	1,06

VKI: Vücut kitle indeksi, **VYA:** Vücut yüzey alanı, **PAH:** Pulmoner arteriel hipertansiyon, **DKH:** Doğumsal kal hastalığı

Gruplar arasında demografik özellikler (yaş, cinsiyet, kilo, boy, VKİ ve VYA) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p<0,05$).

PAH grubu olguları 8-310 ay (median: 78 ay) arası, DKH grubu olguları ise 2-180 ay (median: 40 ay) süresi boyunca izlenmiş olup, PAH grubu olgularının tedavi süreleri $22,10 \pm 9,91$ ay, DKH grubunun tedavi süreleri ise $6,25 \pm 0,3$ ay olarak belirlenmiştir.

4.2. Hasta Gruplarının Tanısal Dağılımı

Hasta gruplarının tanısal dağılımına bakıldığında PAH grubunda en fazla VSD + PAH, DKH grubunda ise VSD görülmekteydi (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta gruplarının tanısal dağılımı

TANILAR	PAH (n)	DKH (n)	TOPLAM (n)
VSD, PAH	8	0	8
BDT, VSD, PAH	2	0	2
PERİFERİK PS, PFO, PAH	2	0	2
ÇÇSV, HIPOPLAZİK LV, MA, SPVKS, PAH	1	0	1
OPERE VSD, PAH	1	0	1
OPERE VSD, REZİDÜ VSD, PAH	1	0	1
OPERE VSD, PS (SUPRAVALVULER), PAH	1	0	1
ASD, VSD, PHT	1	0	1
TA TİP 4, VSD, SAĞ ARKUS AORTA, PAH	1	0	1
TA TİP 4, PAH	1	0	1
RESTRİKTİF KMP, PAH	1	0	1
PDA, ASD, SOL PA DARLIK, PAH	1	0	1
BDT, VSD, PS (SUPRA VALVULER), PAH	1	0	1
SAĞ PA YOKLUĞU, ASD, PAH	1	0	1
VKS'DE TROMBOZ, PAH	1	0	1
TRİKÜSPİT A, ASD, VSD, PS, PAH	1	0	1
PULMONER ATREZİ, VSD, AY, PAH	1	0	1
ASD, SOL ÜST VE ALT PV DARLIK, PAH	1	0	1
ÇİFT ÇIKIMLI SOL VENTRİKÜL, BDT, PAH	1	0	1
OPERE ASD, PAH	1	0	1
VSD, NON KOMPAKŞIN, PFO, PVDA, PAH	1	0	1
VSD	0	6	6
ASD	0	5	5
PDA	0	4	4
VSD, PDA	0	2	2
VSD, PFO	0	1	1
VSD, ASD, SPVKS	0	1	1
PDA, MY	0	1	1
TOPLAM (n)	30	20	50

VSD: Ventriküler septal defekt
BDT: Büyük damarların transpozisyonu
SPVKS: Sol persistan vena kava superior
PVDA: Pulmoner venöz dönüş anomali
MY: Mitral yetmezlik
PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon

ASD: Atrial septal defekt
PFO: Patent foramen ovale
PS: Pulmoner darlık
PA: Pulmoner arter
MA: Mitral atrezi
DKH: Doğumsal kalp hastalığı

PDA: Patent duktus arteriosus
TA: Trunkus arteriozus
KMP: Kardiyomyopati
ÇÇSV: Çift çıkımlı sağ ventrikül
VKS: Vena kava superior

4.3. Tüm Grupların Homosistein Düzeyleri

PAH olgularının %90'ında (27/30), DKH olgularının %65'inde (13/20) homosistein düzeyi hiperhomosisteinemi için eşik değer kabul edilen 13,1 $\mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde ölçülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunda ise hiçbir olguda homosistein düzeyi bu eşik değerinin üzerinde saptanmamıştır (Tablo 9).

PAH olgularının %83'ünde (25/30), DKH olgularının %50'sinde (10/20) homosistein düzeyi ateroskleroz için eşik değer kabul edilen 15 $\mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde ölçülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunda ise hiçbir olguda homosistein düzeyi bu eşik değerinin üzerinde saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. PAH ve DKH gruplarının hiperhomosisteinemi yönünden karşılaştırılması

Değişkenler	PAH (n=30)	DKH (n=20)	P
Homosistein >13.1	27 (%90)	13 (%65)	0.001
Homosistein >15	25 (%83)	10 (%50)	0.001

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon, DKH: Doğumsal kalp hastalığı

Olgularımızın hiçbirinde hiperhomosisteinemi yapan nedenler (Tablo 5) saptanmamıştır.

Homosistein düzeyi, siyanotik PAH olgularının %100'ünde (9/9), asiyanotik PAH olgularının ise %85'inde (18/21) hiperhomosisteinemi için eşik değer kabul edilen 13,1 $\mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde ölçülmüştür.

Siyanotik PAH olgularının %100'ünde (9/9), asiyanotik PAH olgularının ise %76'sında (16/21) homosistein düzeyi ateroskleroz için eşik değer kabul edilen 15 $\mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde ölçülmüştür (Tablo 10).

Tablo 10. Siyanotik ve asiyanotik PAH gruplarının hiperhomosisteinemi yönünden karşılaştırılması

Değişkenler	PAH + siyanotik (n=9)	PAH + asiyanotik (n=21)	p
Homosistein >13.1	9 (%100)	18 (%85)	0.36
Homosistein >15	9 (%100)	16 (%76)	0.63

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon

Siyanotik olguların %100'ünde (9/9), asiyanotik olguların %75'inde (27/41) homosistein düzeyi hiperhomosisteinemi için eşik değer kabul edilen 13,1 $\mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde ölçülmüştür.

Siyanotik olguların %100'ünde (9/9), asiyanotik olguların %63'ünde (26/41) homosistein düzeyi ateroskleroz için kritik değer olarak kabul edilen 15 $\mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde ölçülmüştür (Tablo 11).

Tablo 11. Siyanotik ve asiyanotik olguların hiperhomosisteinemi yönünden karşılaştırılması

Değişkenler	Siyanotik (n=9)	Asiyanotik (n=41)	p
Homosistein >13.1	9 (%100)	27 (%75)	0.03
Homosistein >15	9 (%100)	26 (%63)	0.01

4.4. Tüm Grupların Homosistein, ADMA ve NO Düzeyleri

Sağlıklı kontrol grubu ile PAH grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında homosistein ve ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ($p < 0,05$, Tablo 11), NO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$, Tablo 12).

Tablo 12. Sağlıklı kontrol grubu ve PAH grubunun Homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Sağlıklı kontrol (n=20)	PAH (n=30)	p
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	$9,26 \pm 2,05$	$20,5 \pm 5,2$	0,001
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	$17,1 \pm 5,6$	$23,1 \pm 9,2$	0,001
NO ($\mu\text{mol/L}$)	$0,31 \pm 0,2$	$0,41 \pm 0,2$	$>0,05$

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, NO: Nitrik oksit

Sağlıklı kontrol grubu ile DKH grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında homosistein açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ($p < 0,05$, Tablo 13), NO ve ADMA düzeyleri düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$, Tablo 13).

Tablo 13. Sağlıklı kontrol grubu ve DKH grubunun Homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Sağlıklı kontrol (n=20)	DKH (n=20)	P
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	$9,26 \pm 2,05$	$14,5 \pm 2,6$	0,01
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	$17,1 \pm 5,6$	$19,6 \pm 7,4$	$>0,05$
NO ($\mu\text{mol/L}$)	$0,31 \pm 0,2$	$0,34 \pm 0,1$	$>0,05$

DKH: Doğumsal kalp hastalığı , ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, NO: Nitrik oksit

PAH grubu ile DKH grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında homosistein açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ($p < 0,05$, Tablo 14), NO ve ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$, Tablo 14).

Tablo 14. PAH grubu ve DKH grubunun Homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	PAH (n=30)	DKH (n=20)	P
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	$20,5 \pm 5,2$	$14,5 \pm 2,6$	0,001
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	$23,1 \pm 9,2$	$19,6 \pm 7,4$	$>0,05$
NO ($\mu\text{mol/L}$)	$0,41 \pm 0,2$	$0,34 \pm 0,1$	$>0,05$

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon, **DKH:** Doğumsal kalp hastalığı, **ADMA:** Asimetrik dimetilarjinin, **NO:** Nitrik oksit

Sağlıklı kontrol grubu ile siyanotik PAH grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında homosistein ve ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ($p < 0,05$, Tablo 15), NO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$, Tablo 15).

Tablo 15. Sağlıklı kontrol grubu ile siyanotik PAH grubunun homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Sağlıklı kontrol (n=20)	PAH + siyanotik (n=9)	p
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	$9,2 \pm 2,1$	$22,8 \pm 4,7$	0,001
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	$17,1 \pm 5,7$	$26,6 \pm 12,1$	0,002
NO ($\mu\text{mol/L}$)	$0,31 \pm 0,2$	$0,46 \pm 0,14$	$>0,05$

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon, **ADMA:** Asimetrik dimetilarjinin, **NO:** Nitrik oksit

Sağlıklı kontrol grubu ile asiyanotik PAH grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında homosistein ve ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ($p < 0,05$, 16), NO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$, Tablo 16).

Tablo 16. Sağlıklı kontrol grubu ile asiyanotik PAH grubunun homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Sağlıklı kontrol (n=20)	PAH + asiyanotik (n=21)	p
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	$9,2 \pm 2,1$	$19,5 \pm 5,2$	0,001
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	$17,1 \pm 5,7$	$21,6 \pm 7,6$	0,01
NO ($\mu\text{mol/L}$)	$0,31 \pm 0,2$	$0,38 \pm 0,24$	$>0,05$

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, NO: Nitrik oksit

Siyanotik ve asiyanotik PAH grupları karşılaştırıldığında, gruplar arasında homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ($p < 0,05$, Tablo 17), NO ve ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$, Tablo 17).

Tablo 17. Siyanotik ve asiyanotik PAH gruplarının homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	PAH + siyanotik (n=9)	PAH + asiyanotik (n=21)	p
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	$22,8 \pm 4,7$	$19,5 \pm 5,2$	0,04
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	$26,6 \pm 12,1$	$21,6 \pm 7,6$	$>0,05$
NO ($\mu\text{mol/L}$)	$0,46 \pm 0,14$	$0,38 \pm 0,24$	$>0,05$

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, NO: Nitrik oksit

Sağlıklı kontrol grubu ile asiyanotik olan grup karşılaştırıldığında, gruplar arasında homosistein ve ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ($p < 0,05$, Tablo 18), NO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$, Tablo 18).

Tablo 18. Sağlıklı kontrol grubu ile asiyanotik olan grubun homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Sağlıklı kontrol (n=20)	Asiyanotik (n=41)	P
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	$9,2 \pm 2,1$	$17,1 \pm 4,8$	0,001
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	$17,1 \pm 5,7$	$20,6 \pm 7,5$	0,01
NO ($\mu\text{mol/L}$)	$0,31 \pm 0,2$	$0,36 \pm 0,2$	$>0,05$

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, NO: Nitrik oksit

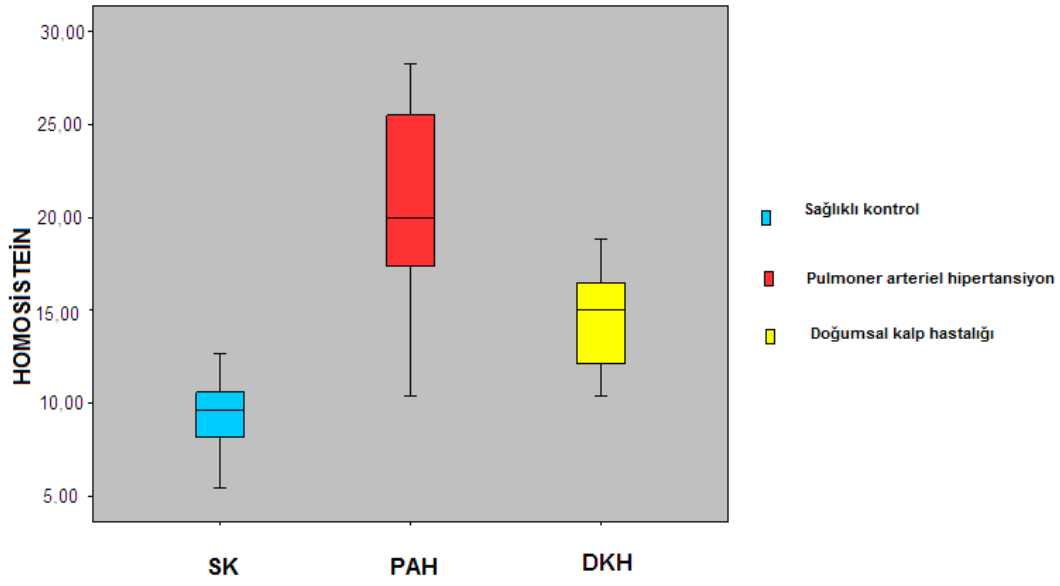
Siyanotik olan grup ile asiyanotik olan grup karşılaştırıldığında, gruplar arasında homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ($p < 0,05$, Tablo 19), NO ve ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$, Tablo 19).

Tablo 19. Siyanotik olan grup ile asiyanotik olan grubun homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Siyanotik (n=9)	Asiyanotik (n=41)	P
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	$22,8 \pm 4,7$	$17,1 \pm 4,8$	0,005
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	$26,6 \pm 12,1$	$20,6 \pm 7,5$	$>0,05$
NO ($\mu\text{mol/L}$)	$0,46 \pm 0,1$	$0,36 \pm 0,2$	$>0,05$

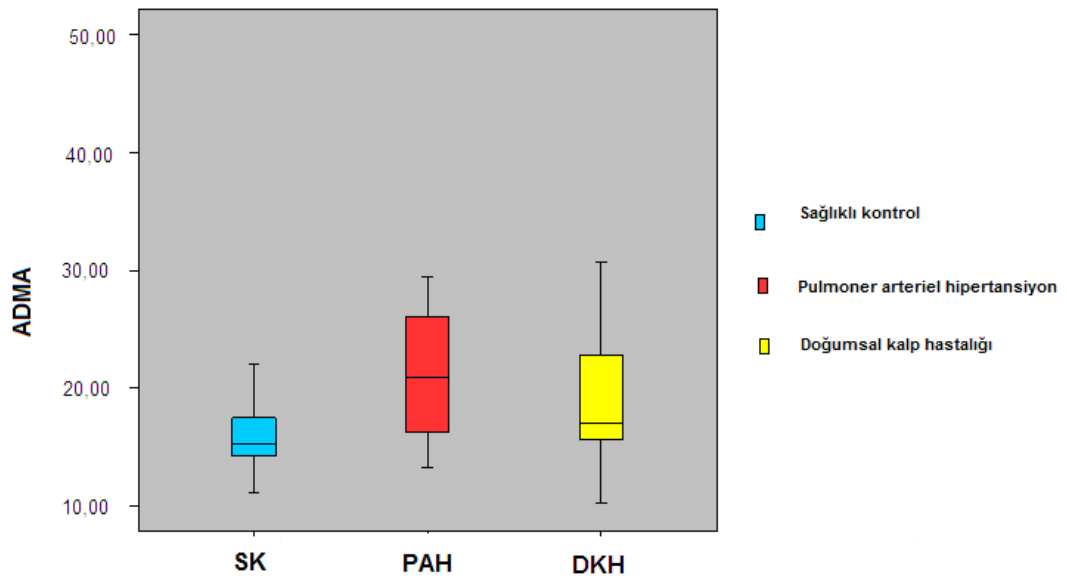
ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, NO: Nitrik oksit

Sağlıklı kontrol grubu ile PAH ve DKH grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında homosistein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$, şekil 29).



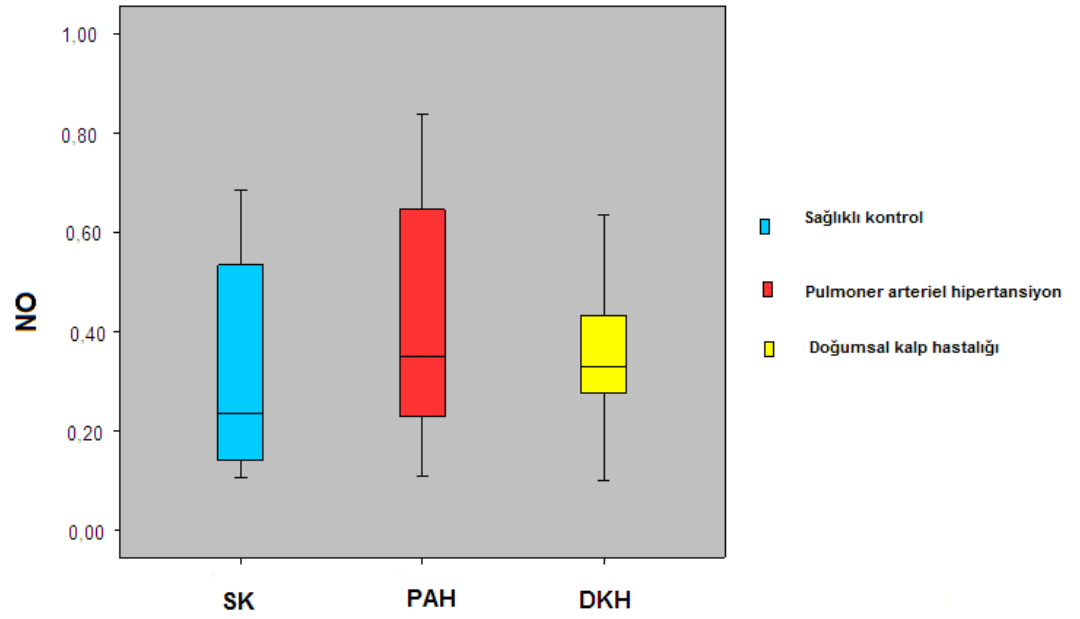
Şekil 29. Sağlıklı kontrol grubu ile PAH ve DKH grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında homosistein düzeylerinin dağılımı

Sağlıklı kontrol grubu ile PAH ve DKH grupları karşılaştırıldığında, sadece kontrol grubu ile PAH grubu arasında ADMA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,05$, şekil 30).



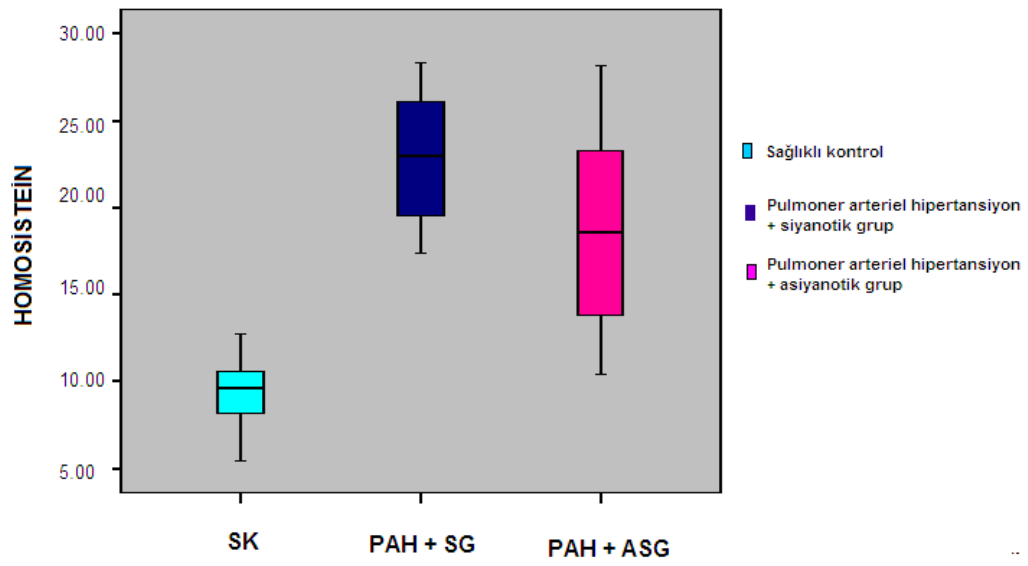
Şekil 30. Sağlıklı kontrol grubu ile PAH ve DKH grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında ADMA düzeylerinin dağılımı

Sağlıklı kontrol grubu ile PAH ve DKH grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında NO düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$, şekil 31)



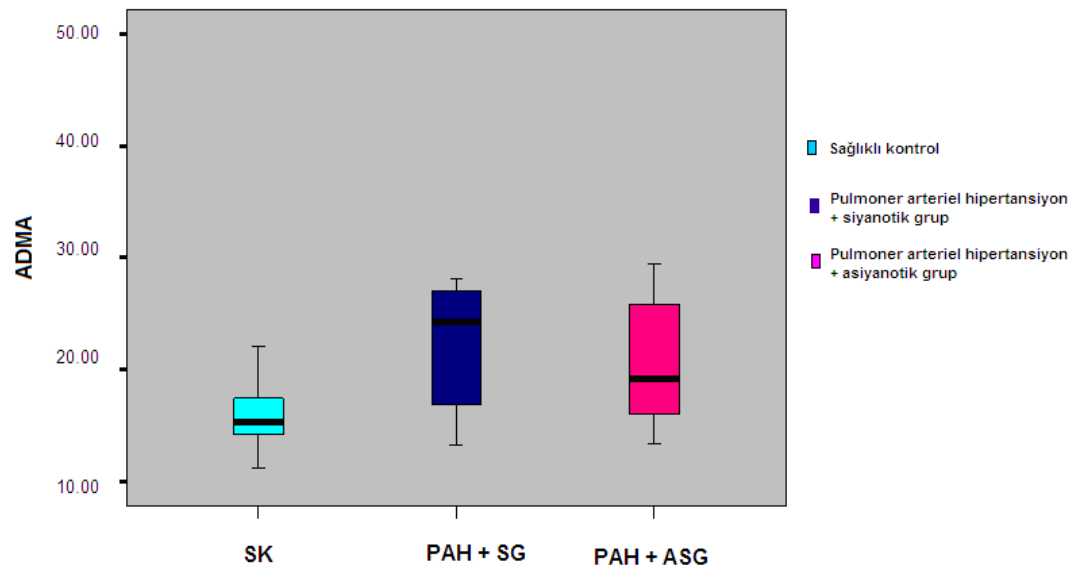
Şekil 31. Sağlıklı kontrol grubu ile PAH ve DKH grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında NO düzeylerinin dağılımı

Sağlıklı kontrol grubu ile siyanotik ve asiyanotik PAH grupları arasında homosistein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$, şekil 32)



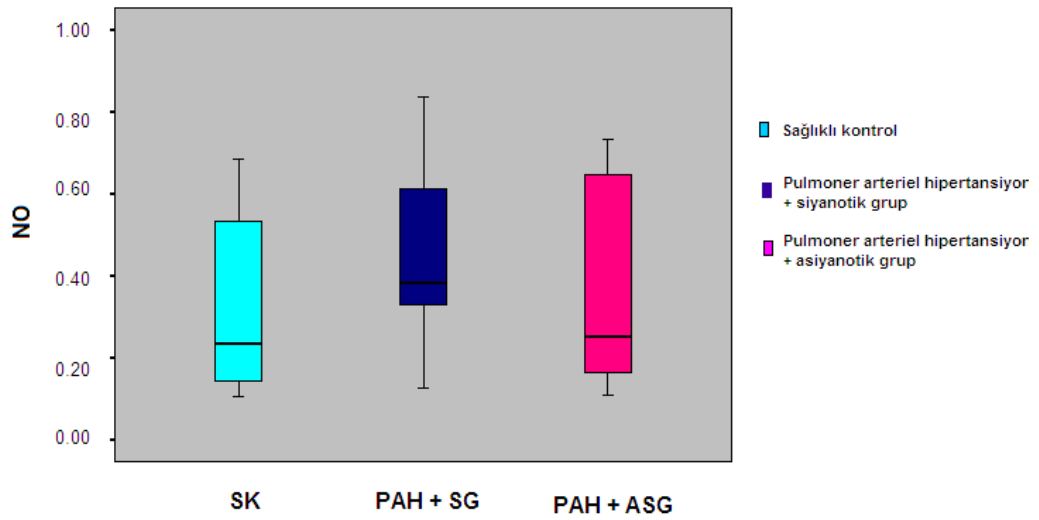
Şekil 32. Sağlıklı kontrol grubu ile siyanotik ve asiyanotik PAH grupları arasında homosistein düzeylerinin dağılımı

Sağlıklı kontrol grubu ile siyanotik ve asiyanotik PAH grupları arasında ADMA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$, şekil 33).



Şekil 33. Sağlıklı kontrol grubu ile siyanotik ve asiyanotik PAH grupları arasında ADMA düzeylerinin dağılımı

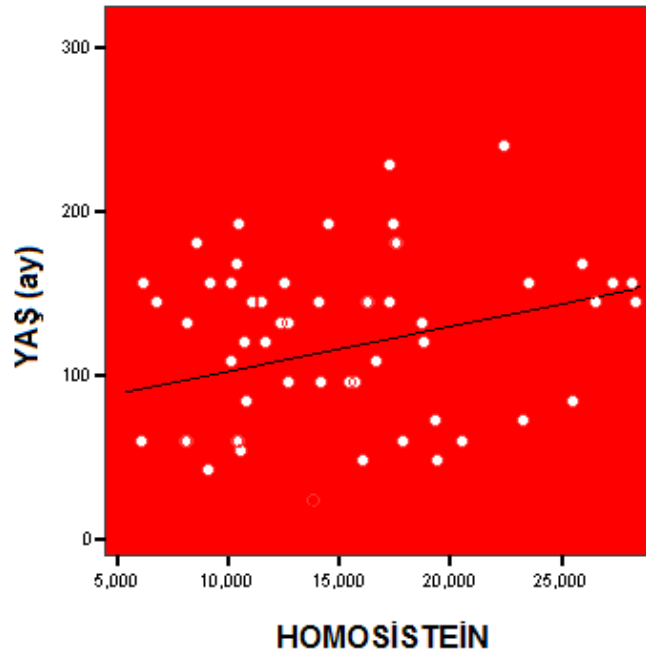
Sağlıklı kontrol grubu ile siyanotik ve asiyanotik PAH grupları arasında NO düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$, şekil 34).



Şekil 34. Sağlıklı kontrol grubu ile siyanotik ve asiyanotik PAH grupları arasında NO düzeylerinin dağılımı

4.5. Tüm Grupların Yaş ile Homosistein, ADMA ve NO Düzeyleri

Tüm gruplarda, yaş ile homosistein düzeyi arasında zayıf bir pozitif korelasyon saptandı ($p=0,04$, $r=0,235$, Şekil 35, Tablo 20)



Şekil 35. Yaş ile Homosistein Arasındaki Saçılım Grafiği

Tüm gruplarda, NO ve ADMA düzeyleri ile yaş arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 19)

Tablo 20. Yaş ile homosistein, ADMA ve NO düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	Yaş	
	Pearson korelasyon katsayısı	p
Homosistein	0,235	0,04
ADMA	-0,078	0,518
NO	0,274	0,22

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, NO: Nitrik oksit

4.6. Hasta Gruplarının Karotis İMK'leri

Hasta grubunda, ultrasonografik değerlendirme sonucu sağ karotis İMK $0,53 \pm 0,14$ mm (0,4–0,8 mm, ortanca: 0,51 mm) ve sol karotis İMK $0,51 \pm 0,13$ mm (0,4–0,8 mm, ortanca:0,50 mm) olarak ölçüldü.

Hasta gruplarının karotis İMK'leri ile homosistein, ADMA ve NO değerleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür ($p>0,05$, Tablo 21).

Tablo 21. Hasta gruplarının karotis İMK'leri ile homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler	Homosistein	ADMA	NO
Sağ karotis İMK	$r=0,34$ $p>0,05$	$r= 0,05$ $p>0,05$	$r=0,33$ $p>0,05$
Sol karotis İMK	$r=0,38$ $p>0,05$	$r=0,25$ $p>0,05$	$r=0,03$ $p>0,05$

ADMA: Asimetrik dimetiltarjinin, NO: Nitrik oksit, İMK: İntima-media kalınlığı

4.7. Hasta Gruplarının İzlem ve Tedavi süreleri ile Homosistein, ADMA ve NO Düzeyleri

PAH grubu ve DKH grubunun izlem süreleri ile homosistein, ADMA ve NO değerleri arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$, Tablo 22).

Tablo 22. PAH grubu ve DKH grubunun izlem süreleri ile homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin korelasyonu

İzlem süresi	Homosistein	ADMA	NO
PAH (n=30)	r=0,34 p>0,05	r= 0,59 p>0,05	r=0,31 p>0,05
DKH (n=20)	r=0,16 p>0,05	r=-0,22 p>0,05	r=-0,17 p>0,05

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon, **DKH:** Doğumsal kalp hastalığı, **ADMA:** Asimetrik dimetilarjinin, **NO:** Nitrik oksit

PAH grubu ve DKH grubunun tedavi süreleri ile homosistein, ADMA ve NO değerleri arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır (p>0,05, Tablo 23).

Tablo 23. PAH grubu ve DKH grubunun tedavi süreleri ile homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin korelasyonu

Tedavi süresi	Homosistein	ADMA	NO
PAH (n=30)	r=0,04 p>0,05	r= 0,08 p>0,05	r=0,28 p>0,05
DKH (n=20)	r=0,06 p>0,05	r=0,02 p>0,05	r=0,27 p>0,05

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon, **DKH:** Doğumsal kalp hastalığı, **ADMA:** Asimetrik dimetilarjinin, **NO:** Nitrik oksit

Siyanotik PAH grubunun izlem süreleri $157,17 \pm 100,56$ ay, asiyanotik PAH grubunun izlem süreleri ise $70,94 \pm 60,30$ ay olarak hesaplandı. Her iki grubun izlem süreleri ile homosistein, ADMA ve NO değerleri arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$, Tablo 24).

Tablo 24. Siyanotik ve asiyanotik PAH gruplarının izlem süreleri ile homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin korelasyonu

İzlem süresi	Homosistein	ADMA	NO
PAH + siyanotik (n=9)	r=-0,46 p>0,05	r= -0,70 p>0,05	r=0,42 p>0,05
PAH + asiyanotik (n=21)	r=0,51 p>0,05	r=0,26 p>0,05	r=0,22 p>0,05

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon, **ADMA:** Asimetrik dimetilarjinin, **NO:** Nitrik oksit

Siyanotik PAH grubunun tedavi süreleri $23,92 \pm 7,86$ ay, asiyanotik PAH grubunun tedavi süreleri ise $19,89 \pm 11,46$ ay olarak hesaplandı. Her iki grubun tedavi süreleri ile homosistein, ADMA ve NO değerleri arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$, Tablo 25).

Tablo 25. Siyanotik ve asiyanotik PAH gruplarının tedavi süreleri ile homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin korelasyonu

Tedavi süresi	Homosistein	ADMA	NO
PAH + siyanotik (n=9)	r=-0,59 p>0,05	r= -0,44 p>0,05	r=0,42 p>0,05
PAH + asiyanotik (n=21)	r=0,06 p>0,05	r=0,18 p>0,05	r=0,22 p>0,05

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon, **ADMA:** Asimetrik dimetilarjinin, **NO:** Nitrik oksit

4.8. Grupların EKO Ölçüm Değerleri ile Homosistein, ADMA ve NO Düzeyleri

Olguların M-mod EKO ölçümlerinde, PAH grubunun sağ ventrikül uzun (RVDÇ₁) ve orta (RVDÇ₂) çaplarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla, TAPSE değerlerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır ($p>0,05$, Tablo 26).

Olguların Doppler EKO ölçümlerinde, PAH grubunun LV ve RV için elde edilen LVET ve RVET değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük, LV-MPI ve RV MPI değerlerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p>0,05$, Tablo 26).

Tablo 26. Sağlıklı kontrol grubu ile PAH grubunun EKO ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Sağlıklı kontrol (n=20)	PAH (n=30)	p
LVÇd	3,45 ± 0,63	3,62 ± 0,74	>0,05
LVÇs	2,01 ± 0,40	2,22 ± 0,69	>0,05
IVSd	0,74 ± 0,13	0,83 ± 0,28	>0,05
IVSs	1,47 ± 1,77	1,06 ± 0,29	>0,05
ADd	1,04 ± 0,17	1,12 ± 0,37	>0,05
ADs	0,69 ± 0,16	0,89 ± 0,30	>0,05
EF	72,2 ± 5,39	67,4 ± 11,05	>0,05
FK	40,05 ± 5,24	37,3 ± 8,01	>0,05
RVDÇ ₁	3,49 ± 0,25	4,40 ± 0,74	0,001
RVDÇ ₂	2,22 ± 0,23	3,14 ± 0,65	0,001
ME	1,15 ± 0,17	1,11 ± 0,33	>0,05
MA	0,79 ± 0,11	0,86 ± 0,31	>0,05
TE	0,80 ± 0,11	0,88 ± 0,33	>0,05
TA	0,55 ± 0,10	0,74 ± 0,22	>0,05
Mco	365,6 ± 32,6	347,2 ± 41,9	>0,05
LVET	302,6 ± 25,8	264,2 ± 41,3	0,001
LVMPI	0,19 ± 0,03	0,32 ± 0,15	0,0001
Tco	340,9 ± 10,7	338,6 ± 37,1	>0,05
RVET	280,25 ± 8,4	261,2 ± 31,7	0,008
RVMPI	0,21 ± 0,02	0,30 ± 0,10	0,0001
TSm	0,06 ± 0,01	0,04 ± 0,01	>0,05
ME'	0,14 ± 0,01	0,12 ± 0,01	>0,05
MA'	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	>0,05
TSm	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01	>0,05
TE'	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,01	>0,05
TA'	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,01	>0,05
VKI-i	1,20 ± 0,16	1,29 ± 0,48	>0,05
VKI-e	0,71 ± 0,10	0,76 ± 0,33	>0,05
TAPSE	2,34 ± 0,16	1,90 ± 0,24	0,0001

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon, LVÇD: Sol ventrikül diastolik çap, LVÇS: Sol ventrikül sistolik çap, IVSD: İnterventriküler septum diastolik çap, IVSS: İnterventriküler septum sistolik çap, ADd: Arka duvar diastolik çap, ADs: Arka duvar sistolik çap, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FK: Fraksiyonel kısalma, RVDÇ₁: Sağ ventrikül orta kaviter çap, RVDÇ₂: Sağ ventrikül uzun eksen çap, ME: Mitral kapak erken diyastolik akım, MA: Mitral kapak geç diyastolik akım, TE: Triküspit kapak erken diyastolik akım, TA: Triküspit kapak geç diyastolik akım, Mco: Mitral kapağın kapanma açılma arası geçen zaman, LVET: Sol ventrikül ejeksiyon zamanı, LVMPI: Sol ventrikül miyokard performans indeksi, Tco: Triküspit kapağın kapanma açılma arası geçen zaman, RVET: Sağ ventrikül ejeksiyon zamanı, RVMPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi, TSm: Doku Doppler'de miyokardiyal sistolik dalga hızı, ME': Doku Doppler ile mitral kapak erken diyastolik akım, MA': Doku Doppler ile mitral kapak geç diyastolik akım, TE': Doku Doppler ile triküspit kapak erken diyastolik akım, TA': Doku Doppler ile triküspit kapak geç diyastolik akım, VKI-i: Vena kava inferiorun inspiryum çapı, VKI-e: Vena kava inferiorun ekspiryum çapı, TAPSE: Triküspid anüler plan sistolik hareket mesafesi

Olguların M-mod EKO ölçümlelerinde, PAH grubunun TAPSE değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır ($p>0,05$, Tablo 27).

Olguların Doppler EKO ölçümlelerinde, PAH grubunun LV ve RV için elde edilen LVET ve RVET değerlerinin DKH grubuna göre daha düşük, LV-MPI ve RV MPI değerlerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p>0,05$, Tablo 27).

Tablo 27. PAH grubu ile DKH grubunun EKO ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	PAH (n=30)	DKH (n=20)	p
LVÇd	3,62 ± 0,74	3,53 ± 0,77	>0,05
LVÇs	2,22 ± 0,69	2,14 ± 0,52	>0,05
IVSd	0,83 ± 0,28	0,76 ± 0,21	>0,05
IVSs	1,06 ± 0,29	1,11 ± 0,22	>0,05
ADd	1,12 ± 0,37	1,07 ± 0,22	>0,05
ADs	0,89 ± 0,30	0,71 ± 0,17	>0,05
EF	67,4 ± 11,05	69,35 ± 5,43	>0,05
FK	37,3 ± 8,01	38,1 ± 4,52	>0,05
RVDÇ ₁	4,40 ± 0,74	4,15 ± 0,62	>0,05
RVDÇ ₂	3,14 ± 0,65	2,78 ± 0,71	>0,05
ME	1,11 ± 0,33	1,19 ± 0,21	>0,05
MA	0,86 ± 0,31	0,84 ± 0,16	>0,05
TE	0,88 ± 0,33	0,86 ± 0,17	>0,05
TA	0,74 ± 0,22	0,60 ± 0,12	>0,05
Mco	347,2 ± 41,9	358,9 ± 30,6	>0,05
LVET	264,2 ± 41,3	290,8 ± 30,1	0,03
LVMPI	0,32 ± 0,15	0,22 ± 0,04	0,007
Tco	338,6 ± 37,1	322,2 ± 68,9	>0,05
RVET	261,2 ± 31,7	275,6 ± 11,7	0,08
RVMPI	0,30 ± 0,10	0,22 ± 0,03	0,001
TSm	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01	>0,05
ME'	0,12 ± 0,01	0,13 ± 0,01	>0,05
MA'	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	>0,05
TSm	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,01	>0,05
TE'	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,01	>0,05
TA'	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01	>0,05
VKI-i	1,29 ± 0,48	1,22 ± 0,23	>0,05
VKI-e	0,76 ± 0,33	0,73 ± 0,11	>0,05
TAPSE	1,90 ± 0,24	2,42 ± 0,21	0,0001

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon, LVÇD: Sol ventrikül diastolik çap, LVÇS: Sol ventrikül sistolik çap, IVSD: İnterventriküler septum diastolik çap, IVSS: İnterventriküler septum sistolik çap, ADd: Arka duvar diastolik çap, ADs: Arka duvar sistolik çap, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FK: Fraksiyonel kısalma, RVDÇ₁: Sağ ventrikül orta kaviter çap, RVDÇ₂: Sağ ventrikül uzun eksen çap, ME: Mitral kapak erken diyastolik akım, MA: Mitral kapak geç diyastolik akım, TE: Triküspit kapak erken diyastolik akım, TA: Triküspit kapak geç diyastolik akım, Mco: Mitral kapağın kapanma açılma arası geçen zaman, LVET: Sol ventrikül ejeksiyon zamanı, LVMPI: Sol ventrikül miyokard performans indeksi, Tco: Triküspit kapağın kapanma açılma arası geçen zaman, RVET: Sağ ventrikül ejeksiyon zamanı, RVMPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi, TSm: Doku Doppler'de miyokardiyal sistolik dalga velositesi, ME': Doku Doppler ile mitral kapak erken diyastolik akım, MA': Doku Doppler ile mitral kapak geç diyastolik akım, TE': Doku Doppler ile triküspit kapak erken diyastolik akım, TA': Doku Doppler ile triküspit kapak geç diyastolik akım, VKI-i: Vena kava inferiorun inspiryum çapı, VKI-e: Vena kava inferiorun ekspiryum çapı, TAPSE: Triküspid anüler plan sistolik hareket mesafesi

PAH grubunun EKO ölçüm değerleri ile Homosistein, ADMA ve NO düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür (Tablo 28).

Tablo 28. PAH grubunun EKO ölçüm değerleri ile homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler	Homosistein	ADMA	NO
EF	r=0,08 p>0,05	r=-0,03 p>0,05	r=-0,20 p>0,05
FK	r=-0,09 p>0,05	r=0,09 p>0,05	r=-0,17 p>0,05
LVMPI	r=-0,11 p>0,05	r=-0,15 p>0,05	r=-0,02 p>0,05
RVMPI	r=-0,32 p>0,05	r=-0,19 p>0,05	r=0,10 p>0,05
RVDÇ ₁	r=0,01 p>0,05	r=0,21 p>0,05	r=0,15 p>0,05
RVDÇ ₂	r=0,30 p>0,05	r=-0,09 p>0,05	r=0,11 p>0,05
TAPSE	r=0,07 p>0,05	r=-0,04 p>0,05	r=0,16 p>0,05

ADMA: Asimetrik dimetiltarjinin, **NO:** Nitrik oksit EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FK: Fraksiyonel kısalma, LVMPI: Sol ventrikül miyokard performans RVMPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi, RVDÇ₁: Sağ ventrikül orta kaviter çap, RVDÇ₂: Sağ ventrikül uzun eksen çap, TAPSE: Triküspid anüler plan sistolik hareket mesafesi

DKH grubunun EKO ölçüm değerleri ile Homosistein, ADMA ve NO düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür (Tablo 29).

Tablo 29. DKH grubunun EKO ölçüm değerleri ile Homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler	Homosistein	ADMA	NO
EF	r=-0,19 p>0,05	r=0,27 p>0,05	r=-0,43 p>0,05
FK	r=-0,14 p>0,05	r=0,26 p>0,05	r=-0,44 p>0,05
LVMPI	r=0,36 p>0,05	r=0,01 p>0,05	r=0,05 p>0,05
RVMPI	r=0,32 p>0,05	r=-0,19 p>0,05	r=0,10 p>0,05
RVDÇ ₁	r=0,18 p>0,05	r=0,34 p>0,05	r=0,22 p>0,05
RVDÇ ₂	r=-0,25 p>0,05	r=0,31 p>0,05	r=-0,17 p>0,05
TAPSE	r=0,38 p>0,05	r=0,21 p>0,05	r=0,04 p>0,05

ADMA: Asimetrik dimetiltarjinin, **NO:** Nitrik oksit EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FK: Fraksiyonel kısalma, LVMPI: Sol ventrikül miyokard performans RVMPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi, RVDÇ₁: Sağ ventrikül orta kaviter çap, RVDÇ₂: Sağ ventrikül uzun eksen çap, TAPSE: Triküspid anüler plan sistolik hareket mesafesi

Siyanotik PAH grubunun EKO ölçüm değerleri ile Homosistein, ADMA ve NO düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür (Tablo 30).

Tablo 30. Siyanotik PAH grubunun EKO ölçüm değerleri ile homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler	Homosistein	ADMA	NO
EF	r=0,70 p>0,05	r=-0,12 p>0,05	r=-0,04 p>0,05
FK	r=0,69 p>0,05	r=-0,17 p>0,05	r=-0,10 p>0,05
LVMPI	r=-0,11 p>0,05	r=-0,89 p>0,05	r=0,22 p>0,05
RVMPI	r=0,10 p>0,05	r=-0,36 p>0,05	r=-0,42 p>0,05
RVDC ₁	r=-0,06 p>0,05	r=-0,67 p>0,05	r=0,04 p>0,05
RVDC ₂	r=0,05 p>0,05	r=-0,40 p>0,05	r=0,34 p>0,05
TAPSE	r=-0,26 p>0,05	r=-0,11 p>0,05	r=-0,27 p>0,05

ADMA: Asimetrik dimetiltarjinin, NO: Nitrik oksit EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FK: Fraksiyonel kısalma, LVMPI: Sol ventrikül miyokard performans RVMPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi, RVDC₁: Sağ ventrikül orta kaviter çap, RVDC₂: Sağ ventrikül uzun eksen çap, TAPSE: Triküspid anüler plan sistolik hareket mesafesi

Asiyanotik PAH grubunun EKO ölçüm değerleri ile Homosistein, ADMA ve NO düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür (Tablo 31).

Tablo 31. Asiyanotik PAH grubunun EKO ölçüm değerleri ile Homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler	Homosistein	ADMA	NO
EF	r=-0,26 p>0,05	r=-0,01 p>0,05	r=-0,09 p>0,05
FK	r=-0,21 p>0,05	r=0,01 p>0,05	r=-0,08 p>0,05
LVMPI	r=0,16 p>0,05	r=0,05 p>0,05	r=0,11 p>0,05
RVMPI	r=0,27 p>0,05	r=-0,03 p>0,05	r=0,09 p>0,05
RVDC ₁	r=-0,24 p>0,05	r=0,10 p>0,05	r=0,38 p>0,05
RVDC ₂	r=-0,07 p>0,05	r=-0,19 p>0,05	r=0,05 p>0,05
TAPSE	r=0,43 p>0,05	r=0,10 p>0,05	r=0,36 p>0,05

ADMA: Asimetrik dimetiltarjinin, NO: Nitrik oksit EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FK: Fraksiyonel kısalma, LVMPI: Sol ventrikül miyokard performans RVMPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi, RVDC₁: Sağ ventrikül orta kaviter çap, RVDC₂: Sağ ventrikül uzun eksen çap, TAPSE: Triküspid anüler plan sistolik hareket mesafesi

4.9. Hasta Gruplarının Kateter Anjiyografi Bulguları ile Homosistein, ADMA ve NO Düzeyleri

Hasta gruplarının hemodinamik parametrelerine bakıldığında, Qp, Qs, Qp/Qs ve Rs değerleri açısından PAH ve DKH grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$, Tablo 32) saptanmıştır.

PAH'ın göstergesi olan SPAB, DPAB, OPAB, Rp ve Rp/Rs değerlerinin PAH grubunda DKH grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$, Tablo 32).

Hasta gruplarının hemodinamik parametreleri ile Homosistein, ADMA ve NO düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür (Tablo 33,34).

Tablo 32. PAH ve DKH gruplarının kateter anjiyografi ile saptanan hemodinamik parametreleri

Değişkenler	PAH (n=30)	DKH (n=20)	p
SPAB mmHg	85 ± 28,1	25 ± 5,8	0,001
DPAB mmHg	38 ± 23,5	8,6 ± 2,7	0,001
OPAB mmHg	59 ± 24,4	16 ± 3,9	0,001
Qp l/dk/m ²	7,7 ± 8,1	5,9 ± 2,9	0,40
Qs l/dk/m ²	3,4 ± 0,8	4,2 ± 1,2	0,05
Qp/Qs	2 ± 1,8	1,3 ± 0,3	0,13
Rp u/m ²	11 ± 9,9	1,3 ± 0,7	0,001
Rs u/m ²	21 ± 11,4	20 ± 6,3	0,69
Rp/Rs	0,5 ± 0,6	0,1 ± 0,2	0,02

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon, **DKH:** Doğumsal kalp hastalığı, **SPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **DPAB:** Diastolik pulmoner arter basıncı, **OPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **Qp:** Pulmoner akım, **Qs:** Sistemik akım, **Qp/Qs:** Pulmoner akım/Sistemik akım, **Rp:** Pulmoner rezistans, **Rs:** Sistemik rezistans, **Rp/Rs:** Pulmoner rezistans/Sistemik rezistans

Tablo 33. PAH grubunun kateter anjiyografi ve klinik bulguları ile homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler	Homosistein	ADMA	NO
SPAB mmHg	$r=0,149$ $p > 0,05$	$r=-0,02$ $p > 0,05$	$r=0,17$ $p > 0,05$
DPAB mmHg	$r=0,18$ $p > 0,05$	$r=-0,99$ $p > 0,05$	$r=0,27$ $p > 0,05$
OPAB mmHg	$r=0,16$ $p > 0,05$	$r=-0,10$ $p > 0,05$	$r=0,29$ $p > 0,05$
Qp l/dk/m ²	$r=-0,26$ $p > 0,05$	$r=0,24$ $p > 0,05$	$r=-0,09$ $p > 0,05$
Qs l/dk/m ²	$r=0,12$ $p > 0,05$	$r=0,08$ $p > 0,05$	$r=-0,11$ $p > 0,05$
Qp/Qs	$r=-0,34$ $p > 0,05$	$r=0,28$ $p > 0,05$	$r=-0,08$ $p > 0,05$
Rp u/m ²	$r=0,23$ $p > 0,05$	$r=-0,19$ $p > 0,05$	$r=0,35$ $p > 0,05$
Rs u/m ²	$r=-0,15$ $p > 0,05$	$r=-0,31$ $p > 0,05$	$r=0,19$ $p > 0,05$
Rp/Rs	$r=0,03$ $p > 0,05$	$r=0,01$ $p > 0,05$	$r=0,45$ $p > 0,05$

ADMA: Asimetrik dimetiltarjinin, **NO:** Nitrik oksit, **SPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **DPAB:** Diastolik pulmoner arter basıncı, **OPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **Qp:** Pulmoner akım, **Qs:** Sistemik akım, **Qp/Qs:** Pulmoner akım/Sistemik akım, **Rp:** Pulmoner rezistans, **Rs:** Sistemik rezistans, **Rp/Rs:** Pulmoner rezistans/Sistemik rezistans

Tablo 34. DKH grubunun kateter anjiyografi ve klinik bulguları ile homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler	Homosistein	ADMA	NO
SPAB mmHg	$r=0,11$ $p > 0,05$	$r=0,84$ $p > 0,05$	$r=0,33$ $p > 0,05$
DPAB mmHg	$r=-0,27$ $p > 0,05$	$r=-0,03$ $p > 0,05$	$r=0,10$ $p > 0,05$
OPAB mmHg	$r=-0,05$ $p > 0,05$	$r=0,04$ $p > 0,05$	$r=0,20$ $p > 0,05$
Qp l/dk/m ²	$r=-0,44$ $p > 0,05$	$r=-0,42$ $p > 0,05$	$r=-0,09$ $p > 0,05$
Qs l/dk/m ²	$r=-0,62$ $p > 0,05$	$r=-0,41$ $p > 0,05$	$r=-0,34$ $p > 0,05$
Qp/Qs	$r=-0,09$ $p > 0,05$	$r=-0,27$ $p > 0,05$	$r=0,13$ $p > 0,05$
Rp u/m ²	$r=-0,20$ $p > 0,05$	$r=0,45$ $p > 0,05$	$r=-0,16$ $p > 0,05$
Rs u/m ²	$r=0,63$ $p > 0,05$	$r=0,39$ $p > 0,05$	$r=0,19$ $p > 0,05$
Rp/Rs	$r=-0,29$ $p > 0,05$	$r=-0,25$ $p > 0,05$	$r=-0,20$ $p > 0,05$

ADMA: Asimetrik dimetiltarjinin, **NO:** Nitrik oksit, **SPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **DPAB:** Diastolik pulmoner arter basıncı, **OPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **Qp:** Pulmoner akım, **Qs:** Sistemik akım, **Qp/Qs:** Pulmoner akım/Sistemik akım, **Rp:** Pulmoner rezistans, **Rs:** Sistemik rezistans, **Rp/Rs:** Pulmoner rezistans/Sistemik rezistans

SPAB, DPAB, OPAB, Qs, Rp, Rs ve Rp/Rs değerlerinin siyanotik PAH grubunda asiyanotik PAH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla ($p>0,05$), Qp ve Qp/Qs değerlerinin ise daha az olduğu saptanmıştır ($p>0,05$, Tablo 35).

Siyanotik ve asiyanotik PAH gruplarının hemodinamik parametreleri ile Homosistein, ADMA ve NO düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür (Tablo 36, 37).

Tablo 35. Siyanotik ve asiyanotik PAH gruplarının kateter anjiyografi ile saptanan hemodinamik parametreleri

Değişkenler	PAH + siyanotik (n=9)	PAH + asiyanotik (n=21)	p
SPAB mmHg	93 ± 31,60	81 ± 26,83	>0,05
DPAB mmHg	47 ± 19,8	35 ± 24,1	>0,05
OPAB mmHg	71 ± 21,4	55 ± 24,6	>0,05
Qp l/dk/m ²	6,2 ± 5,3	8,1 ± 8,3	>0,05
Qs l/dk/m ²	6,9 ± 7,4	3,5 ± 0,8	>0,05
Qp/Qs	1,3 ± 0,3	2,1 ± 1,9	>0,05
Rp u/m ²	14,1 ± 7,8	11,1 ± 9,9	>0,05
Rs u/m ²	24 ± 2,1	19 ± 9,3	>0,05
Rp/Rs	0,8 ± 0,1	0,5 ± 0,6	>0,05

PAH: Pulmoner arteriel hipertansiyon, **DKH:** Doğumsal kalp hastalığı, **SPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **DPAB:** Diastolik pulmoner arter basıncı, **OPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **Qp:** Pulmoner akım, **Qs:** Sistemik akım, **Qp/Qs:** Pulmoner akım/Sistemik akım, **Rp:** Pulmoner rezistans, **Rs:** Sistemik rezistans, **Rp/Rs:** Pulmoner rezistans/Sistemik rezistans

Tablo 36. Siyanotik PAH grubunun kateter anjiyografi bulguları ile homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler	Homosistein	ADMA	NO
SPAB mmHg	$r=0,10$ $p > 0,05$	$r=0,32$ $p > 0,05$	$r=0,10$ $p > 0,05$
DPAB mmHg	$r=-0,08$ $p > 0,05$	$r=-0,49$ $p > 0,05$	$r=0,49$ $p > 0,05$
OPAB mmHg	$r=0,14$ $p > 0,05$	$r=-0,28$ $p > 0,05$	$r=0,26$ $p > 0,05$
Qp l/dk/m ²	$r=-0,02$ $p > 0,05$	$r=0,71$ $p > 0,05$	$r=-0,37$ $p > 0,05$
Qs l/dk/m ²	$r=0,08$ $p > 0,05$	$r=0,25$ $p > 0,05$	$r=-0,14$ $p > 0,05$
Qp/Qs	$r=-0,23$ $p > 0,05$	$r=0,81$ $p > 0,05$	$r=-0,23$ $p > 0,05$
Rp u/m ²	$r=0,50$ $p > 0,05$	$r=-0,60$ $p > 0,05$	$r=0,50$ $p > 0,05$
Rs u/m ²	$r=-0,35$ $p > 0,05$	$r=-0,30$ $p > 0,05$	$r=-0,56$ $p > 0,05$
Rp/Rs	$r=0,31$ $p > 0,05$	$r=-0,31$ $p > 0,05$	$r=-0,31$ $p > 0,05$

ADMA: Asimetrik dimetiltarjinin, **NO:** Nitrik oksit, **SPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **DPAB:** Diastolik pulmoner arter basıncı, **OPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **Qp:** Pulmoner akım, **Qs:** Sistemik akım, **Qp/Qs:** Pulmoner akım/Sistemik akım, **Rp:** Pulmoner rezistans, **Rs:** Sistemik rezistans, **Rp/Rs:** Pulmoner rezistans/Sistemik rezistans

Tablo 37. Asiyantotik PAH grubunun kateter anjiyografi bulguları ile homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler	Homosistein	ADMA	NO
SPAB mmHg	$r=0,01$ $p > 0,05$	$r=-0,13$ $p > 0,05$	$r=0,14$ $p > 0,05$
DPAB mmHg	$r=0,09$ $p > 0,05$	$r=0,03$ $p > 0,05$	$r=0,21$ $p > 0,05$
OPAB mmHg	$r=-0,08$ $p > 0,05$	$r=-0,03$ $p > 0,05$	$r=0,24$ $p > 0,05$
Qp l/dk/m ²	$r=-0,21$ $p > 0,05$	$r=0,07$ $p > 0,05$	$r=-0,33$ $p > 0,05$
Qs l/dk/m ²	$r=0,14$ $p > 0,05$	$r=-0,10$ $p > 0,05$	$r=-0,36$ $p > 0,05$
Qp/Qs	$r=-0,24$ $p > 0,05$	$r=0,22$ $p > 0,05$	$r=-0,26$ $p > 0,05$
Rp u/m ²	$r=0,14$ $p > 0,05$	$r=-0,07$ $p > 0,05$	$r=0,29$ $p > 0,05$
Rs u/m ²	$r=-0,05$ $p > 0,05$	$r=-0,16$ $p > 0,05$	$r=0,30$ $p > 0,05$
Rp/Rs	$r=0,31$ $p > 0,05$	$r=0,12$ $p > 0,05$	$r=0,40$ $p > 0,05$

ADMA: Asimetrik dimetiltarjinin, **NO:** Nitrik oksit, **SPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **DPAB:** Diastolik pulmoner arter basıncı, **OPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **Qp:** Pulmoner akım, **Qs:** Sistemik akım, **Qp/Qs:** Pulmoner akım/Sistemik akım, **Rp:** Pulmoner rezistans, **Rs:** Sistemik rezistans, **Rp/Rs:** Pulmoner rezistans/Sistemik rezistans

5. TARTIŞMA

DKH'nın doğal seyri sırasında karşılaşılabilen, morbidite ve mortalitenin nedenlerinden en önemlisi PAH'dır (7). DKH'ye bağlı PAH içinde en büyük grubu asiyantotik DKH'ye bağlı PAH, ikinci grubu ise daha az bilinen ve giderek önem kazanan siyanotik DKH'ye bağlı PAH oluşturmaktadır (1). DKH'nin doğal gidişini belirlemeye yönelik büyük bir çalışmada uzun yıllar izlenen VSD'li hastaların %15.4'ünde PAH geliştiği ve PAH gelişmiş VSD'lerde ise ölüm riskinin 10-12 misli arttığı gösterilmiştir. Ayrıca BDT ve VSD'li olgular ile trunkus arteriyozus gibi daha kompleks hastalıklar yaşamın ilk 9 ayında opere edilmezlerse geri dönüşümsüz PAH geliştiği gösterilmiştir (58, 103,104).

Son yıllarda endotel hücresinin PAH patogenezindeki rolü giderek önem kazanmıştır. DKH'de oluşan PAH'ın patogenezinde bugün için en geçerli görüş olan “endotel hasarı teorisi”ne göre, hasarlı endotel hücrelerinden damar bütünlüğünü koruyucu çeşitli mediatörlerin yapımı ve salınımı azalmakta, pulmoner damar yatağında vazokonstriksiyon oluşmakta ve pulmoner damar direnci artmaktadır (39). Yapılan deneysel çalışmalarda da artmış kan akımının endotel hücrelerinde hasar oluşturarak çeşitli mediatörlerin salınımını arttırdığı gösterilmiştir (39). Böylece PAH seyri sırasında gözlenen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin oluşmasında bu mediatörlerin rolünü ve klinikte kullanımını inceleyen araştırmalar yoğunluk kazanmıştır (9).

Klinisyenlerin PAH hastalarını izlemde yardımcı olabilecek gittikçe artan sayıda biyobelirteç tanımlanmaktadır. Bu biyobelirteçlerin büyük çoğunluğu, PAH

patogenezinde önemli rol üstlenen endotel hasarının oluşumundan sorumlu tutulan maddelerdir. PAH'ın izleminde özellikle erişkinlerde sık görülen idiyopatik PAH'da bu biyobelirteçlerin kullanımına artan bir ilgi oluşmuştur, ancak literatürde bu konuyla ilgili henüz bir görüş birliği sağlanamamıştır (9).

Bu çalışmada, PAH'ı olan ve olmayan hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunda homosistein, ADMA ve NO literatürde ilk kez bir araştırmada birlikte çalışılmış ve bu mediatörlerin ekokardiyografi ve kateter anjiyografi bulgularıyla olan ilişkileri incelenmiştir.

Homosistein, metioninin demetilasyonu ile oluşan bir aminoasittir. Homosisteinin yüksek seviyelerinden vasküler yatak olumsuz etkilenmekte ve endotel için toksik bir durum oluşturmaktadır (105, 106). Bu toksik etki endotel hasarı oluşturarak PAH ve diğer KVH'lere zemin hazırlar. Hiperhomosisteinemisinin KVH açısından risk faktörü olduğu yaklaşık 35 sene evvel McCully tarafından ortaya atılmıştır (107). McCully, doğumsal metiyonin metabolizması bozukluğuna bağlı ağır hiperhomosisteinemisi (homosistein $>200 \mu\text{mol/L}$) olan çocuk hastalarda ilerlemiş vasküler lezyonlar gözlemlemiştir. O zamandan bu yana yapılan birçok geniş serili epidemiyolojik çalışmalarda orta dereceli hiperhomosisteinemide de artmış KVH riski olduğu ortaya konmuştur (85-87).

Homosistein düzeyleri farklı etnik ve yaş gruplarında farklı istatistiksel metodlar kullanılarak belirlenmiştir. De Laet ve ark. (108), yaşları 5-19 yaş arasında değişen Belçikalı 647 sağlıklı çocuklarda yaptıkları çalışmada, homosisteinin yaşlara göre referans aralığını 5-9 yaş arasında $6.21 \mu\text{mol/L}$ (5,14-

7,50), 10-14 yaş arasında 7.09 $\mu\text{mol/L}$ (5,69-8,84) ve 15-19 yaş arasında ise 8.84 $\mu\text{mol/L}$ (6,36-12,29) olarak saptamışlardır. Ülkemizde sağlıklı çocuklarda homosistein düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda Altuntaş ve ark. (109) median homosistein düzeylerini 7,77 $\mu\text{mol/L}$, Dinleyici ve ark. (110) ise 9,94 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubunda median homosistein düzeyi 9,2 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptanmıştır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda hiperhomosisteinemi tanımı için 85. persentil değerlerinin ülkelere göre belirlenmesi ve hiperhomosisteinemi tanımlanması için kullanılması önerilmektedir (110). Bu konuda ülkemizde yapılmış olan en geniş serili çalışma olan Dinleyici ve ark.(110), 85. persentil değerini 13,1 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulmuşlardır. Bu değer diğer ülkelerde çocuklar için belirlenen 8,3-11,3 $\mu\text{mol/L}$ aralığındaki eşik değerlerden daha yüksektir (111). Bu yüksekliğin coğrafik, çevresel ve genetik faktörlerin yanı sıra çalışma metodlarının farklı olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda, sağlıklı kontrol grubunda hiçbir olguda homosistein düzeyi eşik değerinin üzerinde saptanmamış, PAH'ı olan olguların %90'ında, DKH olguların ise %65'inde eşik değerin üzerinde ölçülmüştür (Tablo 8). Yapılan çalışmalarda homosistein düzeyinin 90. persentilin üzerinde ($>15 \mu\text{mol/L}$) olması ateroskleroz için kritik değer olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda, kontrol grubunda hiçbir olguda homosistein düzeyi bu kritik değerinin üzerinde saptanmamış, PAH'ı olan olguların %83'ünde (25/30), DKH olguların ise %50'sinde (10/20) homosistein düzeyi bu kritik değerinin üzerinde saptanmıştır (Tablo 9). Ayrıca çalışmamızdaki sağlıklı kontrol ve hasta gruplarında yaş ile homosistein düzeyleri arasında zayıf da olsa anlamlı bir korelasyon görülmektedir

ve yaş arttıkça homosistein düzeyi de artmaktadır (Tablo 20, $p=0,04$, $r=0.235$). De Laet ve ark. (107) yaptıkları çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup homosistein düzeylerinin artan kas kitlesiyle birlikte yaş ile artış gösterdiğini bildirilmişlerdir.

Homosistein, pulmoner vasküler yatak üzerindeki olumsuz etkisini, pulmoner damarlarda vazokonstriksiyon, tromboz ve endotel disfonksiyonu oluşturarak geliştirir (10-12). Endotel hücrelerinde üretilen NO, damar genişletici ve trombosit inhibitörü olarak işlev görebilecek s-nitrohomosisteini oluşturarak homosisteini detoksifiye edebilir (112). NO'nun bu koruyucu etkisi, kronik hiperhomosisteinemide oluşan vasküler hasar sonucunda NO'nun sentezinin azalması ile bastırılır (113). Hayvanlarda ve insanlarda yapılan birçok çalışmada homosisteinin oksidatif etkiyle NO'nun biyolojik varlığını azalttığı gösterilmiştir (10,12). Homosistein, glutatyon peroksidazı inhibe ederek hücrel redoks potansiyellerinin değişmesine neden olarak endotelial hasara yol açmaktadır (112). Homosisteinin bu zararlı etkisi PAH'ı olan olgularda daha ciddi bir rol oynamaktadır. Çünkü bu hastalarda zaten koruyucu olan NO düzeyi düşük olduğu için homosisteinin oksidatif strese neden olarak yol açtığı endotelial hasar daha şiddetli olmaktadır (72). Yakın zamanda Stuehlinger ve ark. (114) yaptıkları bir çalışmada, $>30 \mu\text{mol/L}$ konsantrasyondaki homosistein düzeylerinin DDAH aktivitesini inhibe ettiğini, bunun da ADMA'nın in vitro birikimine neden olduğunu saptamışlardır. Ayrıca homosisteinin düşük konsantrasyonun bile DDAH aktivitesini etkileyerek ADMA düzeylerini yükseltebileceğini, çünkü insanlarda plazma homosisteinindeki küçük artışların bile vasküler endotelial fonksiyon

bozukluğuna yol açabileceğini bildirmişlerdir (115,116). Bu çalışmalar sonucunda, hiperhomosisteineminin endotel fonksiyon bozukluğunu ve vasküler inflamasyonu tetikleyerek, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu anlaşılmıştır.

Zighetti ve ark. (115) idiyopatik PAH'ı olan 10 erişkin hastada yaptıkları çalışmada plazma homosistein düzeylerinin normal sınırlarda (5-15 $\mu\text{mol/L}$) ancak kontrollere kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğunu, PAH'ın yüksek serum homosistein düzeyi ile ilişkisi olmadığını saptamışlardır .

Arroliga ve ark. (117), idiyopatik PAH'ı olan 18 erişkin hasta ile 36 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, idiyopatik PAH'ı olan olguların (%44'ünde) ortalama homosistein düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğunu saptamışlardır ($p<0,05$). Bu çalışma sonucunda, idiyopatik PAH'ın patogeneğinde homosisteinin önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir.

Ülkemizde Özerol ve ark. (118), PAB normal, PAH'lı, sağlıklı ve opere edilmiş sol-sağ şanlı olarak 4 gruba ayırarak DKH'si olan olgularda yaptıkları çalışmada, plazma homosistein düzeyinin grup 2'de grup 1 ve 4'e göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonucuna göre artmış homosistein düzeylerinin, pulmoner vasküler değişimlere yol açarak soldan sağa geçişli hastalardaki PAH'a katkıda bulunduğunu vurgulamışlardır.

Bizim çalışmamızda da, PAH olgularında homosistein düzeyleri, sağlıklı kontrol ve DKH olgularına oranla yüksek bulunmuştur ($p<0,05$, Tablo 12,14). Ayrıca DKH'li grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptadığımız

homosistein değerleri, bize PAH gelişmeden önceki devrede yalnızca akımın artmasının bile etkili olduğunu düşündürmüştür (Tablo 13). Bulgularımıza göre siyanotik PAH olgularının homosistein düzeyleri asiyanotik PAH olgularına oranla yüksek ($p<0,05$, Tablo 17) saptanmıştır. Bu grubun OPAB, SPAB, DPAB ve Rp değerleri de asiyanotik PAB grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 35). Tüm bu bulgular, siyanotik hasta grubunda artmış akımın yanı sıra hipoksinin ve trombozun da PAH patogenezinde etkili olduğunu, yüksek homosistein düzeylerinin PAH'a yol açan diğer faktörlerle birlikte olgularımızdaki PAH'a katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

ADMA, hiperhomosisteinemide vasküler fonksiyon bozukluğuna yol açan ana mediyatördür (13,14). Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) tarafından metabolize edilir. Bu enzimin endoteldeki baskın izoformu DDAH II'dir. Ekspresyonunun ve aktivitesinin hipobarik hipoksi tarafından indüklenen PAH'da azaldığı gösterilmiştir (119). Endotelyal DDAH II ekspresyonunun ve fonksiyonunun supresyonu, hipoksik ve idiyopatik PAH'da altta yatan en önemli mekanizmalardan bir olarak belirlenmiştir (120,121). Son yapılan çalışmalarda, endotelde ADMA'nın birikimi ve NO'nun azalmasında DDAH I aktivitesinin kaybolmasının diğer bir önemli neden olduğu gösterilmiştir (122,123). Yakın zamanda, farelerde DDAH'nin aşırı ekspresyonunun ADMA düzeylerini azalttığı ve kan basıncını düşürdüğü, eNOS aktivitesini artırdığı gösterilmiş, bu da ADMA'nın patofizyolojik önemini vurgulamıştır (124).

Son zamanlarda ADMA, bir biyobelirteç ve pulmoner damar hastalığında endotelial bozukluğun olası aracısı olarak, giderek artan bir ilgi odağı olmuştur. Bu amaçla ADMA birçok farklı PAH sınıfında değerlendirilmiştir (9). IPAH'ı olan olgularda hastalığın ciddiyeti arttıkça, yüksek oksidan stres ve hipoksi nedeniyle DDAH aktivitesinin azaldığı ve sonuç olarak ADMA düzeylerinin daha fazla yükseldiği görülmektedir (125). Ciddi kanama sonucu şok oluşturulan bir domuz modelinde, hipoksinin ADMA düzeylerinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir (126). Başka bir çalışmada, yenidoğan pulmoner hipertansiyonlu bir domuz modelinde ADMA yüksekliğinin altta yatan mekanizmasının DDAH ekspresyonunun ve aktivitesinin bastırılması olduğu gösterilmiştir (118). Kronik tromboembolik PAH görülen olgularda saptanan yüksek ADMA seviyelerinin PAH patogenezinde önemli rol oynadığı, bunun aksine akut tromboembolizmi olan olgularda ise ADMA seviyelerinin etkilenmediği saptanmıştır (127,128).

Hipoksi ile indüklenen PAH'ı olan bir sıçan modelinde kronik hipoksi oluşturularak yapılan bir çalışmada, düşük DDAH pulmoner ekspresyon ve aktivitesinin ADMA düzeylerinin yükselmesine neden olduğu belirtilmiştir (129). Ayrıca çalışmadaki hastaların ortalama miks venöz oksijen saturasyonlarının %60 olduğu saptanmış ve yüksek ADMA seviyelerinin doku hipoksisinin varlığına işaret ettiği vurgulanmıştır. Siyanotik hastalarda hızlı gelişen PAH'dan hipervizkozite, bronkopulmoner kollaterallere bağlı lokal pulmoner hipoksi ve mikrotrombuslar sorumludur. O nedenle siyanotik olgularda mevcut patolojiye bağlı endotel disfonksiyonu daha şiddetli ve daha erken oluşmaktadır. Bu hasta gruplarında endotel disfonksiyon belirteç düzeylerinin daha yüksek olması beklenir

(61). Bizim çalışma grubundaki siyanotik olgularımızın ADMA düzeylerinin diğer gruplardaki olgulardan daha yüksek saptanmasının bu mekanizmaya bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Yüksek mortalite görülen IPAH'ı olan olgularda artmış ADMA düzeyleri pulmoner vasküler yatağın ciddi hasarına işaret etmektedir çünkü hasarlı endotelial hücreler yüksek miktarda ADMA üretmektedirler (130). Yapılan birçok çalışmada IPAH'ı olan olgularda yüksek ADMA düzeylerinin olumsuz pulmoner hemodinamikler ve kötü prognoz ile ilişkisi saptanmıştır. IPAH'da ADMA'nın patofizyolojik rolü hala detaylarıyla açığa kavuşturulmayı beklemektedir. Bunu daha da gerekli kılan neden ADMA/NO sistemleri arasındaki ilişkinin tam anlamıyla anlaşılamamış ve olasılıkla günümüzde bilinenlerden çok daha karmaşık olmasıdır. O nedenle ADMA/NO sistemi IPAH'ı olan olgularda potansiyel bir terapötik hedef haline gelmiştir (81). L-arjinin potansiyel bir NO benzeri etkisi olduğundan, plazma L-arjinin konsantrasyonunun arttırılmasının IPAH'ı olan olgularda ADMA'nın yıkıcı etkilerini zayıflatabileceği iddiasını öne sürülmüştür. Bu amaçla yapılan çalışmalarda IPAH'ı olan olgularda L-arjinin tedavisinin birbiriyle çelişen sonuçları görülmüştür. Yüksek dozda L-arjininin kısa süreli (15 dakikalık) infüzyonunun IPAH'ı olan beş olguda hiçbir hemodinamik etkisi olmamıştır (131). Aksine, IPAH'ı olan 19 olguyu içeren plasebo kontrollü bir başka çalışmada bir haftalık oral L-arjinin verilmesinin egzersiz kapasitesini arttırdığı görülmüştür. Sonuçları henüz resmen yayınlanmamış olmakla birlikte L-arjinin tedavisiyle ilgili olarak tamamlanan çok merkezli bir çalışmanın sonuçları

da dikkate alındığında IPAH'ı olan olgularda tedavi amacıyla L-arjinin desteği önermek için yeterli kanıt yoktur (132).

Kielstein ve ark. (81), IPAH'ı olan 57 erişkin hastada yaptıkları bir çalışmada, ADMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğunu ($p<0,05$), plazma ADMA düzeylerinin sağ atriyum basıncı ile pozitif korelasyon, miks venöz oksijen saturasyonu, kardiyak atım volümü, kardiyak indeks ve sağkalım oranı ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Aynı çalışmada ADMA ve sağ atriyum basıncının mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu, ayrıca ADMA seviyeleri median değerin üzerinde olan hastaların median değerin altında olanlara göre anlamlı olarak daha kısa sağkalım gösterdikleri saptanmıştır ($p<0.05$).

Skoro-Sajer ve ark. (83), kronik tromboembolik PAH'lı 135 hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, plazma ADMA düzeyleri başlangıçta yapılan sağ kalp kateterizasyonu esnasında ölçülmüş ve pulmoner endarterektomi sonrasında yinelenmiştir. Plazma ADMA düzeylerinin kronik tromboembolik PAH'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu ($p<0,05$), plazma ADMA düzeylerinin sağ atriyum basıncı ile pozitif korelasyon, miks venöz oksijen saturasyonu ve kardiyak indeks ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Pulmoner endarterektomi sonrasında ADMA düzeyleri sağlıklı kontrollerdekine benzer bir aralığa düşüş göstermiştir. Bu çalışma sonucunda ADMA'nın kronik tromboembolik PAH'da küçük damar arteriyopatisi için bir belirteç olabileceğini önermişlerdir.

Gorenflo ve ark. (82), DKH olan 20 olgu ve 8 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, ortalama PAB düşük (<25 mmHg) akımlar oranı artmış ($Q_p/Q_s > 1,5$) 14 olgudan oluşan grup 1, ortalama PAB yüksek (>25 mmHg) ve $R_p/R_s > 0,3$ olan altı olgudan oluşan grup 2 ve 8 olgudan oluşan sağlıklı kontrol grubunda plazma ADMA düzeylerinin DKH ve PAH'ı olgularda, DKH olan fakat PAB normal olan olgular ile sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğunu saptamışlardır ($p < 0.01$). Bu artışın pulmoner vasküler hastalıktan, kalp yetmezliğinden veya her ikisinden kaynaklanabileceğini ve yüksek pulmoner direncin de bu artışa katkıda bulunabileceği sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda da, PAH'ı olan olgularda ADMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ($p < 0,05$, Tablo 11), DKH olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 13). Ayrıca kontrol grubu ile PAH'ı olan siyanotik ve asiyanotik gruplar ADMA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, siyanotik ve asiyanotik grupta ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu (Tablo 15,16), ayrıca siyanotik hastaların ADMA düzeylerinin diğer gruplardaki olguların ADMA düzeylerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Artan homosistein ve ADMA değerleri aterosklerozla doğrudan ilişkilidir (133,134). Ateroskleroz gelişiminde endotel disfonksiyonunun rolü artık iyi bilinmektedir. Karotis İMK ölçümleri aterosklerozun erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (135). Aterosklerozun ölçümünde yaygın olarak kullanılan karotis İMK ölçümlerinin artmış homosistein ve ADMA düzeylerinde daha yüksek

değerler sergilemesi beklenebilir. Voutilainen ve ark. (136) yaptığı bir çalışmada homosistein seviyesi en yüksek dilimde bulunan hastaların en kalın İMK'ya sahip olduğu saptanmıştır, McCuillan ve ark. (137) yaptığı çalışmada homosistein düzeyleri ile karotis İMK arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ülkemizde Ören ve ark. (138) yaptıkları başka bir çalışmada ise kolesterol düzeyi ile karotis İMK arasında pozitif bir korelasyon saptanırken, homosistein, ADMA ve NO düzeyleri ile karotis İMK arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da, hasta grubundaki olgularımızın biri hariç tümünde karotis İMK'lerinin normal sınırlarda olduğu ($<0,7$ mm), ayrıca homosistein, ADMA ve NO değerleri ile karotis İMK'leri arasında bir korelasyonun olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$, Tablo 21).

Akciğerler, hassas bir dengede olan ve NO üretimini belirleyen NOS'un majör bir kaynağıdır (139). Pulmoner vasküler endotel, vasküler tonusu ve hemostazı sağlamak için birtakım maddeler salgılamaktadır. Bunlardan en önemli iki faktör endotel kaynaklı gevşeme faktörü olan NO ile vazokonstriktör ve proliferatif olan endotelin-1 dir (39,140,141). Birçok çalışmada ET-1 ile NO arasındaki dengenin endotel hasarında rol oynadığı gösterilmiştir. NO, endotel kaynaklı en potent vazodilatör ajandır (142,143). Lökosit ve trombositlerin endotele agregasyon ve adezyonunun inhibisyonunda ve kas hücrelerinin proliferasyonunun azaltılmasında rol alır. PAH gelişiminde kilit mekanizmalardan biri olan endotelial fonksiyon bozukluğunun, NO miktarında veya biyoyararlanımında bir azalmaya neden olacağı öngörülebilir (10,69,75).

IPAH'ı olan erişkin hastalarda yapılan farklı çalışmalarda, hasta gruplar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında NO düzeyleri açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda NO düzeyleri artmış bulunurken (144), bazılarında fark bulunamamıştır (145,146). Bir kısmında ise verilen nefes içindeki NO düzeylerinin beklendiği şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir (72,73,147).

Koneko ve ark. (72) yaptıkları çalışmada, IPAH'ı olan 8 erişkin hastanın bronkoalveoler lavaj sıvısı içinde NO düzeyi ölçüldüğünde, NO'nun biyokimyasal reaksiyon ürünlerinin (nitrat, nitrit ve S-nitrozotiyol proteinleri) kontrol hastalarından anlamlı olarak düşük olduğu, NO düzeyinin PAB ve PAH süresiyle negatif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Erişkin hastalarda yapılmış farklı çalışmalarda, intravenöz (147) ve inhale (145) prostasiklin tedavisinin ardından ve yine bir nonselektif ET reseptör antagonisti tedavisi sonrasında eNO seviyelerinin arttığı belirlenmiştir (73).

Takaya ve ark. (148) yaptıkları çalışmada, soldan sağa geçişli VSD'li 29 olguda pulmoner arter nitrat konsantrasyonu ile OPAB ve Qp/Qs arasında belirgin korelasyon saptamışlardır. Ameliyat sonrası bu hastalarda pulmoner arter nitrat düzeyinde belirgin bir düşme olduğu gösterilmiştir.

Ikemoto ve ark. (149) yaptıkları çalışmada, soldan sağa geçişli PAH'lı grubun nitrat düzeylerini PAH'ı olmayan ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır ($p<0,05$).

Kotake ve ark. (150) yaptıkları çalışmada, soldan sağa geçişli PAH'ı olan ve olmayan hastaları karşılaştırdıklarında PAH'ı olanlarda nitrat düzeylerini yüksek bulmuşlardır ($p<0,05$). Ayrıca PDD 6 Um^2 altında olanlarda pozitif korelasyon, PDD 6 Um^2 üzerinde olanlarda negatif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışma sonucuna göre, hiperkinetik dönemde plazma nitrat düzeyinin arttığını daha sonra damar hasarının ilerlediği Eisenmenger sendromunda ise nitrat düzeyinin azaldığını ileri sürmüşlerdir.

Sungur ve ark. (151) Down sendromlu komplet AVSD'li (n:17) ve Down sendromlu olmayan komplet AVSD'li (n:10) olgular ile sağlıklı kontrol grubunda (n:10) yaptıkları bir çalışmada, Down sendromlu olan ve olmayan komplet AVSD'li olgularda periferik arter ve ven NO düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek, pulmoner ven NO düzeyinin ise Down sendromlu AVSD grubundaki hastalarda sendromik olmayan AVSD grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca her iki grupta da elde edilen NO seviyelerinin hemodinamik verilerle korele olmadığını bildirmişlerdir.

Özerol ve ark. (118) yaptıkları çalışmada, soldan sağa geçişli DKH ve PAH'ı olan olgularda NO düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Yapılan birçok deneysel PAH oluşturulmuş çalışmada ET-1 düzeylerinin arttığı, NO düzeylerinin ise azaldığı gösterilse de Özerol ve ark. (118) yaptıkları çalışmada yüksek ET-1 düzeyi ile birlikte artmış NO düzeyinin kompensatuar olarak olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada operasyonla şanti kapatılmış olgularda NO düzeyleri opere olmayanlara göre daha düşük seviyede bulunmuştur.

Çalışmamızda, NO düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık olmadığı ($p<0,05$), PAH'ı olan olgularda NO düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna ve DKH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubu ile siyanotik ve asiyanotik gruplar arasında NO düzeyleri açısından bakıldığında siyanotik gruptaki NO düzeyinin sağlıklı kontrol ve asiyanotik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olduğu saptanmıştır ($p>0,05$, Tablo 15,17). PAH'ı olan olgularda saptanan artmış NO düzeylerinin kompensatuar mekanizmayla oluştuğunu, vasküler hasarın ilerlediği dönemlerde NO düzeyinin azalabileceğini, yöntemsel farklılıkların da etkili olabileceğini öngörmekteyiz.

Sebebi ne olursa olsun, PAH'ın ana morbidite ve mortalite nedeni ilerleyici sağ ventrikül yetersizliği ve bunun getirdiği düşük debili kalp yetersizliğidir (152). PAH hastalarının izlenmesinde kullanılan geleneksel metodlar arasında olan ekokardiyografi ile sağ kalp boşluklarının ve özellikle sağ ventrikülün etkilenip etkilenmediğinin belirlenmesi tanı, tedavi seçenekleri ve prognoz belirlenmesinde önem taşımaktadır. Çalışmamızda, PAH'ı olan olguların M-mod ölçümlerinde diyastol sonu sağ ventrikül uzun ($RVD\dot{C}_1$) ve orta ($RVD\dot{C}_2$) çaplarının diğer gruplara göre daha fazla, TAPSE değerlerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 26,27). Ayrıca PAH'ı olan olguların Doppler EKO ölçümlerinde LV ve RV için elde edilen MPI değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olması her iki ventrikülün sistolik ve diastolik fonksiyonlarının PAH'dan olumsuz etkilendiğini ortaya koymaktadır ($p<0,05$, Tablo 26,27). Ancak kontrol ve

hasta gruplarının tüm EKO ölçüm değerleri ile Homosistein, ADMA ve NO düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 28-31).

PAH tanısı için altın standart tanı yöntemi kateter anjiyografidir. Ayrıca ameliyat edilebilirlik ve ilaç tedavisi öncesi hemodinamik değerlendirme açısından da önem taşır. Çalışmamızda PAH'ın göstergesi olan SPAB, DPAB, OPAB, Rp ve Rp/Rs oranlarının PAH grubunda doğal olarak yüksek olduğu saptanmış olmasına rağmen ($p<0,05$, Tablo 32) gruplar arası hemodinamik parametreler ile homosistein, ADMA ve NO düzeyleri arasında korelasyonun bulunmaması (Tablo 33,34), gruplar arası kateter anjiyografi değerlerinin homojen olmayan bir dağılım göstermesine ve homosistein ve ADMA düzeylerinin bu hemodinamik parametrelerden bağımsız olarak artmış olabileceğini düşündürmektedir.

PAH patogenezindeki önemli gelişmeler sonucunda bu olguların tanı ve tedavilerinin izlemlerinde giderek önemli bir yer alan, pulmoner damar hastalığında endotelial bozukluğun olası aracısı olarak giderek artan bir ilgi odağı olan biyolojik belirteçlerin özellikle idiyopatik ve tromboembolik PAH olgularında rutine girmesi ile DKH'ye bağlı PAH olgularında da bu belirteçlerin kullanılabilirliğini araştıran çalışmaların yapılmasına hız verilmiştir. Bu amaçla yapmış olduğumuz çalışmamızda, PAH'ı olan olgularda artmış homosistein ve ADMA düzeylerinin PAH'a yol açan diğer faktörlerle birlikte PAH gelişimine katkıda bulunduğunu, bu grupta artmış NO düzeyinin kompensatuar mekanizmayla oluştuğunu, ancak vasküler hasarın ilerlediği dönemlerde NO düzeyinin giderek azalacağını öngörmekteyiz.

Sonuç olarak çalıştığımız bu biyobelirteçlerin tek başına vasküler yapısal değişikliklerden sorumlu olmadığını, muhtemelen birçok faktörle birlikte bu kompleks mekanizmaya katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz. Son yıllarda PAH'ın patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli gelişmeler olmuş ve eldeki tedavilerde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. PAH gibi izlemi multidisipliner yapılması gereken bu hastalığa sahip olguların, aile taraması, tanı, izlem, tedaviye yanıt ve prognozlarının değerlendirilmesi açısından kullanılan geleneksel metodlara ek olarak klinisyenlere yardımcı olabilecek ucuz, pratik, güvenilir, invazif olmayan bu biyobelirteçlerin kullanımının katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu biyolojik belirteçlerin klinik kullanımda rutin kabulü için büyük, çok merkezli ve prospektif çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmalar sonucunda, elde edilen veriler doğrultusunda bu biyobelirteçlerin PAH olgularının izlemlerinde kullanılan standart izlem parametrelerine ilave edilmesi mümkün olacaktır.

6. SONUÇLAR

PAH'ı olan ve olmayan hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunda homosistein, ADMA ve NO düzeylerinin çalışıldığı ve bu belirteçlerin ekokardiyografi ve kateter anjiyografi bulgularıyla olan ilişkilerinin incelendiği bu çalışmada elde edilen sonuçlar;

1. PAH olgularının %90'ında (27/30), DKH olgularının %65'inde (13/20) homosistein düzeyi hiperhomosisteinemi için eşik değer kabul edilen 13,1 $\mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde, PAH olgularının %83'ünde (25/30), DKH olgularının %50'sinde (10/20) homosistein düzeyi ateroskleroz için eşik değer kabul edilen 15 $\mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde ölçülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunda ise hiçbir olguda homosistein düzeyi bu eşik değerlerin üzerinde saptanmamıştır.
2. Siyanotik PAH olgularının %100'ünde (9/9), asiyanotik PAH olgularının ise %85'inde (18/21) hiperhomosisteinemi için eşik değer kabul edilen 13,1 $\mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde, siyanotik PAH olgularının %100'ünde (9/9), asiyanotik PAH olgularının ise %76'sinde (16/21) homosistein düzeyi ateroskleroz için eşik değer kabul edilen 15 $\mu\text{M/L}$ 'nin üzerinde ölçülmüştür.
3. Sağlıklı kontrol grubu ile PAH grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında homosistein ve ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ($p<0,05$) NO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
4. Sağlıklı kontrol grubu ile DKH grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında homosistein açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ($p<0,05$),

NO ve ADMA düzeyleri düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

5. PAH grubu ile DKH grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında homosistein açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ($p<0,05$), NO ve ADMA düzeyleri düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
6. Sağlıklı kontrol grubu ile siyanotik ve asiyanotik PAH grupları karşılaştırıldığında, gruplar arasında homosistein ve ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ($p<0,05$), NO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
7. Siyanotik ve asiyanotik PAH grupları karşılaştırıldığında, gruplar arasında homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ($p<0,05$), NO ve ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
8. Tüm gruplarda, yaş ile homosistein düzeyi arasında zayıf bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,04$, $r=0,235$).
9. Hasta gruplarının karotis İMK'leri ile homosistein, ADMA ve NO değerleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür.
10. Hasta gruplarının izlem ve tedavi süreleri ile homosistein, ADMA ve NO değerleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür.
11. Olguların Doppler EKO ölçümlerinde, PAH grubunun LV ve RV için elde edilen LVET ve RVET değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük

($p<0,05$), LV-MPI ve RV MPI değerlerinin daha yüksek olduğu ($p<0,05$), M-mod EKO ölçümlerinde ise PAH grubunun sağ ventrikül uzun ve orta çaplarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla ($p<0,05$), TAPSE değerlerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

- 12.** Hasta gruplarının EKO ölçüm değerleri ile Homosistein, ADMA ve NO düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür.
- 13.** Hasta gruplarının hemodinamik parametrelerine bakıldığında, Qp, Qs, Qp/Qs ve Rs değerleri açısından PAH ve DKH grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$), SPAB, DPAB, OPAB, Rp ve Rp/Rs değerleri açısından ise PAH grubunun DKH grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).
- 14.** SPAB, DPAB, OPAB, Qs, Rp, Rs ve Rp/Rs değerlerinin siyanotik PAH grubunda asiyantotik PAH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla ($p>0,05$), Qp ve Qp/Qs değerlerinin ise daha az olduğu saptanmıştır ($p>0,05$).
- 15.** Hasta gruplarının hemodinamik parametreleri ile Homosistein, ADMA ve NO düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Tutar E. Konjenital kalp hastalarında pulmoner vasküler yatak ve pulmoner vasküler obstrüktif hastalık: farklı tipler, güncel yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics 2008;1(6):60-76.
2. 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.
3. Nihill MR. Clinical management of patients with pulmonary hypertension. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Al-len HD, Gutgesell HP, eds. Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p.1695-711.
4. Kulik TJ. Pulmonary hypertension. In: Fyler DC, ed. Nadas' Pediatric Cardiology. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc; 1992. p.83-100. 4.
5. Tulloh RMR. Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in paediatric practice. Paediatr Respir Rev 2005;6:174-80.
6. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:40-7.
7. 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. p.129-41.
8. Öztürk Ö, Akaya A. Pulmoner arteriyel hipertansiyon: patogenezi. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2008;15(4):46-53.
9. Warwick G, Thomas P.S. Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2008; 32: 503–512.
10. Dayal S, Lentz SR. ADMA and hyperhomocysteinemia. Vasc Med 2005;10(1):27-33.

11. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atheroscler Suppl* 2003;4(4):61-5.
12. Siekmeier R, Grammer T, März W. Role of Oxidants, Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13(4):279-97.
13. Chatterjee A, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol* 2008;49(4-6):134-40.
14. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann Med* 2006;38(2):126-36.
15. Grossman W, Braunwald E: Pulmonary hypertension. In: Braunwald E ed. *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 3rd ed. W: B: Saunders company, 1997: 780-806.
16. Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension; *Chest* 1993; 104: 236-250.
17. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7.
18. Higenbotam T. Pathophysiology of Pulmonary Hypertension. *Chest* 1994;105:7-12
19. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5-
20. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 1958;18:533-47.
21. Rabinovitch M, Haworth SG, Castaneda AR, Nadas AS, Reid LM. Lung biopsy in congenital heart disease: A morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation* 1978;58:1107-22.

22. Wagenvoort CA. Lung biopsy specimens in the evaluation of pulmonary vascular disease. *Chest* 1980;77:614-25.
23. Meyrick B, Reid L. Ultrastructural findings in lung biopsy material from children with congenital heart defects. *Am J Pathol* 1980;101: 527-42.
24. Rabinovitch M, Bothwell T, Hayakawa BN, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD, et al. Pulmonary artery endothelial abnormalities in patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension. A correlation of light with scanning electron microscopy and transmission electron microscopy. *Lab Invest* 1986;55:632-53.
25. Rabinovitch M, Andrew M, Thom H. Abnormal endothelial factor VIII associated with pulmonary hypertension and congenital heart defects. *Circulation* 1987;76:1043-52.
26. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990;323:27-36.
27. Lüscher TF, Noll G. The endothelium as a regulator of vascular tone and growth. In: Lüscher TF, ed. *The Endothelium in Cardiovascular Disease*. Berlin: Springer-Verlag; 1995. p.1-24.
28. Magnani B, Galie N. Prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 1996; 17:18-24.
29. Lüscher TF, Boulanger CM, Yang Z, Noll G, Dohi Y. Interactions between endothelium-derived relaxing and contracting factors in health and cardiovascular disease. *Circulation* 1993;87:36-44.
30. Furchgott RF, Zawadski JW. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of vascular smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;286:373-6.
31. Hunley TE, Iwasaki S, Homma T, Kon V. Nitric oxide and endothelin in pathophysiological settings. *Pediatr Nephrol* 1995;9:235-44.

32. Lerman A, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992;86:12-9.
33. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-5.
34. Tutar HE, İmamoğlu A, Atalay S, Gümüş H, Akar N. Plasma endothelin-1 levels in patients with left to right shunt with or without pulmonary hypertension. *In J Cardiol* 1999;70:57-62.
35. Rondelet B, Kerbaul F, Motte S, van Beneden R, Remmelink M, Brimioulle S, et al. Bosentan for the prevention of overcirculation induced experimental pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;107: 1329-35.
36. Nucci G, Thomas R, D'Orleans-Juste P, Antunes E, Walder C, Warner TD, et al. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:9797-800.
37. White DG, Munding JW, Sumner MJ, Watts IS. The effect of endothelins on nitric oxide and prostacyclin production from human umbilical vein, porcine aorta and bovine carotid artery endothelial cells in culture. *Br J Pharmacol* 1993;109:1128-32.
38. Wong J, Vanderford PA, Fineman JR, Chang R, Soifer SJ. Endothelin-1 produces pulmonary vasodilation in the intact newborn lamb. *Am J Physiol* 1993;265:1318-25.
39. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:208-12.
40. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:13-24.

41. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:13-24.
42. 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.
43. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, Loyd JE, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGFbeta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The international PPH Consortium. *Nat Genet* 2000; 26:81-4.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

49. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, Tulloh R, Mache CJ, Morrell NW, et al. Transforming growth factor- β receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005;111:435-41.
50. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, Yen E, Widlitz A, Barst RJ, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *EJ Respir J* 2004;24:371-4.
51. Sullivan CC, Du L, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, et al. Induction of pulmonary hypertension by an angiopoietin 1/TIE2/serotonin pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12331-6.
52. Zhao YD, Campbell AI, Robb M, Ng D, Stewart DJ. Protective role of angiopoietin-1 in experimental pulmonary hypertension. *Circ Res* 2003;92:984-91.
53. 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.
54. Rabinowitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:213S-24.
55. 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.
56. Berger S, Konduri GG. Pulmonary hypertension in children: The twenty-first century. *Pediatr Clin N Am* 2006;53:961-87.
57. Barst RJ. Diagnosis and assessment of pulmonary hypertension in infants and children. *Prog Pediatr Cardiol* 2001;12:279-88.
58. Rabinovitch M. Pathophysiology of pulmonary hypertension. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, eds. *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2001. p.1311-46.

59. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;15: 100-5.
60. Mair DD, Edwards WD, Julsrud PR, Seward JB, Danielson GK, Goldmuntz E. Truncus arteriosus. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, eds. *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2001. p.910-23.
61. Wernovsky G. Transposition of the great arteries. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, eds. *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2001. p.1027-84.
62. 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.
63. Sreeram N, Petros A, Peart I, Arnold R. Progressive pulmonary hypertension after the arterial switch procedure. *Am J Cardiol* 1994;73:620-1.
64. Rivenes SM, Grifka RG, Feltes TF. Development of advanced pulmonary vascular disease in dtransposition of the great arteries after the neonatal arterial switch operation. *Tex Heart Inst J* 1998;25:201-5.
65. Marsh N, Marsh A. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27(4):313-9.
66. Bian K, Murad F. Nitric oxide (NO)--biogenesis, regulation, and relevance to human diseases. *Front Biosci* 2003;8:264-78.
67. Hakim TS, Sugimori K, Camporesi EM, Anderson G. Half-life of nitric oxide in aqueous solutions with and without haemoglobin. *Physiol Meas* 1996;17(4):267-77.

68. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120(3):227-37.
69. Siekmeier R, Grammer T, März W. Role of Oxidants, Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13(4):279-97.
70. Dayal S, Lentz SR. ADMA and hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2005;10(1):27-33.
71. Siekmeier R, Grammer T, März W. Role of Oxidants, Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13(4):279-97.
72. Kaneko FT, Arroliga AC, Dweik RA, Comhair SA, Laskowski D, Oppedisano R, et al. Biochemical reaction products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 917-923.
73. Girgis RE, Champion HC, Diette GB, Johns RA, Permutt S, Sylvester JT. Decreased exhaled nitric oxide in pulmonary arterial hypertension: response to bosentan therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 352-357.
74. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-930.
75. Chatterjee A, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol* 2008;49(4-6):134-40.
76. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl* 2003;4(4):33-40.
77. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003 1;59(4):824-33

78. Pritchard KA Jr, Groszek L, Smalley DM, Sessa WC, Wu M, Villalon P, et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion. *Circ Res* 1995;77:510–8.
79. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis* 2003;4(4), 41–51.
80. Cooke JP. A novel mechanism for pulmonary arterial hypertension? *Circulation* 2003; 108: 1420-1421.
81. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D, et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2005; 25: 1414-1418.
82. Gorenflo M, Zheng C, Werle E, Fiehn W, Ulmer HE. Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 489-492.
83. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, Bonderman D, Sadushi R, Hitsch R, et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1154-60.
84. Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002;112(7):556-65.
85. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149–55.
86. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077–80.

87. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *Jama* 2002;288(16):2015–22.
88. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58(5):513-22.
89. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986;77:1370–1376.
90. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 1997; 96:2542–2544.
91. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991;88:1906–1914.
92. Harpel PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996; 126(4):1285-1289.
93. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Watanabe T. Enhancement by homocysteine of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and secretion from vascular endothelial and smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272:182–185.
94. Khajuria A, Houston DS. Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: a possible mechanism for thrombosis. *Blood* 2000;96:966–972.
95. Durand P, Lussier-Cacan S, Blache D. Acute methionine load induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats. *FASEB J* 1997;11:1157–1168.

96. Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, Wrigley J, Refsum H, Kooner JS. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins. An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 2000;102:2479–2483.
97. Böger RH, Bode-Böger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocysteinemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(6):1557-64.
98. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51: 1-14.
99. Mosteller RD. Simplified calculation of body surface area (letter). *N Engl J Med* 1987; 317:1098
100. 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: 212-217.
101. Silverman N. Quantitative methods to enhance morphological information using M-mode Doppler and cross sectional ultrasound. In: Silverman N (ed) *Paediatric Echocardiography*. London: Williams and Wilkins, 1993: 35-36.
102. Vargo TA. Cardiac catheterization: hemodynamic measurements. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. Second eds. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*.. Williams & Wilkins, 1998:961-993.
103. Ilkiw RL, Miller-Hance W, Nihill MR. The pulmonary circulation. In: Garson A, Bricker JT, Mc Namara DG, eds. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990. p.360-85.

104. Sadler TW. Cardiovascular and respiratory system. In: Gardner JN, ed, Langman's Medical Embryology, 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990. p.179-236.
105. Kari JA, Donald AE, Vallance DT, Bruckdorfer KR, Leone A, Mullen MJ, et al. Physiology and biochemistry of endothelial function in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1997; 52: 468-472
106. Tsikas D, Boger RH, Sandmann J, Bode-Boger SM, Frolich JC. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox. *FEBS Lett.* 2000 28; 478: 1-3
107. McCully KS. Homocysteinemia and arteriosclerosis. *Am Heart J* 1972;83(4):571-3.
108. De Laet C, Wautrecht JC, Brasseur D, Dramaix M, Boeynaems JM, Decuyper J, et al. Plasma homocysteine concentration in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr.* 1999 May;69(5):968-72.
109. Altıntaş N, Soylu K, Suskan E, Akar N. Homocysteine levels in Turkish children. *Turk J Haematol* 2004;21(2): 79-82.
110. Dinleyici EÇ, Kirel B, Alataş Ö, Müslümanoğlu H, Kılıç Z. Sağlıklı çocuklarda plazma total homosistein düzeyleri. *J Pediatr* 2007;16:1-7.
111. Huemer M, Ausserer B, Graninger G, Hubmann M, Huemer C, Schlachter K, et al. Hyperhomocysteinemia in children treated with antiepileptic drugs is normalized by folic acid supplementation. *Epilepsia* 2005;46(10):1677-83.
112. Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF Jr, et al. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1997;272:17012–7.
113. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxant factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;91:308–18.

114. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2001;104:2569–2575.
115. Zighetti ML, Cattaneo M, Falcon CR, Lombardi R, Harari S, Savoritto S, et al. Absence of hyperhomocysteinemia in ten patients with primary pulmonary hypertension. *Thromb Res*. 1997;85:279–282.
116. Chambers JC, Obeid OA, Kooner JS. Physiological increments in plasma homocysteine induce vascular endothelial dysfunction in normal human subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2922–2927.
117. Arroliga AC, Sandur S, Jacobsen DW, Tewari S, Mustafa M, Mascha EJ, et al. Association between hyperhomocysteinemia and primary pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2003 Jul;97(7):825-9.
118. Ozerol IH, Pac FA, Ozerol E, Ege E, Yologlu S, Temel I, et al. Plasma endothelin-1, homocysteine and serum nitric oxide values in patients with left-to-right shunt. *Indian Heart J*. 2004 Nov-Dec;56(6):653-7.
119. Arrigoni FI, Vallance P, Haworth SG, Leiper JM. Metabolism of asymmetric dimethylarginines is regulated in the lung developmentally and with pulmonary hypertension induced by hypobaric hypoxia. *Circulation* 2003;107:1195–01.
120. Millatt LJ, Whitley GS, Li D, Leiper JM, Siragy HM, Carey RM, et al. Evidence for dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase I in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:1493–98.
121. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, Voswinckel R, Haredza P, Klepetko W, et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J* 2005;19:1175–77.
122. Sasaki A, Doi S, Mizutani S, Azuma H. Roles of accumulated endogenous nitric oxide synthase inhibitors, enhanced arginase activity, and attenuated

- nitric oxide synthase activity in endothelial cells for pulmonary hypertension in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L1480–L1487.
123. Leiper J, Nandi M, Torondel B, Murray-Rust J, Malaki M, O'Hara B, et al. Disruption of methylarginine metabolism impairs vascular homeostasis. *Nat Med* 2007;13:198–203.
 124. Dayoub H, Achan V, Adimoolam S, Jacobi J, Stuehlinger MC, Wang BY, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence. *Circulation* 2003;108: 3042–47.
 125. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 1999;99:3092–3095.
 126. Aneman A, Backman V, Snygg J, von Bothmer C, Fandriks L, Pettersson A. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase during graded hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1994;44:111–114.
 127. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, Voswinckel R, Haredza P, Klepetko W, et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J* 2005;19:1175–77.
 128. Haider DG, Bucek RA, Reiter M, Minar E, Hron G, Kyrle PA, et al. The cardiovascular risk marker asymmetrical dimethylarginine is not affected by venous thromboembolism. *Transl Res* 2006;148:26–29.
 129. Millatt LJ, Whitley GS, Li D, Leiper JM, Siragy HM, Carey RM, et al. Evidence for dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase I in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:1493–98.

130. Boger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res.* 2003;59:824–833.
131. Boger RH, Mugge A, Bode-Boger SM, Heinzel D, Hoper MM, Frolich JC. Differential systemic and pulmonary hemodynamic effects of L-arginine in patients with coronary artery disease or primary pulmonary hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34:323–328.
132. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, Sato N, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:887– 891.
133. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(2):219-30.
134. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Grego F, Pauletto P. New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *Nephrol* 2003; 16: 11-20
135. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 799-805
136. Tolmunen T, Hintikka J, Voutilainen S, Ruusunen A, Alfthan G, Nyyssönen et al. Association between elevated plasma total homocysteine and increased common carotid artery wall thickness. *Ann Med.* 1998;30:300–306.
137. McCuillan BM, Beilby JP, Nidorf M, Thompson PL, Hung J. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. *Circulation* 1999;99:2383–2388.
138. Ören AC. Hiperkolesterolemili çocuklarda asimetrik dimetilarjinin, nitrik oksit, homosistein düzeyleri ve karotis intima-media kalınlığı. Uzmanlık tez. Ankara: Gazi Üniversitesi, 2006.

139. Bulau P, Zakrzewicz D, Kitowska K, Leiper J, Gunther A, Grimminger F, et al. Analysis of methylarginine metabolism in the cardiovascular system identifies the lung as a major source of ADMA. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;292:18–24.
140. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991 Jun;43(2):109-42.
141. Yanagisawa M. The endothelin system. A new target for therapeutic intervention. *Circulation.* 1994 Mar;89(3):1320-22.
142. Rees DD, Palmer RM, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 May;86(9):3375-78.
143. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet.* 1989 Oct 28;2(8670):997-1000.
144. Archer SL, Djaballah K, Humbert M, Weir KE, Fartoukh M, Dall'ava-Santucci J, et al. Nitric oxide deficiency in fenfluramine- and dexfenfluramine-induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1061-1067.
145. Forrest LA, Small T, Corris PA. Effect of nebulized epoprostenol (prostacyclin) on exhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension due to congenital heart disease and in normal controls. *Clin Sci (Lond)* 1999; 97: 99-102.
146. Riley MS, Porszasz J, Miranda J, Engelen MP, Brundage B, Wasserman K. Exhaled nitric oxide during exercise in primary pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis. *Chest* 1997; 111: 44-50.
147. Ozkan M, Dweik RA, Laskowski D, Arroliga AC, Erzurum SC. High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy. *Lung* 2001; 179: 233-243.

148. Takaya J, Teraguchi M, Nogi S, Ikemoto Y, Kobayashi Y. Relation between plasma nitrate and mean pulmonary arterial pressure in ventricular septal defect. *Arch Dis Child* 1998; 79: 498-501.
149. Ikemoto Y, Teraguchi M, Takaya J, Nogi S, Kobayashi Y. Plasma levels of nitric oxide products and endothelin in pulmonary hypertension with congenital heart disease. *Acta Paediatr* 1998; 87: 715-716.
150. Kotake F, Kobayashi J, Sonada M, Komada T. Nitric oxide-related compounds in patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension. *Pediatrics international* 2000; 42: 249-254.
151. Sungur M, Ocal B, Oğuz D, Karademir S, Karakurt C, Senocak F. Plasma endothelin-1 and nitrate levels in Down's syndrome with complete atrioventricular septal defect-associated pulmonary hypertension: a comparison with non-Down's syndrome children. *Eur J Pediatr*. 2009 May;168(5):593-7. Epub 2008 Aug 6.
152. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension *Eur Heart J* 2004;25:2243-2278.

8. ÖZET

Pulmoner Hipertansiyonu Olan Çocuklarda Serum Homosistein, Asimetrik Dimetilarjinin ve Nitrik Oksit Düzeyleri

Bu çalışma, PAH'ı olan ve olmayan hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunda Homosistein, ADMA ve NO düzeyleri çalışılarak, bu belirteçlerin ekokardiyografi ve kateter anjiyografi bulgularıyla olan ilişkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya, PAH tanısı alan 30, soldan sağa şanti olup PAH gelişmemiş 20 DKH ile 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 70 olgu dahil edilmiştir. Olguların detaylı öykü ve fizik incelemeleri, antropometrik ölçümleri, tele, EKG, EKO, kateter anjio ve tam kan bulguları daha önceden hazırlanmış olan formlara kaydedilmiştir. Tüm olgulardan alınan kan örneklerinde Homosistein, ADMA ve NO düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışılmıştır.

PAH olgularının 15'i (%50) kız, 15'i (%50) erkek olup yaşları 12 ay ile 26 yıl arasında, DKH olgularının 12'si (%60) kız, 8'i (%40) erkek olup yaşları 2 ay ile 16 yıl arasında değişmekteydi. PAH olgularının homosistein düzeylerinin, DKH ve sağlıklı kontrol olgularından yüksek olduğu ($p<0,05$), ADMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek ($p<0,05$), DKH grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olduğu saptanmıştır. NO düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). PAH grubundaki olguların siyanotik ve asiyanotik şeklinde ayrılan alt gruplarının karşılaştırmasında ise Homosistein düzeylerinin siyanotik olgularda anlamlı biçimde yüksek olduğu belirlenmiştir. PAH olgularının SPAB, DPAB, OPAB, Rp ve Rp/Rs değerlerinin

DKH grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). PAH'lı grubun EKO ölçüm değerleri ve hemodinamik parametreleri ile Homosistein, ADMA ve NO düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görölmüştür.

PAH grubunda artmış Homosistein ve ADMA düzeylerinin PAH'a yol açan diğer faktörlerle birlikte PAH gelişimine katkıda bulunduğunu, bu biyobelirteçlerin PAH olgularının izlemlerinde kullanılan standart izlem parametrelerine ilave edilmesi ve daha geniş PAH topluluklarına uyarlanması için kullanılabilirliğinin büyük, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla gösterilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Pulmoner arteriel hipertansiyon, homosistein, ADMA, NO.

9. SUMMARY

Serum Homocysteine, Asymmetrical Dimethylarginine And Nitric Oxide Levels In Children With Pulmonary Arterial Hypertension

In this study it is aimed to investigate the reproducibility of Homocysteine, ADMA and NO levels as biomarkers and the correlation of echocardiographic and catheter angiographic findings in patients with PAH.

A total of 70 individuals composed of 30 patients with PAH, 20 patients having left to right shunt without PAH and 20 healthy controls have been included in the study. Detailed history, physical examination findings, anthropometric values, telecardiography, ECG, ECHO, catheter angiography and CBC values were recorded on previously designed patient forms. Homocysteine, ADMA and NO levels in blood samples were measured by ELISA method.

Fifteen patients (50%) with PAH were female and 15 (50%) were male with an age range of 12 months to 26 years whereas 12 (60%) of the patients having congenital heart diseases (CHD) were female and the rest 8 patients (40%) were male and their ages ranged between 2 months to 16 years. Both Homocysteine and ADMA levels of PAH patients were found to be higher than CHD patients and healthy controls ($p < 0,05$, Table 16) however this difference was not significant for the latter parameter in between the PAH patients and CHD patient group. No statistically significant difference was detected in any of the groups regarding NO levels. Comparison of the cyanotic and acyanotic patients in PAH group revealed significantly higher Homocysteine levels in the cyanotic subgroup. The SPAB, DPAB, OPAB, Rp and Rp/Rs values of PAH patients were found to be higher than

the CHD group ($p < 0,05$). It was shown that there were no correlation in between the ECHO and hemodynamic parameters and measured Homocysteine, ADMA and NO levels in patients with PAH.

It is concluded that elevated Homocysteine and ADMA levels in patients with PAH contributes to development of PAH together with other predisposing factors and therefore these biological markers could add some more data in diagnosing and monitoring of the treatment in PAH patients together with other routine tests. However, we think that reproducibility of these parameters are needed to be evaluated by means of large, multicentric and prospective studies.

Key words: Pulmonary arterial hypertension, homocysteine, ADMA, NO.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Cihat

Soyadı: Şanlı

Doğum Yeri ve Tarihi: Diyarbakır-21.08.1971

Eğitimi: Hacettepe Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. ABD. Arş. Gör. Dr. (1995-2000)

Dicle Üniv. Tıp Fak. (Dönem birinciliği) (1988-1994)

Diyarbakır Cumhuriyet Lisei (1985-1988)

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri:

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler:

1. Yenicesu İ, Şanlı C, Gürgey A. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura In Acute Lymphocytic Leukemia. Pediatric Hematology and Oncology 2000;17:719-20.
2. Bilgili Y, Hızıl S, Kara SA, Şanlı C, Erdal H, Altınok D. Accuracy of Skeletal Age Assessment in Children From Birth to 6 Years of Age With the Ultrasonographic Version of the Greulich-Pyle Atlas. J Ultrasound Med 2003;22:683-90.
3. Erkek E, Hızıl S, Şanlı C, Albayrak M, Erkek B, Bozdoğan Ö, Birol A, Ulkatan S, Akarsu C. Clinical and histopathological findings in Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome. J Am Acad Dermatol 2005;53:639-43.
4. Erkek E, Tuncez F, Şanlı C, Duman D, Kurtipek GS, Bağcı Y, Ayaslioglu E. Nicolau syndrome in a newborn caused by diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccination. J Am Acad Dermatol 2006;54:241-42.

5. Hizel S, Ceyhun G, Tanzer F, **Şanlı C**. Traditional beliefs as forgotten influencing factors on breast-feeding performance in Turkey. *Saudi Med J* 2006;27:447-55
6. Hizel S, Kiliç FK, **Sanli C**, Coskun T, Onal S. Plasma free carnitine levels in 0-12-month-old infants in relation to feeding styles. *Int J Vitam Nutr Res* 2006;76:117-23.
7. Aliefendioğlu D, **Sanli C**, Cakmak M, Ağar A, Albayrak M, Evliyaoğlu O. Wolff-Chaikoff effect in a newborn: is it an overlooked problem?. *J Pediatr Surg* 2006;41: 1-3.
8. Misirlioğlu ED, Aliefendioğlu D, Doğru MT, **Sanli C**. Pentalogy of Fallot in a patient with Down syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006;6:397.
9. Hizel S, **Sanli C**, Albayrak M, Fidan S, Agar A. KAP survey of turkish university students on sexuality, reproductive health, drug addiction and violence. *Journal of Reproduction and Contraception* 2006;17(4):315-326
10. Misirlioğlu ED, Aliefendioğlu D, Doğru MT, **Sanli C**, Oktay A. Transposition of the great arteries in a newborn whose mother was treated with carbamazepine during pregnancy. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:344-5.
11. Hizel S, Ozcebe H, **Sanli C**, Albayrak M, Uner S. Children and firearms in Turkish homes. *Child Care Health Dev* 2008;34:32-4.
12. Bülbül Hizel S, **Sanli C**, Bayar Muluk N, Albayrak M, Ozyazici A, Apan A. Topotecan treatment and its toxic effects on hematologic parameters and trace elements. *Biol Trace Elem Res*. 2008 Aug;124(2):129-34. Epub 2008 May 23

13. Erkek E, Bozdogan O, **Sanli C**, Ozoguz P. Clinicopathologic challenge: linear brown macules on the chest and arm. Linear porokeratosis. Int J Dermatol. 2008 Jun;47(6):539-41.
14. Erkek E, Kurtipek GS, Duman D, **Sanli C**, Erdoğan S. Eruptive vellus hair cysts: report of a pediatric case with partial response to calcipotriene therapy. Cutis 2009 Dec;84(6):295-8
15. Budak GG, Muluk NB, Oztürk GG, Budak B, Apan A, Seyhan N, **Sanli C**. Effects of GSM-like radiofrequency on distortion product otoacoustic emissions in pregnant adult rabbits. Clin Invest Med. 2009 Apr 1;32(2):E112-6.
16. Kula S, **Sanli C**, Oner AY, Olguntürk R. Partial anomalous pulmonary venous return associated with coarctation of the aorta. Anadolu Kardiyol Derg. 2010 Feb 15;10(1):E1-2.

Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler:

1. Apan TZ, **Şanlı C**, Tombakoğlu M, Hızel S. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniğine başvuran 1-12 yaş arasındaki çocuklarda selofan-bant yöntemi ile enterobiasis olgularının sıklığı. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003;5 23-6.
2. Hızel S, **Şanlı C**, Kılıç FK, Albayrak M, Apan TZ. Kırıkkale ilindeki çocuklarda helicobacter pylori seroprevalansı ve bunu etkileyen faktörler. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003;5:16-22.

3. Bilgili YK, **Şanlı C**, Kara S, Hızal S, Çakmak A. Pediatrik yaş grubunda kemik yaşı tayininde el-bilek grafisinin greulich-pyle atlası kullanılarak değerlendirilmesi. Yeni Tıp Dergisi, 2004;21:77-8.
4. Hızal S, **Şanlı C**, Saygı S, Albayrak M, Kaygusuz S, Apan TZ. Kırıkkale ilinde çocuklarda hepatit A, B ve C virus seroprevalansı. Viral hepatit dergisi 2004;9: 156-61.
5. Hızal S, **Şanlı C**, Erol R. Yüzyüze eğitim anne davranışını değiştirebilir mi?. Çocuk Dergisi 2004;4:248-53.
6. **Şanlı C**, Hızal S, Oktay A, Albayrak M, Aliefendioğlu D, Koçak Ü. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran çocuklarda üfürümlerin değerlendirilmesi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004;6:1-4.
7. **Şanlı C**, Koçak Ü, Aliefendioğlu D, Albayrak M, Özdoğan S, Çağlayan F, Yılmaz S, Çakmak M. Yabancı cisim aspirasyonu: olgu sunumu. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004;6:26-9.
8. **Şanlı C**, Hızal S, Albayrak M. Kurşun ve çocuk sağlığı. STED 2005;14:70-5.
9. Hızal S, **Şanlı C**, Kaygusuz S, Tunç A. Kırıkkale Üniversitesi hastane personeli ile hasta ziyaretçilerinde nazal staphylococcus aureus taşıyıcılığı. Van Tıp Dergisi 2005;12:140-4.
10. Hızal S, Aliefendioğlu D, **Şanlı C**, Albayrak M, Tunç A. Oktay A. Kırıkkale ilinde çocuklarda büyüme ve gelişmeyi etkileyen faktörlerin araştırılması. Yeni Tıp Dergisi 2005;22:155-8.

11. **Şanlı C**, Koçak Ü, Albayrak M, Oktay A, Aliefendioğlu D, Hızel S. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı ve beslenme durumu ile ilişkisi. Çocuk Dergisi 2005;5:184-89.
12. Kaya Kılıç F, Hızel S, **Şanlı C**, Coşkun T, Önal S. 0-1 yaş grubu çocuklarda kan karnitin düzeylerinin belirlenmesi. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler 2005;1:98-101.
13. **Şanlı C**, Hızel S, Albayrak M. Çocukluk çağında bronşial astım. Galenos Tıp Dergisi 2005;102:29-37.
14. **Şanlı C**, Hızel S, Koçak Ü, Albayrak M. Kırıkkale’de ilköğretimde okuyan çocuklarda kan kurşun düzeyleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:12-8.
15. Koçak Ü, **Şanlı C**, Albayrak M, Erol R, Saygı S. Pertussis; Still A Clinical Diagnosis. Gazi Med J 2006;17:56-8.
16. **Şanlı C**, Akalın N, Koçak Ü, Erol R, Albayrak M, Aliefendioğlu D, Hızel S: Göğüs Ağrısı İle Başvuran Çocuklarda Nedenlerin Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006;15:46-51.
17. Özyazıcı A, **Şanlı C**, Albayrak M, Aliefendioğlu D, Hızel S, Koçak Ü. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonunda tanı-tedavi-izlem. Yeni Tıp Dergisi 2006.
18. Albayrak M, **Şanlı C**, Hızel S, Aliefendioğlu D, Başar M, Kılıç FK. Sakral ageneziye bağlı nörojenik mesane ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu. Yeni Tıp Dergisi 2006.

19. Hızel S, **Şanlı C**. Çocuklarda beslenme ve kurşun etkileşimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:333-8.
20. **Şanlı C**, Albayrak M, Ağar A, Özdoğan S, Koçak Ü, Hızel S, Aliefendioğlu D: Çocuk, Ebeveyn Doktor İlişkisinde Önemli bir faktör: Güleriyüz, Kırıkkale İlinde bir Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006;8(3):7-12.
21. Kula S, **Şanlı C**, Canter B, Özdemir O, Yıldırım A, Tunaoglu FS, Olguntürk R. Doğumsal kalp hastalığı olan çocukların aşılama oranları. STED 2007;16:21-4.
22. Aliefendioğlu D, **Şanlı C**, Mısırlıoğlu ED, Albayrak M, Toprak Ş, Hızel Bülbül S. Neonatal resusitasyon konusunda sağlık çalışanlarının düşünceleri ve pratik uygulamaları. Yeni Tıp Dergisi 25(1):19-24, 2008
23. Hızel S, Toprak Ş, Albayrak M, **Şanlı C**, Koçak Ü: Kanseri çocuklar hakkında Anadolu'nun kırsal bir ilindeki annelerin bilgi, tutum ve davranışları. Gazi Medical Journal 2009;20:(1):3-6.
24. Aliefendioğlu D, Hızel S, Mısırlıoğlu ED, **Şanlı C**, Albayrak M, Oktay A. Anadolu'nun bir ilinde bebek bakımında başvurulan geleneksel uygulamalar. Gazi Medical Journal 2009;20(1):17-20.