



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

EİSEN MENDER SENDROMUNDA
PULMONER ARTER DUVAR KALINLIĞI VE YENİ
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman SUNKAK

KAYSERİ – 2014



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

EİSEN MENDER SENDROMUNDA
PULMONER ARTER DUVAR KALINLIĞI VE YENİ
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman SUNKAK

Danışman

Prof. Dr. Nazmi NARİN

Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TTU-2012-4226 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.

KAYSERİ – 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Tamer Güneş'e ve ayrıca Prof. Dr. Adnan Öztürk, Prof. Dr. Ruhan Düşünsel, Prof. Dr. Mehmet Akif Özdemir, Prof. Dr. Sefer Kumandaş ve Doç. Dr. Başak Nur Akyıldız'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimime ve tez çalışmalarına yön veren, katkı sağlayan, bilgi ve deneyimlerini paylaştan başta tez danışmanım Prof. Dr. Nazmi Narin, ayrıca Prof. Dr. Kazım Üzüm ve Doç. Dr. Ali Baykan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamda numunelerin biyokimyasal olarak değerlendirilmesinde katkılarından dolayı Prof. Dr. Figen Narin'e, istatistiksel analiz bölümünde verilerin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Yard. Doç. Dr. Ferhan Elmalı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince hasta örneklerinin toplanmasına, olguların Ekokardiyografik değerlendirilmesine ve tez çalışmalarına katkı sağlayan, yön veren Uzm. Dr. Abdullah Özyurt, Uzm. Dr. Özge Pamukçu ve Uzm. Dr. Mustafa Argun'a teşekkürlerimi sunarım.

Sabır ve sevgi ile her zaman yanımda olan eşim Saliha'ya ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin oluşumundaki desteklerinden dolayı asistan arkadaşlarıma, teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Süleyman Sunkak

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EİSENMBERGER SENDROMU (ES) TANIMI	3
2.2. PAH (PULMONER ARTER HİPERTANSİYONU)	3
2.2.1. Tanım	3
2.2.2. Pulmoner Arterin Anatomisi	3
2.2.3. Pulmoner Arterin Histolojisi	4
2.2.4. Pulmoner hipertansiyonun Klinik Sınıflandırması	5
2.3. EİSENMBERGER SENDROMU KLİNİK, TANI VE TEDAVİ	8
2.3.1. Tarihçe	8
2.3.2. Eisenmenger Sendromunun Patofizyolojisi	8
2.3.3. Demografik Özellikler	11
2.3.4. Tanı Yöntemleri	11
2.3.5. Klinik Bulgular	14
2.3.6. Klinik Sınıflama	14
2.3.7. Tedavi	15
2.3.8. Prognoz	18
2.4. NATRİÜRETİK PEPTİT SİSTEMİ	18
2.4.1. BNP Sekresyonu	19

2.4.2. BNP'nin Fizyolojik Etkileri.....	20
2.4.3. PAH ve BNP	21
2.5. ÜRİK ASİT	21
2.5.1. PAH ve Ürik Asit.....	23
2.6. KATEKOLAMİNLER	24
2.6.1. Fonksiyonları	24
2.6.2. Katekolaminlerin Sentezi.....	24
2.6.3. Katekolaminlerin Yıkımı	25
2.6.4. PAH ve Norepinefrin	25
2.7. SİSTATİN C.....	26
2.7.1. PAH ve Sistatin C	26
2.8. GELSOLİN	27
2.8.1. PAH ve Gelsolin	28
2.9. TEİ İNDEKSİ.....	28
2.9.1. Sağ Ventrikül Tei İndeksinin Pulsed Doppler Yöntemi İle Değerlendirilmesi.....	28
2.9.2. PAH ve Tei İndeksi.....	28
2.10. 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ (6DYT)	29
2.10.1. PAH ve 6 Dakika Yürüme Testi	29
3. MATERYAL VE METOD.....	30
3.1. ÇALIŞMA DESTEĞİ	30
3.2. ÇALIŞMA GRUBU	30
3.4. EKO KARDİYO GRAFİK İNCELEME	32
3.4.1. M-MOD Ekokardiyografik İnceleme	32
3.4.2. Sağ Ventrikül Tei İndeksinin Elde Edilmesi	32
3.5. ANJİYO GRAFİK DEĞERLENDİRME	33
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ.....	34
4. BULGULAR	36

4.1. HASTA GRUBUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	36
4.2. HASTA GRUBUNUN ANJİYOĞRAFİ BULGULARI	37
4.3. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	38
4.4. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ	38
4.5. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME SONUÇLARI.....	39
4.6. DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (DSÖ) FONKSİYONEL SINIFLAMASINA GÖRE EVRE 2 VE 3 HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	40
4.6.1. Evre 2 ve 3 Hasta Gruplarının Tanı Süreleri	40
4.6.2. Evre 2 ve 3 hasta gruplarının 6DYT'leri	40
4.6.3. Evre 2 ve 3 Hastaların Oksijen Saturasyonları	41
4.6.4. Evre 2 ve 3 Hastaların Biyokimyasal Özellikleri	41
4.6.5. Evre 2 ve 3 Hasta Gruplarının Ekokardiyografik Özellikleri	42
4.6.6. Evre 2 ve 3 Hasta Gruplarının Anjiyografik Özellikleri.....	42
4.7. PULMONER VASKÜLER REZİSTANSA (PVR) GÖRE HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	43
4.7.1. PVR'ye Göre Hasta Gruplarının Tanı Süreleri.....	43
4.7.2. PVR'ye göre hasta gruplarının 6DYT'leri.....	43
4.7.3. PVR'ye göre hasta gruplarının oksijen saturasyonları	44
4.7.4. PVR'ye Göre Hasta Grubunun biyokimyasal özellikleri	44
4.7.5. PVR'ye Göre Hasta Gruplarının Ekokardiyografik Özellikleri	45
4.7.6. PVR'ye Göre Hasta Gruplarının Anjiyografik Özellikleri.....	45
4.8. HASTA GRUBUNDA BAZI PARAMETRELERİN BİRBİRİYLE KORELASYONLARI.....	46
4.8.1. NT-proBNP İle Diğer Biyokimyasal Paramaterler Arası İlişki.....	46
4.8.2. NT-proBNP ile Ekokardiyografik Veriler Arası İlişki	46
4.8.3. NT-proBNP ile Bazı Anjiyografik Veriler Arası İlişki	47
4.8.4. NT-proBNP İle 6DYT Arası İlişki	47

4.8.5. Ürik Asit İle Bazı Biyokimyasal Parametreler Arası İlişki	47
4.8.6. Ürik Asit İle Hemoglobin ve Oksijen Saturasyon Arasındaki İlişki	48
4.8.7. Ürik Asit İle Ekokardiyografik Parametreler Arasındaki İlişki.....	48
4.8.8. Ürik Asit İle Bazı Anjiyografik Veriler Arası İlişki	48
4.8.9. Ürik Asit İle 6DYT Arası İlişki	49
4.8.10. Gelsolin İle Diğer Biyokimyasal Parametreler Arası İlişki	49
4.8.11. Gelsolin İle Bazı Ekokardiyografik Parametreler Arası İlişki.....	50
4.8.12. Gelsolin İle Bazı Anjiyografik Parametreler Arası İlişki	50
4.8.13. Gelsolin ile 6DYT Arası İlişki.....	50
4.8.14. Norepinefrin İle Sistatin C Arasındaki İlişki	51
4.8.15. Norepinefrin İle Ekokardiyografik Parametreler Arası İlişki	51
4.8.16. Norepinefrin İle Anjiyografik Veriler Arasındaki İlişki.....	52
4.8.17. Norepinefrin ile 6DYT Arası İlişki.....	52
4.8.18. Sistatin C İle Bazı Ekokardiyografik Parametreler Arası İlişki.....	52
4.8.19. Sistatin C İle Bazı Anjiyografik Parametreler Arası İlişki	53
4.8.20. Sistatin C ile 6DYT Arası İlişki.....	53
4.8.21. Tei indeksi İle 6DYT Arası İlişki	53
4.8.22. 6DYT'nin Hemoglobin ve Oksijen Saturasyonu İle Arasındaki İlişki.....	54
4.8.23. Hasta Grubunda Tanı Süresinin Hemoglobin ve Oksijen Saturasyonu İle İlişkisi.....	54
4.8.24. Hasta Grubunda Tanı Süresinin Bazı Ekokardiyografik Parametrelerle İlişkisi.....	54
4.8.25. Hasta Grubunda Tanı Süresinin Bazı Anjiyografik Parametrelerle İlişkisi.	55
4.8.26. Hasta Grubunda Hemoglobin İle Oksijen Saturasyonu Arasındaki İlişki ...	55
5. TARTIŞMA	56
5.1. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	56
5.2. 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ.....	58
5.3. NT- proBNP	60

5.4. ÜRİK ASİT	62
5.5. SİSTATİN C.....	63
5.6. NOREPİNEFRİN	64
5.7. GELSOLİN	65
5.8. PULMONER ARTER DUVAR KALINLIĞI	66
6. SONUÇLAR	69
KAYNAKLAR	71

KISALTMALAR

6DYT	: 6 Dakika yürüme testi
ASD	: Atriyal septal defekt
AVSD	: Atriyovenriküler Septal Defekt
BGOF	: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu
c-TGA	: Doğuştan düzeltilmiş total geri dönüş anomalisi
DKH	: Doğuştan kalp hastalığı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ES	: Eisenmenger sendromu
EZ	: Ejeksiyon zamanı
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
İVGZ	: İzovolümik gevşeme zamanı
İVKZ	: İzovolümik kasılma zamanı
OAB	: Ortalama aort basıncı
OPAB	: Ortalama pulmoner arter basıncı
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PDA	: Patent duktus arteriyosus
PH	: Pulmoner hipertansiyon
PKUB	: Pulmoner kapiller uç basıncı
PVR	: Pulmoner vasküler rezistans
RA	: Sağ atriyum
SVR	: Sistemik vasküler rezistans
VSD	: Ventriküler septal defekt

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Güncelleştirilmiş klinik PH sınıflandırması.....	7
Tablo 2.	Heath Edwards sınıflaması.....	11
Tablo 3.	DSÖ PH fonksiyonel sınıflaması	15
Tablo 4.	Ross Sınıflandırması	15
Tablo 5.	Hastaların altta yatan DKH, aldıkları tedaviler, DSÖ fonksiyonel evreleme	37
Tablo 6.	Hasta grubunun anjiyografi bulguları	37
Tablo 7.	Çalışma gruplarının genel özellikleri	38
Tablo 8.	Grupların biyokimyasal özellikleri.....	39
Tablo 9.	Grupların ekokardiyografik özellikleri.....	39
Tablo 10.	Evre 2 ve 3 hasta gruplarının tanı süreleri.....	40
Tablo 11.	Evre 2 ve 3 gruplarının 6DYT'leri	40
Tablo 12.	Evre 2 ve 3 hastaların oksijen saturasyonları	41
Tablo 13.	Evre 2 ve 3 hastaların biyokimyasal özellikleri	41
Tablo 14.	Evre 2 ve 3 hastaların ekokardiyografik özellikleri	42
Tablo 15.	Evre 2 ve 3 gruplarının anjiyografik özellikleri	43
Tablo 16.	PVR'ye göre hastaların tanı süreleri	43
Tablo 17.	PVR'ye göre hastaların 6DYT'leri	43
Tablo 19.	PVR'ye göre hasta gruplarının biyokimyasal özellikleri	44
Tablo 20.	PVR'ye göre hasta gruplarının ekokardiyografik özellikleri	44
Tablo 21.	PVR'ye göre hastaların anjiyografik özellikleri.....	45
Tablo 22.	NT-proBNP ile bazı biyokimyasal paramaterler arası ilişki	45
Tablo 23.	NT-proBNP ile ekokardiyografik veriler arası ilişki.....	46
Tablo 24.	NT-pro BNP ile bazı anjiyografik veriler arası ilişki.....	46
Tablo 25.	NT-pro BNP ile 6DYT arası ilişki	47
Tablo 26.	Ürik asit ile bazı biyokimyasal parametreler arası ilişki	47

Tablo 27.	Ürik asit ile hemoglobin ve oksijen saturasyon arasındaki ilişki	47
Tablo 28.	Ürik asit ile ekokardiyografik parametreler arası ilişki.....	48
Tablo 29.	Ürik asit ile bazı anjiyografik veriler arası ilişki.....	48
Tablo 30.	Ürik asit ile 6DYT arası ilişki	49
Tablo 31.	Gelsolin ile bazı biyokimyasal parametreler arası ilişki	49
Tablo 32.	Gelsolin ile bazı ekokardiyografik parametreler arası ilişki	49
Tablo 33.	Gelsolin ile bazı anjiyografik parametreler arası ilişki	50
Tablo 34.	Gelsolin ile 6DYT arası ilişki.....	50
Tablo 35.	Norepinefrin ile sistatin C arası ilişki.....	51
Tablo 36.	Norepinefrin ile ekokardiyografik veriler arası ilişki.....	51
Tablo 37.	Norepinefrin ile anjiyografik veriler arası ilişki.....	52
Tablo 38.	Norepinefrin ile 6DYT arası ilişki	52
Tablo 39.	Sistatin C ile bazı ekokardiyografik parametreler arası ilişki	52
Tablo 40.	Sistatin C ile bazı anjiyografik veriler arası ilişki	53
Tablo 41.	Sistatin C ile 6DYT arası ilişki	53
Tablo 42.	Tei indeksi ile 6DYT arası ilişki	53
Tablo 43.	6DYT'nin hemoglobin ve oksijen saturasyonu arasındaki ilişki	54
Tablo 44.	Hasta grubunda tanı süresinin hemoglobin ve oksijen saturasyonu ile ilişkisi	54
Tablo 45.	Hasta grubunda tanı süresinin bazı ekokardiyografik parametrelerle ilişkisi	55
Tablo 46.	Hasta grubunda tanı süresinin bazı anjiyografik parametrelerle ilişkisi	55
Tablo 47.	Hasta grubunda hemoglobin ile oksijen saturasyonu arasındaki ilişki	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Kardiyovasküler sistemin anatomik yapısı	4
Şekil 2.	Arterin histolojik yapısı.....	5
Şekil 3.	ES gelişmesinde anahtar noktalar	9
Şekil 4.	Pulmoner damarlarda yapısal değişiklikler	9
Şekil 5.	Pulmoner hipertansiyon patofizyolojisinde anahtar yollar.....	10
Şekil 6.	PAH’da semptomlar hemodinamik bozuklukla paralellik göstermez.....	12
Şekil 7.	BNP sentezi	20
Şekil 8.	Ürik asit metabolizması.....	22
Şekil 9.	Katekolaminlerin sentezi	25
Şekil 10.	Pulsed Doppler ekokardiyografi ile miyokardiyal performans indeksi (MPI) ölçümünün şematik görünümü.	33

EİSEN MENDER SENDROMUNDA PULMONER ARTER DUVAR KALINLIĞI VE YENİ BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

ÖZET

Amaç: Eisenmenger sendromu (ES), birçok doğuştan kalp hastalığına (DKH) bağlı gelişebilen, sistemik-pulmoner şantın neden olduğu, pulmoner damar direncinde artış ve sonrasında şantın iki yönlü veya ters dönmesi sonucu hipoksi-siyanoz ile karakterize pulmoner arter hipertansiyonunun (PAH) ileri ve geri dönüşümsüz formudur.

Çalışmada, Eisenmenger sendromu gelişmiş çocuklarda pulmoner arter duvar kalınlığının 2D ekokardiyografi ile ölçülmesi ve bazı anjiyokardiyografi bulgularının, norepinefrin, sistatin C, gelsolin, NT-proBNP ve ürik asit düzeyleri ile karşılaştırılması söz konusu parametreler ile 6 dakika yürüme testi arası ilişkinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya Eisenmenger sendromu tanısıyla Erciyes Üniversitesi Pediatri kardiyoloji departmanında takip edilen 6'sı kız 13'ü erkek toplam 19 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak benzer 24 sağlıklı çocuk alındı. Pulmoner arter duvar kalınlığı, Tei indeksi, pulmoner arter çapı ve vena kava inferior çapı ekokardiyografi ile ölçüldü. En son yapılan anjiyografik değerlendirmedeki, OPAB (ortalama pulmoner arter basıncı), OAB (ortalama aort basıncı), PVR (pulmoner vasküler rezistans) ve SVR (sistemik vasküler rezistans) değerleri değerlendirmeye alındı. Biyokimyasal olarak NT-proBNP, ürik asit, norepinefrin, sistatin C ve gelsolin düzeyleri elde edildi. Hasta grubunun bulguları ile kontrol grubunun bulguları, anjiyografi bulguları dışında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunun pulmoner arter çapı ve duvar kalınlığı, Tei indeksi, sağ atriyum uzun aksı ve vena kava inferiyor (VKİ) çapı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tesbit edildi ($p<0,05$). Biyokimyasal parametreler açısından ise hasta grubunda NT-proBNP, ürik asit, sistatin C ve norepinefrin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tesbit edilirken ($p<0,05$), gelsolin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tesbit edildi ($p<0,05$). Hasta grubunda pulmoner arter duvar kalınlığı ile tanı süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif ilişki tesbit edildi ($p<0,05$). NT-proBNP'nin norepinefrin ve

Tei indeksi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif ilişki tesbit edildi ($p<0,05$). Gelsolin düzeyinin 6DYT (6 dakika yürüme testi) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif ilişki tesbit edilirken ($p<0,05$), Tei indeksi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişki tesbit edildi ($p<0,05$).

Sonuç: Eisenmenger sendromunda vasküler yeniden şekillenme ile birlikte pulmoner arter duvar kalınlığı artmakta, miyokard performansının bozulması ile birlikte Tei indeksi artmaktadır. Çeşitli mekanizmalar ile birlikte NT-proBNP, ürik asit, sistatin C, norepinefrin düzeyi artarken, gelsolin düzeyi düşmektedir. Bu ekokardiyografik ve biyokimyasal parametreler hastalığın ciddiyetini belirlemede ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Eisenmenger sendromu, pulmoner arter duvar kalınlığı, Tei indeksi, NT-proBNP, ürik asit, sistatin C, norepinefrin, gelsolin

PULMONARY ARTERY WALL THICKNESS AND NEW BIOCHEMICAL PARAMETERS IN EISENMENGER SYNDROME

ABSTRACT

Objective: Eisenmenger syndrome; arising out of the reversal of the left-to-right shunt either on aortopulmonary, ventricular or atrial level, being irreversible, characterized by the increase in the pulmonary vascular resistance, including structural and functional variations of the pulmonary vascular system is an advanced version of pulmonary hypertension. In this study, it was aimed to measure the pulmonary artery wall thickness for children subject to ES via echocardiography and to compare some angiographic indicator levels such as norepinephrine, cystatin c, gelsolin, NT-proBNP and uric acid.

Material and Method: The study covered a total of 19 patients medically treated in the pediatric cardiology department of the Erciyes University, 6 of whom were female and 13 were male. Pulmonary artery wall thickness, tei-index, Pulmonary artery diameter and vena kava inferior diameter were measured via echocardiography. Average values of pulmonary artery pressure, aortic pressure, pulmonary and vascular resistance observed on the latest angiographic assessment were evaluated. NT-proBNP, uric acid, norepinephrine, cystatin c and gelsolin levels were measured biochemically. Those data were compared with the data of 24 healthy children who were similar to the study group as of age and gender, excluding the angiographic assessment.

Findings: When control group and study group were compared, pulmonary artery diameter, tei-index, right atrium major axis and vena cava inferior diameter were significantly higher for the study group in statistical terms. As for biochemical parameters of the study group when compared to the control group, NT-proBNP, uric acid, cystatin C and norepinephrine levels were significantly higher in statistical terms whereas gelsolin level was lower. Statistically significant positive correlation was detected between pulmonary artery wall thickness and diagnosis period. Statistically significant positive correlation of NT-proBNP for both norepinephrine and Tei index was detected. Statistically significant positive correlation between gelsolin level and 6MWD was detected whereas that correlation between Gelsolin and Tei-index was significantly negative in statistical terms.

Conclusion: Under ES, pulmonary artery wall thickness increases due to the vascular remodelling and Tei-index increases due to the deterioration of the myocardial performance. Through various mechanisms under ES; NT-proBNP, uric acid, cystatin c and norepinephrine levels increase while gelsolin level decreases. These ecocardiographic and biochemical parameters can be employed to assess the severity of the disease and the response to the treatment.

Keywords: Eisenmerger Syndrome, pulmonary artery wall thickness, Tei-index, NT-proBNP, uric acid, cystatin C, norepinephrine, gelsolin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eisenmenger sendromu (ES), birçok doğuştan kalp hastalığına (DKH) bağlı gelişebilen, sistemik-pulmoner şantın neden olduğu, pulmoner damar direncinde artış ve sonrasında şantın iki yönlü veya ters dönmesi sonucu hipoksi-siyanoz ile karakterize pulmoner arter hipertansiyonunun (PAH) ileri ve geri dönüşümsüz formudur (1,2).

Eisenmenger sendromu nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte, tedavisi ve takibi zor, mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Bu nedenle hastalığın tanı, tedavi, takip ve önlenmesinde multidisipliner yaklaşıma ihtiyaç vardır. Klinik ve hemodinamik değerlendirmelerle tedavi yaklaşımına kılavuzluk edebilecek bilgiler edinilebilir.

Pulmoner arter hipertansiyonu ve ES’da vasküler yeniden şekillenme ile birlikte hücre hipertrofisi, proliferasyonu, migrasyonu ve ekstrasellüler matriks depolanması gelişmekte ve sonuç olarak damar intima, media ve adventisyası kalınlaşmaktadır (3,4). Bu nedenle pulmoner arter duvar kalınlığının hastalığın progresyonu açısından anlamı olabilir.

Tei indeksi, rutin poliklinik uygulamalarda kolaylıkla elde edilebilen ve ön-ardıyük, kalp hızı ve kan basıncı gibi değişkenlerden bağımsız olarak miyokard performansı hakkında güvenilir bilgi veren ekokardiyografik bir parametredir (5). Yapılan çalışmalarda PAH’da morbidite ve mortalitenin belirteci olduğu gösterilmiştir (6). PAH’nun alt grubu olan ve DKH’larına bağlı gelişen ES’da hastalığın ciddiyeti ve tedaviye cevabı değerlendirmede anlamlı yeri olabilir (7).

Brain natriüretik peptid, kardiyak basınç ve aşırı hacim yüklenmesine cevap olarak kardiyak miyositlerden salgılanan peptid hormondur. Brain natriüretik peptid esas olarak ventriküler dokudan salgılanır ve salınımı, ventriküler gerilme ile uyarılır. N-terminal

pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyleri, sağ ventrikül işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır (8). PH'ü olan çocuklarda brain natriüretik peptid seviyesi ile fonksiyonel ve hemodinamik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (9). NT-proBNP'nin hastalığın prognozu ve tedavi başarısını değerlendirmede rolü olabilir.

Ürik asit, pürin metabolizmasının son oksidasyon ürünüdür. Çeşitli çalışmalar PH'da yüksek ürat seviyelerinin, hastalığın şiddeti ve mortalite ile bağımsız korele olduğunu göstermiştir (8). Çocuk hastalarda serum ürik asit düzeyi ile hemodinamik parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (10). Ürik asidin tedavinin etkinliği ve mortalitenin tahmininde rolü olabilir.

Gelsolin; aktin filamentlerinin ayrılmasında ve başlıklanmasında görevli birçok hücre tipinde bulunabilen, daha çok sitoplazmik bir protein olmasına rağmen plazmaya da salınan bir proteindir. Yapılan çalışmalarda plazma düzeyinin inflamatuvar olaylarda değiştiği gösterilmiştir (11,12). ES'da endotel hasarı ile birlikte inflamasyon artmaktadır (13). Bu nedenle plazma gelsolin düzeyi hastalığın fonksiyonel durumunu veya tedavisinin etkinliğini değerlendirmede faydalı bir biyobelirteç olabilir.

Sistatin C; glomerüler filtrasyon hızını göstermede duyarlı bir belirteçtir (14,15). PAH ve ES'da sol ve sağ kalp yetmezliğine bağlı böbrek fonksiyonları bozulmaktadır (16,17). Sistatin C ES'da erken dönemde böbrek hasarını göstererek morbidite ve mortalitenin duyarlı bir biyobelirteci olabilir.

Norepinefrin; strese yanıt olarak sentezlenen bir hormondur. ES'da altta yatan DKH'na bağlı kalp yetmezliği gelişmekte ve savunma mekanizması olarak nörohumoral sistem aktive olarak norepinefrin düzeyi artmaktadır (10,18,19). Bu nedenle norepinefrin ES'nun takibinde biyokimyasal belirteç olarak kullanılabilir.

Literatürde PAH ya da ES gelişmiş çocuk hastalarda, tanı, tedavi ve prognozun takibinde kullanılabilecek biyokimyasal belirteçler, ekokardiyografik ölçümler ile ilgili çalışmalar az bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, ES gelişmiş çocuk hastalarda NT-proBNP, gelsolin, sistatin C, norepinefrin düzeyi ile pulmoner arter duvar kalınlığının ve Tei indeksinin hastalığın prognozunu tahmindeki yeri ve sonuçların diğer ekokardiyografik veriler, hemodinamik parametrelerle ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EİSEN MENDER SENDROMU (ES) TANIMI

Eisenmenger sendromu (ES), birçok doğuştan kalp hastalığına (DKH) bağlı gelişebilen, sistemik-pulmoner şantın neden olduğu, pulmoner damar direncinde artış ve sonrasında şantın iki yönlü veya ters dönmesi sonucu hipoksi-siyanoz ile karakterize pulmoner arter hipertansiyonunun (PAH) ileri ve geri dönüşümsüz formudur (1,2).

2.2. PAH (PULMONER ARTER HİPERTANSİYONU)

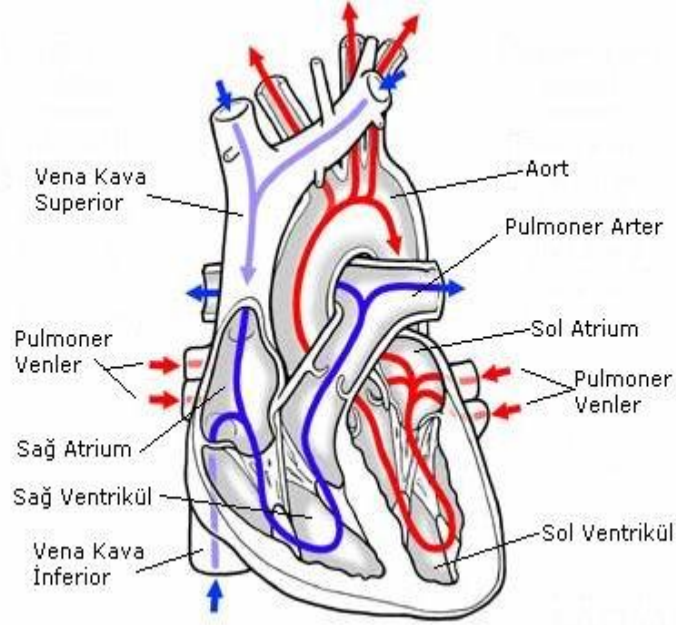
2.2.1. Tanım

Pulmoner arter hipertansiyonu, istirahat halindeki bir kişinin sağ kalp kateterizasyonunda ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (OPAB) 25 mmHg'a eşit veya fazla olması olarak tanımlanır. Son zamanlardaki değerlendirmelerde, normal OPAB'ın üst sınırının yaklaşık 20 mmHg olduğu ve OPAB 21-24 mmHg arasında olan hastaların klinik anlamının henüz bilinmediği bildirilmiştir. Daha önceki tanımda bulunan egzersizdeki ortalama PAB'nin 30 mmHg üzerine çıkması bilimsel verilerle yeterince desteklenmediği için tanımdan çıkarılmıştır (20). Erişkin hastalar için yapılan bu sınır değeri çocuk hastalar için de kullanılmaktadır. Ancak bu değerler çocukların vücut ağırlıkları ile değişmektedir. Pratik olarak rutin eko-kardiyografik incelemelerde bu sınır 'sistemik basıncın yarısı' olarak da kabul edilebilir (21).

2.2.2. Pulmoner Arterin Anatomisi

Sağ ventrikülünden köken alan, buradaki venöz kanı akciğerlere taşıyan, kalın bir arterdir. Vücutta, arter yapısında olup ancak oksijensiz kan taşıyan tek damardır. Başlangıcında

bulunan pulmoner kapak, kanın damar içerisinde ventriküle geri dönüşünü engeller. Bu damar arkus aortanın altında a. Pulmonalis sinistra ve dextra olmak üzere iki dala ayrılarak sağ ve sol akciğere ulaşır (Şekil 1) (22)



Şekil 1. Kardiyovasküler sistemin anatomik yapısı (23)

2.2.3. Pulmoner Arterin Histolojisi

Pulmoner arter; aorta, a.subclavia, a.carotis communis, a. brachiocephalica, a. iliaca gibi arterler ile birlikte büyük arter olarak kabul edilmektedir ve bu gruptaki arterler ortak histolojik yapıya sahiptir. Büyük arterler 3 ana alt tabakadan oluşur.

Tunica intima: Büyük arterlerin intima tabakası 100-130 mikron kalınlığındadır. Endotelium ve subendotelium olmak üzere iki alt tabakadan oluşur.

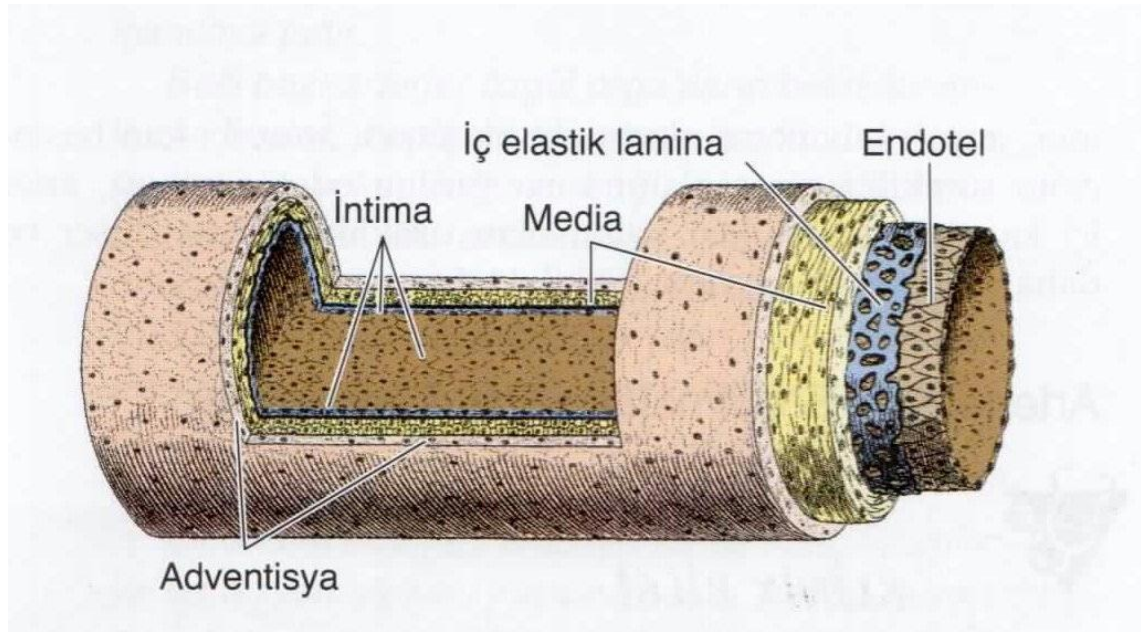
a. **Endotelium:** Tek katlı yassı, mezenşimal kökenli, endotel hücrelerinden oluşur. Endotel hücrelerinin uzun eksenleri kan akımı ile aynı yöndedir. Endotel hücreler bir bazal membran üzerine oturur.

b. **Subendotelium:** Bol kollagen iplik, az elastik iplik içeren gevşek bağ dokusudur. İçinde düz kas hücreleri bulunabilir. İplikler ve hücreler kanın akış yönünde, longitudinal bir düzenlenme gösterir.

Tunica media: Çok kalın yapıdadır ve 40-60 adet iç içe yerleşmiş elastik lamellerden oluşur. Pencereleli elastik lamellerin arasında kollagen lifler ve düz kas telleri yer alır.

Tunica adventisya: Büyük damarlarda oldukça ince yapıdadır ve gevşek bağ dokusundan oluşur. İçinde vasa vasorum'lar (damar besleyen damarlar) ve lenf kapillerleri bulunur. Adventisya tabakası, etraf bağ doku ile tam olarak ayrılmadan devam eder.

Pulmoner arterler, diğer sistemik arterlere göre daha düşük basınçla (sistolik 25 mmHg, diastolik 5 mmHg) karşılaşmaları nedeniyle daha ince duvar yapısına sahiptirler. Ancak pulmoner venlere göre daha fazla düz kas hücresi ve elastik lif içerir. Bu arterlerde bulunan iç elastik zar venlerde bulunmaz (şekil 2) (24).



Şekil 2. Arterin histolojik yapısı (24)

2.2.4. PH'nun Klinik Sınıflandırması

Pulmoner hipertansiyon, ilk kez 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından sınıflandırılmış ve günümüze kadar bir kısım değişikliğe uğramıştır. 2008 yılına kadar Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından, 1998 ve 2003 yıllarında gerçekleştirilen 2. ve 3. Dünya PH konferanslarında kabul gören Evian-Venice sınıflandırması kullanılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre PH, patolojik, fizyopatolojik ve terapötik özelliklerine göre beş

grupta değerlendirilmiştir. Ancak pulmoner arter basınç değeri, birbirinden tamamen farklı klinik gruplarda benzer düzeyde olsa da altta yatan mekanizmalar, tanısal yaklaşımlar ve bu hastalıkların klinik seyri ve tedaviye cevapları birbirinden farklı olabilmektedir. Bu nedenle, Kaliforniya'nın Dana Point kentinde 2008 yılında gerçekleştirilen 4. Dünya PH Sempozyumunda, Evian-Venice sınıflamasındaki genel felsefi yaklaşım ve yapı korunurken, özgül bazı noktalarda bu tanımları daha iyi açıklığa kavuşturan ve yeni bilgileri göz önünde bulunduran düzeltmeler yapılmış ve günümüzde kullanılmaya devam eden güncelleştirilmiş klinik PAH sınıflandırması ortaya çıkmıştır (25,26).

Büyüyen çocuklarda akciğerlerin gelişmesi sürse de, pediatrik PH erişkinlerdeki hastalığa benzer özellikler taşımaktadır. Klinik sınıflandırmaya dahil edilmiş bütün PH formları (Tablo 1) çocuklarda da tanımlanmıştır, ancak hastaların çoğunda DKH ile bağlantılı ya da idiyopatik/kalıtsal PH formları görülmektedir. Bağ dokusu hastalıkları, portal hipertansiyon, HIV enfeksiyonu ilaç ve toksinlerle bağlantılı PH prevalansı ise daha düşüktür (25).

Doğumdan sonra beklenen pulmoner vazodilatasyonun oluşmaması, pulmoner kan akımının artmaması ve soldan sağa doğru dönmesi gereken patent duktus arteriyosus ve patent foramen ovale düzeyindeki şantların sağdan sola doğru akmaya devam etmesi yenidoğanın ısrarcı PH'u olarak tanımlanır (27).

Prematüriteye bağlı kronik akciğer hastalığı bulunan topluluk giderek büyümektedir. Yenidoğanın ısrarcı PH'u da PAH içinde sınıflandırılmaktadır. Ancak bu, doğal seyir ve tedavi açısından farklı bir klinik tablodur (28).

Tablo 1. Güncelleştirilmiş klinik PH sınıflandırması (Dana Point, 2008) (26)

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) 1.1 İdiyopatik 1.2 Kalıtsal 1.2.1 BMRPR2 1.2.2 ALK1, endoglin (kalısal hemorajik telenjiyektazi ile birlikte ya da tek başına) 1.2.3 Bilinmeyen 1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı 1.4 Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH) 1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları 1.4.2 HIV enfeksiyonu 1.4.3 Portal hipertansiyon 1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı 1.4.5 Şistozomiyaz 1.4.6 Kronik hemolitik anemi 1.5 Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu
1' Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatöz
2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon 2.1 Sistolik işlev bozukluğu 2.2 Diastolik işlev bozukluğu 2.3 Valvüler hastalık
3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon 3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı 3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar 3.4 Uykuda solunum bozuklukları 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları 3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak 3.7 Gelişimsel anormallikler
4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH 5.1 Hematolojik bozukluklar: miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi 5.2 Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz, nörofibromatozis, vaskülitler 5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları 5.4 Diğerleri: tümöral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek yetersizliği

ALK-1: aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 geni; APAH: diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon; BMPR2: kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2; HIV: insan bağışıklık eksikliği virüsü; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon.

2.3. EİSEN MENDER SENDROMU KLİNİK, TANI VE TEDAVİ

2.3.1. Tarihçe

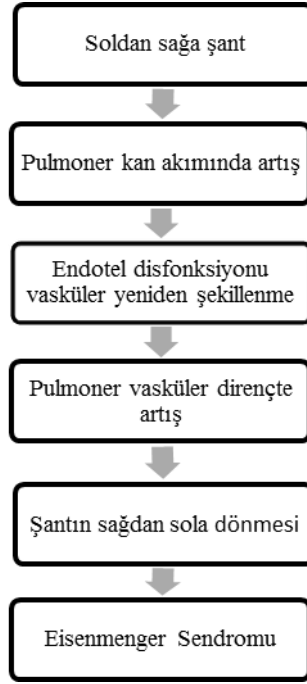
1897 yılında, Victor Eisenmenger tarafından, 32 yaşında siyanoz ve egzersiz intoleransı olan, hemoptizi atağı sonrası hayatını kaybeden bir erkek hastanın yapılan otopsisinde geniş bir membranöz ventriküler septal defekt (VSD) tespit edildiği bildirildi (29).

1947 yılında ise Bing ve arkadaşları sistemik seviyede pulmoner arter basıncı olan beş hasta bildirdi. Sonrasında “Eisenmenger Kompleksi” geniş bir VSD ile birlikte sistemik seviyede pulmoner arter basıncı ile interventriküler şantın ters dönmesi olarak tanımlandı (29).

1958 yılına gelindiğinde ise Paul Wood, doğumsal kardiyak ve büyük arter patolojilerinin birçoğunda pulmoner arter basıncının, pulmoner vasküler direnç ile birlikte artış gösterdiğini tesbit ettikten sonra ES, pulmoner arteriyel kan basıncının pulmoner vasküler direncin artışına bağlı olarak sistemik arteriyel basınca kadar yükselmesi ve akımın ters dönmesi ya da iki yönlü olması olarak tanımlandı (1,29).

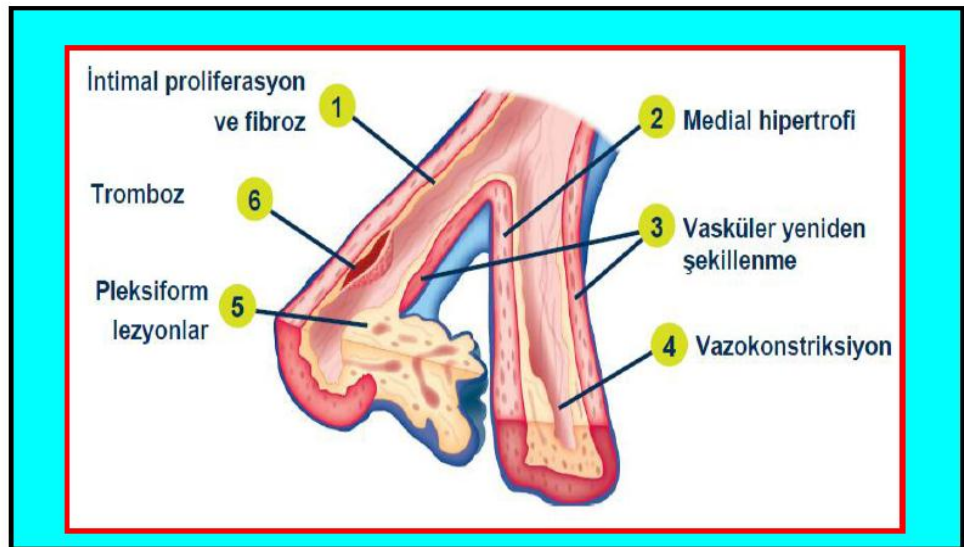
2.3.2. Eisenmenger Sendromunun Patofizyolojisi

Çok çeşitli kardiyak defektler pulmoner vasküler hastalığa neden olsa da VSD, ASD (atriyal septal defekt), AVSD (atriyoventriküler septal defekt) ve PDA (patent duktus arteriyosus) ES’a neden olan en sık hastalıklardır. Düzeltilmemiş geniş VSD’lerin yaklaşık %50’si, geniş ASD’lerin yaklaşık %10’u ve trunkus arteriyosus hastalarının hemen tamamı ES gelişmesi açısından risk altındadır (30). Konjenital defekte bağlı pulmoner kan akımının artması ile birlikte pulmoner damar direnci yükselir ve buna bağlı olarak da pulmoner arter basıncı artar. Pulmoner damar direnci, sistemik direncin üzerine çıkacak kadar artar ise, şant tersine döner ve ES gelişir (Şekil 3) (31).



Şekil 3. ES gelişmesinde anahtar noktalar (31)

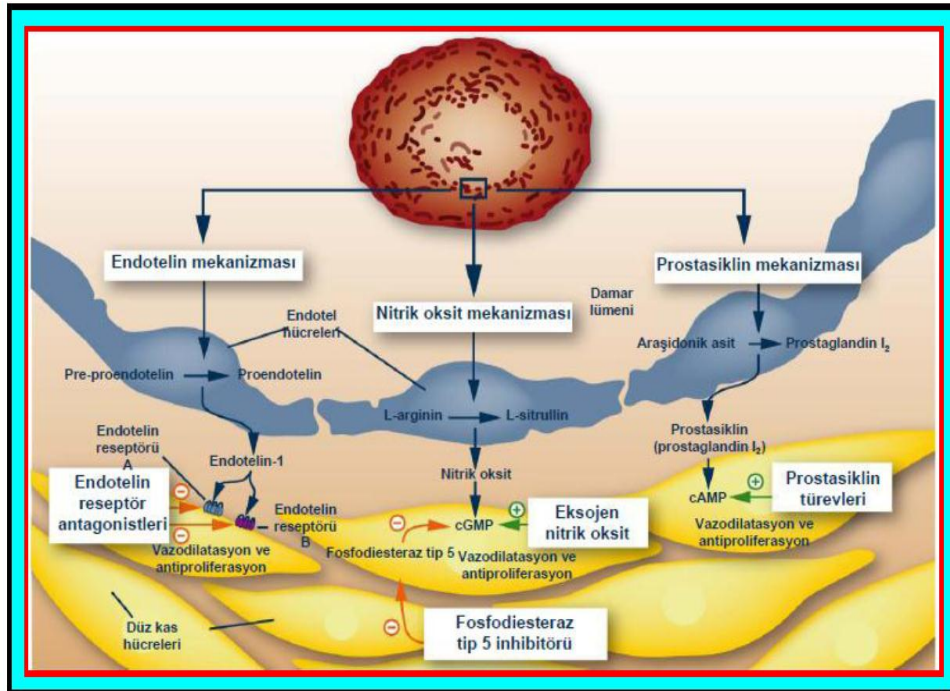
Pulmoner arter hipertansiyonu patogenezinde pulmoner arter basıncının yükselmesine katkıda bulunan 3 ana olay yer almaktadır. Birincisi, pulmoner dolaşımda vazodilatör ve vazokonstriktör etkenler arasındaki dengesizlikten dolayı oluşan vazokonstriksiyondur. İkincisi, vasküler düz kas ve endotel hücrelerinde proliferasyon sonucu oluşan vasküler yeniden biçimlenmedir. (şekil 4) Son olarak koagülasyon bozukluklarının oluşarak pulmoner vasküler dirençte artışa katkıda bulunan tromboza neden olmasıdır (30).



Şekil 4. Pulmoner damarlarda yapısal değişiklikler (32)

Etyolojide yer alan tetikleyici faktörler farklı olsa da PAH hastalarında pulmoner arterlerde belirgin vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, fibrozis ve tromboz gelişmekte ve pulmoner arter basıncı ilerleyici şekilde yükselmektedir (Şekil 4). İdiyopatik PAH'da pulmoner arterlerde görülen değişiklikler tüm PAH grupları için prototip olarak kabul edilmektedir. PAH'nun patogenezinin küçük musküler pulmoner arter ve arteriyollerdeki hasar sorumlu tutulmaktadır. PAH biyopatolojisinde çeşitli biyokimyasal yolları ve hücre tiplerini ilgilendiren birden çok faktörün rolü olduğu kabul edilmektedir. Pulmoner arterlerdeki endotel hasarı intima tabakasında profilerasyona yol açar. Endotel disfonksiyonu, iyon kanal işlevleri, kalsiyum hemostazisi, trombosit endotel iletişimindeki değişiklikler, intravasküler tromboz, inflamasyon, artmış vasküler reaktivite, proliferasyon ve yeniden şekillenme ilerleyici obliteratif vaskülopati patogenezinde rol oynayan diğer önemli etkenlerdir. Histopatolojik olarak görülen pulmoner arterlerdeki pleksiform konstriktif lezyonlar ciddi PAH için tipiktir (33).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda prostasiklin ve nitrik oksit sentazın azaldığı, buna karşın tromboksan A2 ve endotelin-1'in arttığı gösterilmiştir (şekil 5) (34).



Şekil 5. Pulmoner hipertansiyon patofizyolojisinde anahtar yollar. Bu yollar tedavide prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri tarafından hedeflenir (35).

ES’nda gerçekleşen histopatolojik değişiklikler için Heath Edwards sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2) (36).

Tablo 2. Heath Edwards sınıflaması (36)

Grade I: Arterial medial hipertrofi
Grade II: İntimal proliferasyon
Grade III: İntimal fibrozis, oklüzyon
Grade IV: Pleksiform lezyonlar
Grade V: Hemosiderin- yüklü makrofajlar
Grade VI: Nekrotizan arterit

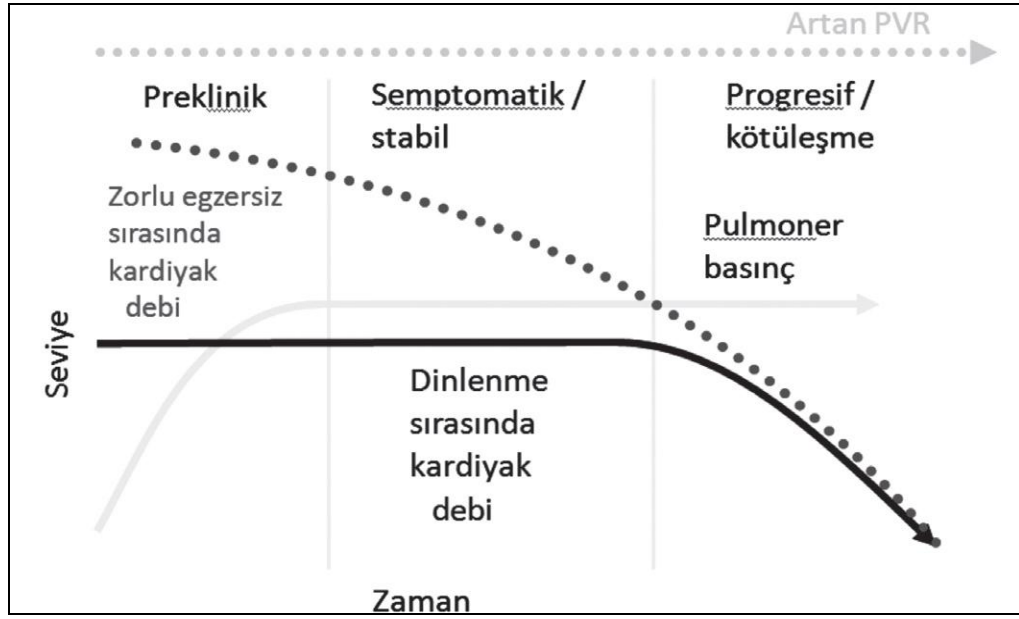
2.3.3. Demografik zellikler

Demografik zellikler ülkelere göre değişmektedir. DKH’larının tanı ve tedavisinde son birkaç on yılda çok büyük gelişmeler kaydedilmekte ve bu sayede DKH olan erişkin hasta sayısı giderek artmaktadır (37). Tüm Dünya’da DKH’larının prevalansı yaklaşık 1000 canlı doğumda 6-10 olarak hesaplanmıştır (38,39). Avrupa’da yapılan çalışmalarda ise DKH’larına bağlı PAH prevalansı %4-28, ES prevalansı ise %1-6 olarak bildirilmiştir (40,41). Ancak lkemizde, ocuklarda PAH’nun insidans ve prevalansı ile ilgili veri yoktur (27).

Çok çeşitli kardiyak defektler pulmoner vasküler hastalığa neden olsa da VSD, ASD, AVSD ve patent duktus arteriosus ES’a neden olan en sık hastalıklardır. Düzeltilmemiş geniş VSD’lerin yaklaşık %50’si, geniş ASD’lerin yaklaşık %10’u ve trunkus arteriosus hastalarının hemen tamamı ES gelişmesi açısından risk altındadır (30).

2.3.4. Tanı Yöntemleri

Bütün hastalıklarda olduğu gibi en iyi tanı yöntemi anamnez ve fizik muayenedir. Erken dönemde birçok hasta semptomsuzdur. Bu nedenle özellikle geniş defektlere sahip ancak düzeltme yapılamayan hastalar yakından izlenmelidir (şekil 6) (27).



Şekil 6. PAH’da semptomlar hemodinamik bozuklukla paralellik göstermez (27).

Elektrokardiyografide, sağ atriyum dilatasyonuna işaret eden P dalgalarının genişliğinde artış ve sağ ventrikül hipertrofisini gösteren sağ aks sapması görülebilmektedir (42). Aynı zamanda bu hastalığa sıkça atrial fibrilasyon ve atrial flutter eşlik etmesi nedeniyle de hastaların tanı ve takibinde EKG önemlidir (43). Ancak EKG’nin ağır PH’u olan hastalarda özgüllüğü %70, duyarlılığı %55’tir (44).

Telekardiografi’de santral pulmoner arterlerde dilatasyon ve geç dönemde kalsifikasyon görülür. ASD’lerde sağ atriyum ve sağ ventrikül büyümesi, pulmoner vasküler izlerde belirginleşme görülür. VSD’lerde sol ventrikül büyümesi görülür. Küçük boyuttaki bir PDA akciğer grafisinde normal bir görünüm sergilerken, orta ve ileri boyuttaki PDA sol kalpte büyüme bulguları gösterir (45). Manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi ile trombüsler ve proksimal pulmoner arterleri görüntülemek amacı ile kullanılabilir. Solunum fonksiyon testleri, ES’lu hastalarda ve PAH’ da ileri evrelerde bozulma gösterir ve testin uygulanması için kooperasyon gerektiğinden ancak 5 yaş üstü çocuklarda uygulanabilir (27). Kardiyopulmoner egzersiz testi olarak 6DYT uygulanmaktadır. Bu test tedaviye cevap ve prognoz açısından önemlidir, ancak bu test de kooperasyon gerekliliği nedeniyle ancak büyük çocuklarda yapılabilir (46). İki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi ile altta yatan defektin sayısı, boyutu ve kesin yerleşimi belirlenebilir, modifiye Bernoulli eşitliğiyle tahmini PA basıncı hesaplanabilir, eşlik eden diğer anomaliler saptanabilir ve şantın miktarı tahmin edilebilir (47).

Eisenmenger sendromu tanısında altın standart kalp kateterizasyonudur. Eğer bir hastada PH bulguları var ve ES'dan şüpheleniliyorsa sağ kalp kataterizasyonu yapılmalıdır. Sağ kalp kataterizasyonu esnasında sistolik, diastolik ve OPAB, sağ atriyum (RA) basıncı, pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB), kalp debisi, kardiyak atım hacmi, pulmoner vasküler direnç ölçülen parametrelerdir. Yapılan çalışmalarda morbiditesi %1.1 ve mortalitesi %0.055 olarak bildirilmiştir (48).

Sağ kalp kateterizasyonu ile PAH tanısının kriterleri şu şekildedir:

- Ortalama PAB >25 mmHg
- PKUB <15 mmHg
- PVR > 3 Wu/m² (250 dyn/s/cm⁻³)
- Artmış RA basıncı (normali 2-7 mmHg)
- Azalmış kardiyak atım hacmi (normali 4-8 l/dk)
- Azalmış kardiyak indeks (normali 2,5-4,0 l/dk/m²)

Sağ kalp kateterizasyonunun diğer amacı ise vazoreaktivite testidir (49). Bu test için burundan 10 dakika boyunca %100 oksijen solutulur ve sonrasında ölçümler tekrar edilir. Yapılan bu vazodilatör testler, yüksek olan pulmoner arter basıncının tedavi sonrası ne ölçüde düşeceğini göstermesi açısından önemlidir, bir başka ifade ile ne derece geriye dönebilir (reversibl) olduğu hakkında hekime fikir vermektedir. Hesaplanan pulmoner damar direnci eğer 12 Wu/m² ve bunun üzerinde ise ve yapılan vazodilatör testlere beklenen cevap alınamazsa, PAH'ın geri dönüşü olmayan bir aşamada (irreversibl) olduğuna karar verilir. Eğer pulmoner damar direnci 12 wood ünite veya bunun üzerinde hesaplandığı halde, yapılan vazodilatör testler sonrası 12 wood ünitenin altına düşüyorsa, pulmoner vasküler yatak vazodilatör ilaçlara cevap verdiği şeklinde yorumlanır. Bu hastaların yüksek mortalite riski dikkate alınarak ameliyat edilmeleri gerekir (50).

2.3.5. Klinik Bulgular

Eisenmenger sendromu fulminan bir seyir göstermesine rağmen hastalık genelde 2. ve 3. on yıla kadar bulgu vermez. Pek çok hasta hafif bulgularla on yıllar boyunca hayatta kalabilirler. Soldan sağa şanta neden olan intrakardiyak ve ekstrakardiyak bağlantılar, pulmoner vasküler direnç sistemik vasküler direncin üzerine çıkmasıyla şanti tersine sağdan sola çevirir. Siyanoz belirgin bir hal alır, dispne ve halsizlik oluşur. Hastalığın geç evrelerinde kalp yetersizliği, göğüs ağrısı, baş ağrısı, senkop ve hemoptizi görülebilir. Fizik muayenede kardiyak patolojiye ek olarak ikinci kalp sesinde sertleşme ve sol sternal kenar boyunca triküspit yetersizliğine bağlı holosistolik üfürüm duyulabilir. Pulmoner arter pulsasyonu sol üst kenarda palpe edilebilir.

Tablonun şiddetine bağlı olarak hastaların % 30-70'inde pulmoner trombüsler izlenebilir. Hastalık ilerledikçe, ritim sorunları da ortaya çıkmaya başlar. Ayrıca bu hastalar endokardit, pnömoni ve beyin absesi riski altındadırlar (51). Senkop, azalmış kardiyak atım hacmi yada ritim sorunları sonucu oluşabilir. Böbrek yetmezliği, hiperürisemi ve safra taşı gibi sorunlar da gözlenebilir (51).

2.3.6. Klinik Sınıflama

Yapılan çalışmalarda sağ kalım ve yaşam kalitesi ile ilişkisi kanıtlanması nedeniyle NYHA/DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması hastaların takibinde kullanılmaktadır (Tablo 3). PAH'da fonksiyonel sınıflama için kullanılan kriterler tabloda verilmiştir. Bu sınıflamanın kullanılmadığı çocuk yaş grubundaki hastalarda Ross Sınıflaması kullanılabilir (Tablo 4) (16,17).

Tablo 3. DSÖ PH fonksiyonel sınıflaması (52)

Sınıf 1	PH olan, ancak buna bağlı fiziksel aktivite kısıtlanması olmayan hastalar. Olağan fiziksel aktiviteler beklenenin üzerinde dispne ya da halsizlik, göğüs ağrısı ya da bayılma hissine neden olmaz.
Sınıf 2	PH olan ve buna bağlı hafif fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Hasta, dinlenme sırasında rahattır. Olağan fiziksel aktiviteler beklenenin üzerinde dispne ya da halsizlik, göğüs ağrısı ya da bayılma hissine neden olur.
Sınıf 3	PH olan ve buna bağlı belirgin fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Hasta dinlenme sırasında rahattır. Olağan düzeyin altında fiziksel aktivite, beklenenin üzerinde dispne ya da halsizlik, göğüs ağrısı ya da bayılma hissine neden olur.
Sınıf 4	PH olan ve semptomlar gelişmeden hiçbir fiziksel aktivitede bulunamayan hastalar. Bu hastalarda sağ kalp yetersizliği bulguları vardır. Dispne ve/veya halsizlik dinlenme sırasında bile gözlemlenebilir. Her türlü fiziksel aktivitede rahatsızlık artar.

Tablo 4. Ross Sınıflandırması (53)

Sınıf 1	Asemptomatik
Sınıf 2	Süt çocuklarında beslenme ile hafif takipne veya terleme, daha büyük çocuklarda egzersizle dispne
Sınıf 3	Süt çocuklarında beslenme ile belirgin takipne veya terleme, kalp yetmezliğine bağlı olarak uzamış beslenme zamanı ve büyüme geriliği, daha büyük çocuklarda egzersiz ile belirgin dispne
Sınıf 4	İstirahat halinde terleme, taşipne, retraksiyon varlığı

2.3.7. Tedavi

Genel Yaklaşımlar

Eisenmenger sendromunda tedavi protokolleri ve stratejileri herhangi bir kanıta dayanmaktan çok uzmanların klinik deneyimleri temel alınarak oluşturulmaktadır. Bu nedenle bu hastalar uzmanlaşmış merkezlerde tedavi edilmelidirler. Genel tedavi prensipleri açısından fiziksel aktivite sınırlanmalı, solunum yolu enfeksiyonları

önlenmeli, pnömokok, influenza ve RSV aşları yapılmalıdır. Oksijen tedavisi yararlı olabilir. Sağ kalp yetmezliği olan hastalarda dijital, diüretik, ACE inhibitörleri yarar sağlayabilir.

Hematokrit % 65'in üzerinde ise flebotomi veya plazma ile kan değişimi yapılabilir. Hematokrit düzeyi % 60-65 arasında tutulmalıdır (54). Mikrositik aneminin tromboz riskini artırma olasılığı nedeniyle bu hastalara gerektiğinde demir desteği sağlanmalıdır (55). Antikoagülan tedavi tartışmalıdır, trombozu önlemede yararlı olabilir, ancak kanama ve hemoptizi riskini de arttırabilir (56). Azalmış pulmoner kan akımı, biventriküler disfonksiyon ve genişlemiş pulmoner arterler nedeniyle pulmoner arter trombozu riski yaklaşık % 20 olarak belirtilmiştir (57). Yine de bu konuda İPAH' da olduğu gibi yeterli kanıt yoktur. Eğer bu amaçla warfarin kullanılacaksa, çocukların aktif yaşamları göz önünde bulundurularak INR (international normalized ratio) 1.5-2 düzeylerinde tutulmalıdır (54). Oksijen tedavisine ilişkin çalışmalar, evde minimum 12-15 saat süreyle oksijen verilmesinin semptomları bir miktar düzeltebildiği, ancak hayatta kalma süresi üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığını göstermiştir (56).

Pulmoner Hipertansiyona Özgün İlaç Tedavileri

Endotelin reseptör antagonitleri:

Ülkemizde fonksiyonel sınıf II ve III hastalarda endotelin reseptör antagonistlerinden bosentanın kullanılması onaylanmıştır. Yapılan çalışmalarda bosentan tedavisinin pulmoner vasküler direnci azalttığı ve 6 dakika yürüme testini arttırdığına ilişkin çalışmalar vardır (58-60). Bazı uzun süreli çalışmalarda bu etkilerin herhangi bir olumsuz etki görülmezsizin iki yıl süreyle devam ettiği belirtilirken (61,62), bazılarında ise etkinliğin zaman içerisinde azaldığı söylenmektedir (63). Endotelin B reseptörünün pulmoner hipertansiyondaki olumlu etkilerinin gözlemlenmesinden sonra, iki yeni seçici Endotelin A reseptörü sitaxsentan ve ambrisentan ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanılmıştır (64,65).

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri:

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ile ilgili olumlu sonuç bildiren olgu sunumları çoğunlukta olmakla birlikte, SUPER çalışmasında fosfodiesteraz inhibitörlerinin sınıf II

ve sınıf III hastalarda etkin sonuçlar verdiği gösterilmiştir (66). Ancak, genel eğilim fosfodiesteraz inhibitörlerinin kombine tedavide yer alması yönündedir (67-69). Ayrıca, doğumsal kalp hastalıklarının cerrahi düzeltme sonrası % 2 oranında gelişme olasılığı bulunan pulmoner hipertansif kriz için sildenafilin intravenöz kullanımı da oldukça etkin bulunmuştur (70).

Prostasiklin ve analogları

İntravenöz epoprostenol'un olumlu etkileri bilinmekle birlikte uygulama şeklinin zorluğu, hasta uyumu sorunu ve santral katater ile ilgili riskler önemlidir (71). İntravenöz kullanımda pulmoner yatak üzerine etkileri seçici değildir. Bu nedenle inhale kullanımları daha çok tercih edilir (72).

Cerrahi:

Doğumsal kalp hastalığı olan hiperkinetik PAH'lı çocukların 3-12 ay arasında cerrahi olarak tedavi edilmeleri geri dönüşümsüz pulmoner vasküler hastalığın önlenmesi için gerekli bir yaklaşımdır (73).

Geç tanı konulan çocuklardaki en önemli sorun bunlardaki hiperkinetik PAH' ın geri dönüşümsüz pulmoner damar değişikliklerini oluşturmalarıdır. Çoğunlukla iki yaşından daha küçük çocuklar akciğer biyopsilerindeki ilerlemiş bulgulara karşın, cerrahi düzeltmeye uygundurlar (74).

Bugün kullanılan hemodinamik parametreler ve ameliyat öncesi uygulanan tedaviler (prostasiklin, endotelin reseptör blokerleri ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri), bu gruptaki pek çok çocuğa ameliyat şansı sağlamıştır (75,76). Cerrahi sonuçların öngörülebilmesi amacıyla sıklıkla hemodinamik parametreler kullanılır. Sağ kalp kateterizasyonu ve bu sırada yapılan vazoreaktivite testi bu kararda önemli bir kriter olmaktadır. Pulmoner hipertansiyonlu bir hastada şant iki yönlü veya sağdan sola dönmüşse $PVR \geq 10 \text{ Wu/m}^2$, $PVR/SVR \geq 0.5$, $Q_p/Q_s \leq 1$ ise hastanın cerrahi tedaviye uygun olmadığı kabul edilmelidir (77). Bu değerlerde bulguları olan fakat vazoreaktivite testine yanıt veren çocuklara ameliyat olma şansı sağlanabilir. Ancak bu durumda cerrahi düzeltme ciddi mortalite ve morbidite riski taşımaktadır.

Organ nakli:

Verici bulmaktaki zorluklar nedeniyle kısıtlı oranda uygulanabilen bir tedavi yöntemidir. PAH'da organ nakli, başarısı altta yatan patolojiye göre değişiklik gösteren mortalitesi yüksek bir uygulamadır. Ventriküler septal defektli hastaların daha fazla fayda gördüğü görülmektedir (78). Karşılaştırmalı çalışmalar, ES'lu hastalarda kalp-akciğer nakli sonrası kısa ve uzun vadeli sonuçların, ES olmayanlardan daha farklı olduğunu göstermiştir (79). Kalp akciğer nakli için bir yıllık yaşam süresi % 70 iken, beş ve 10 yıllık hayatta kalma süreleri de % 51 ve % 28 olarak belirtilmektedir (79,80). Organ nakli için ideal uygun zaman konusunda belirli bilgiler yoktur. En önemli sorun nakil sonrası artmış bronşiolitis obliterans riskidir (81).

2.3.8. Prognoz

Eisenmenger sendromu ölümcül bir hastalık olmasına rağmen bazı hastalar 60' lı yaşlara kadar yaşayabilirler. Eisenmenger sendromlu bir hastanın normal yaşam beklentisi eğer zamanında tanı konulur ve tedavi edilirse 20-50 yıldır (82). 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada ise DKH'larına bağlı PAH'ta 5 yıllık sağ kalım %99, 10 yıllık sağ kalım %89, 20 yıllık sağ kalım ise %87 olarak bildirilmiştir (83).

Kronik siyanotik kalp hastalığının komplikasyonları kemik iliği, böbrek, nörolojik ve kas iskelet sistemi gibi birçok organ ve sistemi etkileyerek ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur. Egzersiz toleransının ciddi şekilde azalması ve komplikasyonların yoğun bir şekilde bulunması nedeniyle ES'lu hastalarda yaşam kalitesi düşüktür. Senkop, artmış sağ kalp basınçları ve hipoksemi kötü prognozun habercisidir.

Prognozu belirleyen diğer önemli faktörler ise eşlik eden hastalıklar ve anomalilerdir. Down sendromlu çocuklarda var olan üst hava yolu darlığına bağlı olarak gelişen alveoler hipoksi sonucu PH daha erken ortaya çıkar ve daha hızlı ilerler. Birlikte olan pulmoner atrezi ve aorto-pulmoner kollateral arterlerin varlığı durumunda, ventriküler septal defekt olup olmamasına göre klinik seyir değişkendir. Bu sebeple, ES'lu hastaların prognozunun belirlenebilmesi için tüm ek anomalilerin ortaya konması gerekir (50).

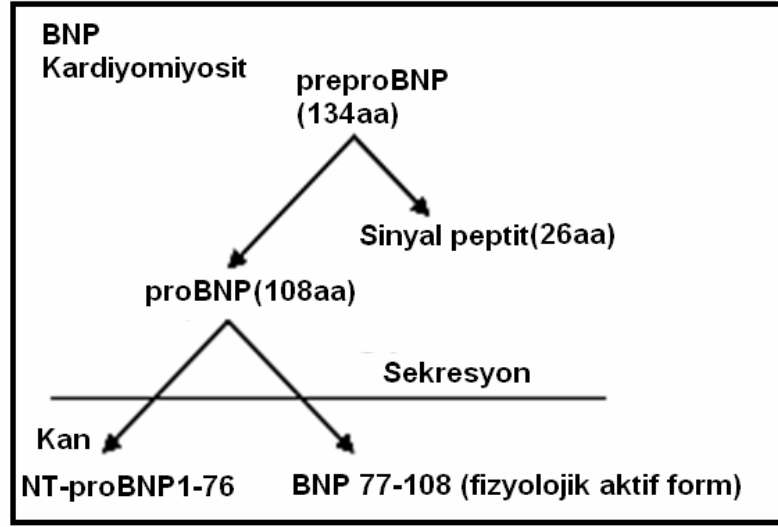
2.4. NATRİÜRETİK PEPTİT SİSTEMİ

Natriüretik peptidler, kan basıncı ve sıvı- elektrolit dengesinin düzenlenmesinde görevli hormon ailesidir (84). Atrial natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP), C tipi natriüretik peptid (CNP) ve dendroaspis natriüretik peptid (DNP) olmak üzere biyokimyasal yapıları birbirine benzer dört molekülden oluşmaktadır. Ancak her biri ayrı bir gen tarafından kodlanmaktadır ve ilk sentezlenenler ön hormon yapısındadır (85).

İlk kez domuz beyninden izole edilmesi nedeniyle BNP olarak isimlendirilse de esas olarak ventrikül miyokardından sentezlenir ve en yüksek konsantrasyonu burada bulunur (86).

2.4.1. BNP Sekresyonu

Brain natriüretik peptidin esas kaynağı ventrikül miyokardı olmakla beraber kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Ancak fibroblastların ürettiği bu BNP'nin önemi ve katkısı bilinmemektedir. Bunun yanı sıra çeşitli nörohormonlar farklı kardiyak hücre tipleri arasında görev yaparak BNP üretimini uyarabilirler. Hem BNP hem de ANP kalpte artan duvar gerilimi stresine yanıt olarak salınır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile salınımı artar (87). BNP miyosit içinde sentez edildiğinde 134 aminoasitten oluşan preproBNP yapısındadır. Daha sonra proBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Sentez edilen polipeptit sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt dolaşıma salınır. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar (88). Kalpte sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP olarak kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye ayrılır (şekil 7) (89). NT-proBNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir (84).



Şekil 7. BNP sentezi (89)

2.4.2. BNP'nin Fizyolojik Etkileri

BNP'nin fizyolojik etkileri daha çok fareler üzerinde BNP enjeksiyonu, hücre ya da organlara artan konsantrasyonlarda BNP uygulanması veya aşırı BNP ekspresyonu yapan genetik modeller üretilerek yapılan araştırmalarda ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalar sonucu BNP'nin ANP'ye benzer şekilde natriüretik peptid reseptör (NPR) tip A ile bağlanarak intraselüler siklik guanozin monofosfat (cGMP) yapımına neden olduğu anlaşılmıştır. Biyolojik etkilerini, diürez, vazodilatasyon, renin ve aldosteron üretimi ile kalp ve vasküler kas hücre büyümesinin inhibisyonu olarak göstermektedir. Sıvı elektrolit dengesi üzerine etkisi ise santral sinir sistemindeki ve periferik dokulardaki aktivitesi aracılığı ile sağlanır. Özellikle hacim fazlalığı durumunda BNP'nin vazodilatör etkisi belirgindir ve kan basıncında belirgin düşme sağlar. BNP sempatik sinir sistemini, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini ve diğer vasokonstriktör moleküllerin sentezini inhibe eder. Böbrekler üzerine etkisi glomerül filtrasyon hızını ve sodyum atılımını artırmasıdır (90,91).

Natriüretik peptidler nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoluyla da dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Nötral endopeptidaz, özellikle akciğer ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunur. Nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım, BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir. BNP 20 dakika, NT-proBNP ise yaklaşık 1-2 saatlik yarı ömre sahiptir (84).

2.4.3. PAH ve BNP

Pulmoner arter hipertansiyonu, klinik tanıdan çok aslında bir hemodinamik tanıdır. PAH'nun klinik bulguları spesifik değildir ve hastalığın ilerleyen dönemlerine kadar genellikle fizik muayene ya da göğüs radyografisi, elektrokardiyografi gibi genel tanı testleriyle tesbit edilemez. ANP ve BNP'nin serum seviyeleri ise OPAB ile ilişkilidir (92). Ancak pulmoner arter basıncı sağ ventriküler gerilime neden olacak kadar yüksek değil ise BNP düzeylerinde artış genellikle olmaz. Bu nedenle BNP'nin erken evre PAH hastalarında tanısallık değeri sınırlıdır (93).

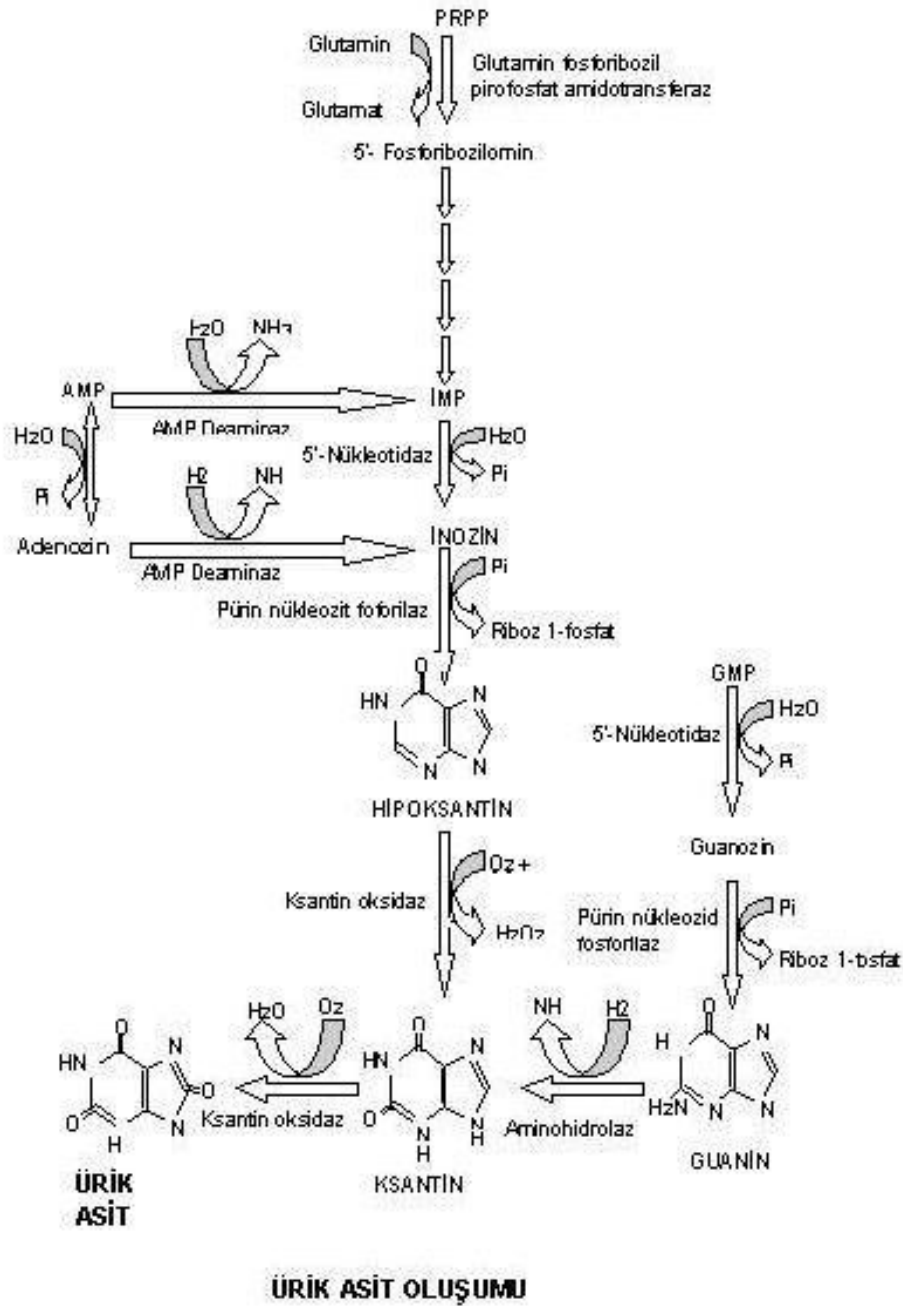
Yakın zamanda yapılan bir çalışmada PAH'da BNP seviyesinin hastaların hemodinamik parametreleri, fonksiyonel kapasiteleri ve mortalite oranları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yani BNP hastalığın ciddiyetini belirlemede iyi bir araçtır (10).

Hiç tedavi almayan PAH'lı hastalarda BNP seviyesi yüksek iken tedavi ile seviyesinin düştüğü, tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabileceği gösterilmiştir (82).

Eisenmenger sendromlu erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada BNP'nin hastalığın takibinde gelişebilecek olan kalp yetmezliği veya ölüm gibi yan olayları tahmin etmede anlamlı değere sahip olduğu bulunmuştur (94).

2.5. ÜRİK ASİT

Ürik asit, pürin nükleozidleri olan adenosin ve guanosin katabolizmasının son ürünüdür. Kas hücrelerinin nükleik asitlerinin yıkımı ile endojen veya besinsel nükleik asit katabolizmasından elde edilen pürinlerin direkt olarak ürik aside dönüşmesiyle ekzojen kaynaklı olabilir (95). Nükleik asitler ve serbest pürin nükleotidlerinin, ürik aside kadar giden yolda hipoksantin ve ksantin ara ürün olarak meydana gelir. Ksantin ise ksantin oksidaz enzimi ile katalize edilir ve ürik asit oluşur. Primatlar dışındaki memelilerde ürik asit; ürikaz enzimi ile allantoin, üre ve hatta amonyağa kadar parçalanabilir. (Şekil 8) (96).



Şekil 8. Ürik asit metabolizması (96)

Pürin prekürsörlerinin artmış sentezleri, ürik asidin aşırı miktarda üretimi ile sonuçlanabilir. Şekilde majör prekürsörlerin sentez ve metabolizması gösterilmektedir (şekil 8). İnsanlarda sentez edilen ürik asidin % 75'i idrar ile vücuttan uzaklaştırılır; kalanın büyük kısmı bakteriyel enzimler tarafından allantoin ve diğer bileşiklere dönüştürüldüğü gastrointestinal kanal yolu ile atılır (95).

Ürik asidin üriner yol ile atılımı 4 ardışık basamağı kapsar. (1) Glomerüler filtrasyon (2) proksimal tüplerde %98-100 geri emilim (3) proksimal tüplerin distal bölümünden lümene sekresyon; ve (4) distal tüplerde daha ileri reabsorbsiyon: Glomerüllerden filtre olan miktarın %6-122'si kadarı net üriner yol ile atılır. Ürik asit pH değeri 5.57'nin üstünde ise daha çözünebilen bir form olan urat iyonu formuna dönüşmektedir (95).

Ürik asidin, serum düzeyi yaşam boyu farklılık gösterir, yenidoğan döneminde azalmayı takiben, yaşamın ilerleyen yıllarında cinsiyet fark etmeden artar ve adölesan dönemde erkeklerde daha yüksek bulunur. Menapoz sonrası ise kadın ve erkekte düzeyi yaklaşık olarak eşittir. Bu farklılık ürik asidin renal fraksiyonel ekskresyon farklılığından kaynaklanmaktadır, çünkü sağlıklı kadınlarda renal fraksiyonel ekskresyon % 12 iken erkeklerde % 8'dir. Bunun nedeni ise östrojenlerin ürik asit renal ekskresyonu arttırmasıdır. Genetik farklılıkların da bu ekskresyon üzerine etkili olduğu bilinmektedir (97).

2.5.1. PAH ve Ürik Asit

Ciddi PAH'da hiperüriseminin nedeni doku hipoksisinin ürik asit üretimini arttırması olabilir. Doku iskemisi sonucu ATP boşalır ve ürik asit sentezinde görevli ksantin oksidaz enziminin ekspresyonu uyarılır (98).

Pulmoner arter hipertansiyonu, patofizyolojisinde vazokonstriksiyonun, trombosit agregasyonunun ve vasküler yeniden modellenmenin olduğu mortalite ve morbiditesi yüksek progresif bir hastalıktır. Mortaliteyi esas olarak pulmoner arter direncinde artış ve kardiyak debideki azalma belirler. Bu yüzden tedavinin etkinliğinin takibi ve nakil kararının verilmesinde pulmoner arteriyel basınç izlenirken sağ kalp kateterizasyonu tekrar tekrar gerekmektedir. Bunun yanı sıra hastaların takibinde invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ve biyolojik belirteçler yıllardır araştırılmaktadır (98).

Yapılan çalışmalarda, ES'nda sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ atriyum basınç artışı, senkop, azalan arteriyel oksijen saturasyonu ve serum kreatinin artışının mortalite oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bir çalışmada ise serum ürik asit seviyesinin kalp yetmezliği ve primer PH'ı olan hastalarda mortalite ile korelasyon halinde olduğu tesbit edilmiştir. ES'lu yetişkin hastalarda serum ürik asit düzeyinin mortaliteyi tahmin etmede prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur. Serum ürik asit seviyesinin sağ

ventrikül fonksiyonu, hipoksi ve serum kreatinin düzeyi ile arasındaki yakın ilişkisi bu biyobelirtecin prognostik önemini açıklayabilir (99). Yapılan başka bir çalışmada ürik asit seviyesinin hemodinamik parametreler ile korele olduğu tesbit edilmiştir. Ürik asidin hemodinamik parametrelerin sık olarak ölçülemediği durumlarda önemi olabilir (10).

2.6. KATEKOLAMİNLER

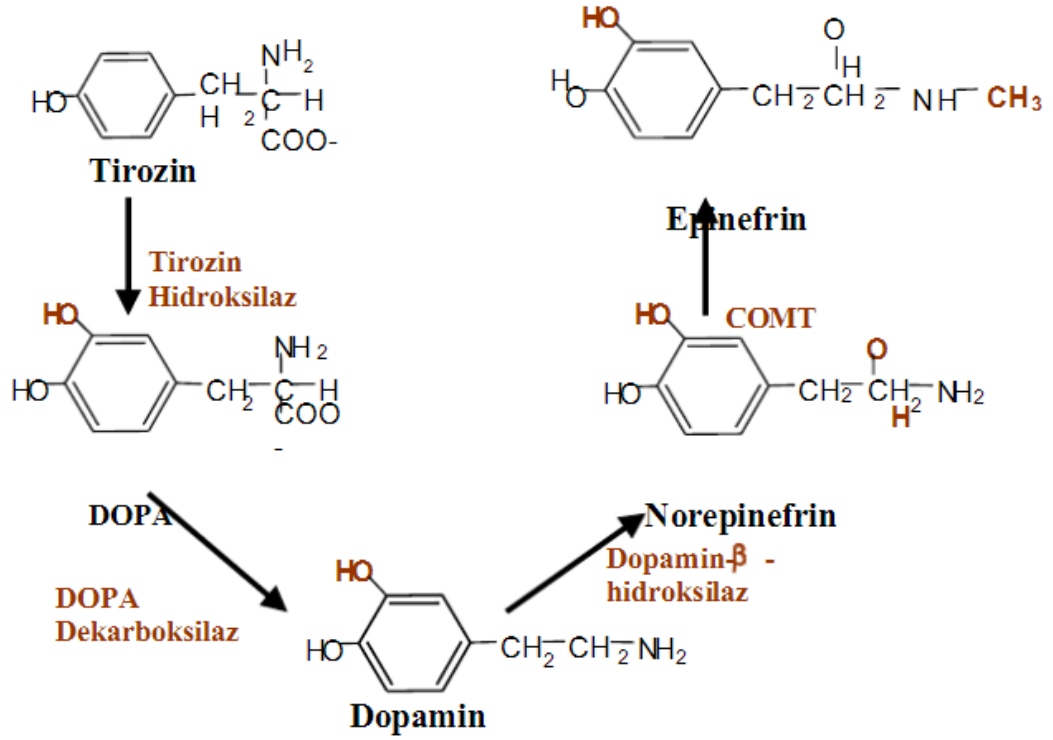
Dopamin, norepinefrin ve epinefrin biyolojik olarak aktif aminlerdir ve katekolaminler olarak adlandırılırlar. Dopamin ve norepinefrin beyinde ve otonomik sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapar. Norepinefrin ve epinefrin aynı zamanda adrenal medullada da sentezlenir (100).

2.6.1. Fonksiyonları

Sinir sisteminin dışında norepinefrin ve metillenmiş türevi olan epinefrin, karbonhidrat ve lipit metabolizması ile ilgili düzenlemeleri yapar. Norepinefrin ve epinefrin adrenal medulladaki depo veziküllerinden, korku, egzersiz ve kan glukoz seviyesinin düşmesi gibi durumlarda salınır. Triasilgliserol ve glikojen yıkımını arttıırırlar ve sistemik olarak da kalbin atım hacmi ve kan basıncını da arttıırırlar. Pulmoner arterlerde vazodilatasyon yaparak akciğer kanlanmasını arttıırırlar. Bu etkiler bir bütün olarak kişiyi tehlikeli ve acil bir duruma hazırlar ve ‘saldırma ve kaçma’ reaksiyonu olarak tanımlanır.

2.6.2. Katekolaminlerin Sentezi

Katekolaminler şekilde görüldüğü gibi tirozinden sentezlenir. Tirozin ilk olarak hidroksile olarak olarak 3,4-dihidroksifenilalanin (dopa) şekline dönüşür. Bu reaksiyon fenilalaninin hidroksilasyonu reaksiyonuna benzer. Bu aşama hız kısıtlayıcı basamaktır ve enzim merkezi sinir sisteminde, sempatik ganglionlarda ve adrenal medullada bulunur. Dopamin dopanın dekarboksilasyonu ile oluşur, daha sonra bakır içeren bir hidroksilazla hidroksile olarak norepinefrine dönüşür. Epinefrin, norepinefrinden S-adenozilmetiyoninin metil vericisi olarak kullanıldığı bir N-metilasyon reaksiyonuyla oluşur (şekil 9) (100).



Şekil 9. Katekolaminlerin sentezi (100)

2.6.3. Katekolaminlerin Yıkımı

Katekolaminler, monoamin oksidazın (MAO) katalizlediği oksidatif deaminasyon ve katekol-O-metiltransferazın (COMT) gerçekleştirdiği O-metilasyon ile inaktive edilirler. Bu iki reaksiyon sırasıyla olur. MAO reaksiyonunun aldehit ürünleri daha sonra asitlere okside olurlar. Bu reaksiyonların metabolik ürünleri idrarla vanilmandelik asit (VMA), metanefrin ve normetanefrin olarak atılır (100).

2.6.4. PAH ve Norepinefrin

Pulmoner arter hipertansiyonu ve ES'da sağ kalp yetmezliği ve hipoksi nedeniyle nörohumoral sistem savunma mekanizması olarak aktive olmaktadır. Başlangıçtaki bu savunma mekanizması kalp tepe atımını ve kasılma gücünü arttırmakta, pulmoner arterlerde ise vazodilatasyon yaparak akciğer kanlanmasına katkıda bulunmaktadır. Ancak hastalığın ilerleyen dönemlerinde bu mekanizma sağ kalp yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Akciğerlerde ise PVR'de artış meydana gelmektedir.

Eisenmenger sendromunda plazma katekolaminleri hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Nörohormonlar hastalığın progresyonu ve prognozunda biyolojik belirteç

olarak kullanılabilir (19,101). Van Albada ve arkadaşlarının PAH'lı çocuklarda yaptığı çalışmada norepinefrin düzeyinin hastalığın ciddiyeti, prognoz ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede anlamlı olduğu tesbit edilmiştir. Aynı çalışmada norepinefrin mortaliteyi tahmin etmede başarılı bulunmuştur (10). Norepinefrin hastalığın ciddiyeti ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede faydalı olabilir.

2.7. SİSTATİN C

Sistatin C, bir sistein proteaz inhibitörü olup 13 kDa ağırlığında polipeptid yapıda sitoplazmik bir proteindir (15). Vücuttaki bütün hücrelerde üretim hızı sabittir, günün saatlerinden etkilenmez. Düşük moleküler ağırlık ve pozitif elektrik yüküne sahip olması nedeniyle glomerüllerden serbestçe süzülür ve proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek yine burada katabolize olur. Sistatin C'nin böbrek dışında atılım yolu yoktur (102). İnflamatuvar olaylar sentezini etkilemez, bu nedenle akut faz proteini değildir (15). Üretim hızının sabit olması, glomerüllerden tamamına yakınının süzülmesi, vücut kitlesinden ve kas oranından etkilenmemesi, serum düzeyinin yaş ve cinsiyete göre değişmemesi nedeniyle kreatinine göre GFH'yi daha duyarlı şekilde göstermektedir (14).

2.7.1. PAH ve Sistatin C

Sistatin C hem çocuklarda hem de erişkinlerde GFH için yeni bir belirteçtir ve rutin kullanımda yerini almıştır (102). Sistatin C serum kreatinini ile karşılaştırıldığında GFH için daha özgül ve duyarlı bir gösterge olup, serum konsantrasyonu yaş, cinsiyet, kas kütlesi, vücut yağ içeriği, hiperbilirubinemi, hemoliz, diyet; çocuklarda ise yaş, boy, cinsiyet ve vücut kompozisyonundan etkilenmez. Sistatin C'nin GFH'nin ölçümünde kreatininden üstünlüğü isbatlanmıştır (103).

Kaiser ve arkadaşlarının prekapiller PAH hastalarında yaptığı çalışmada ise serum kreatinin değeri normal aralıkta olan hastalarda sistatin C'nin prognozu tahmin etmede anlamlı değere sahip olduğu tesbit edilmiştir. Bunun nedeni PAH'lı hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonuna bağlı gelişen artmış santral venöz basınç ve buna bağlı olarak gelişen bozulmuş böbrek perfüzyonu olarak açıklanabilir. Sistatin C, bu mekanizma ile PAH'ta gelişen erken böbrek hasarının belirteci olabilir (104).

Başka çalışmalarda ise sistatin C 'nin kardiyovasküler hastalıklarda mortaliteyi tahmin etmede anlamlı değere sahip olduğu bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni ise kalp yetmezliğine bağlı böbreklerde son organ hasarı gelişmesi olarak açıklanmıştır. Cheng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bu açıklamaya ek olarak sol ventrikül hipertrofisi geliştirilmiş ratların miyokardiyumunda artmış sistatin C mRNA'sı tesbit etmişlerdir (105). Sistatin C kalbin yapısında ve fonksiyonlarındaki değişikliklerden etkileniyor olabilir. Juan I Pérez-Calvol ve arkadaşları ise kronik akciğer hastalarında NT-proBNP nin mortaliteyi tahmin etmede anlamlı rolü olduğunu tesbit ederken sistatin C'nin mortalite ile ilgili herhangi bir ilişkisini tesbit etmemişlerdir. Ancak yine aynı çalışmada sistatin C'nin NT-proBNP ile birlikte hastalarda subklinik ventriküler disfonksiyonun erken belirteci olduğu bulunmuştur (106). Sistatin C'nin ES'da diğer biyokimyasal, fonksiyonel, hemodinamik ve ekokardiyografik parametrelerle ilişkisi olabilir.

2.8. GELSOLİN

Gelsolin; hücre yapılarında ve ekstrasellüler sıvılarda bulunan aktin bağlayıcı proteindir. Memelilerin beyin, kalp, böbrek, karaciğer, dalak, mide, düz kaslar, kan ve diğer hücrelerinde eksprese edilir. Altı domainden oluşur. Her domain Ca^{+2} bağlayan bölge içerir (107).

Şu ana kadar tanımlanmış 3 izoformu bulunmaktadır. Plazma formu kas hücreleri tarafından sentezlenip dolaşıma salınırken, diğer iki formu dokularda bulunur. Doku formlardan biri olan sitoplazmik gelsolin hemen hemen bütün hücre yapılarında bulunur ve hücre iskeletinin yapısını düzenler. Aynı zamanda fagositozda görev alarak inflamasyona katkıda bulunur. Diğer bir form olan gelsolin-3 ise oligodentrositlerde eksprese edilir ve miyelin kılıfı yapısına katılır (108).

Aynı zamanda aktin dinamiklerini düzenleme, hücre hareketi, fagositoz, apoptozun düzenlenmesi, trombositlerin modülasyonu, sinyal iletimi, anti inflamatuvar ve transkripsiyonel kofaktör olarak da görev yapmaktadır (107-111).

2.8.1. PAH ve Gelsolin

Şuana kadar PAH veya ES ile gelsolin arasındaki ilişkiyi ifade eden bir çalışma yoktur. ES’da endotel hasarı nedeniyle inflamasyon meydana geldiği gösterilmiştir (13). Bu nedenle iflamatuvar olaylarda kan düzeyi değişen ve bir kaynağı da endotel olan gelsolinin ES’da bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği akla gelmektedir (112).

2.9. TEİ İNDEKSİ

Tei indeksi, Tei ve arkadaşları tarafından dilate kardiyomyopati hastalarda miyokard performansını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu nedenle literatürde diğer adı miyokardial performans indeksi (MPI) olarak geçmektedir (113). Tei indeksi (MPI), rutin poliklinik uygulamalarda kolaylıkla elde edilebilir ve ön-ardyük, kalp hızı ve kan basıncı gibi değişkenlerden bağımsız olarak miyokard performansı hakkında güvenilir bilgi verir (5).

2.9.1. Sağ Ventrikül Tei İndeksinin Pulsed Doppler Yöntemi İle Değerlendirilmesi

Spektral Doppler veya doku doppler ekokardiyografi kullanılarak ölçülür. Sağ ventrikül izovolümik kontraksiyon süresi (ICT_{RV}, triküspid kapağın kapanmasından pulmoner kapağın açılmasına kadar geçen süre) ile izovolümik relaksasyon süresi (IVRT_{RV}, pulmoner kapağın kapanmasından triküspit kapağın açılmasına kadar geçen süre) toplamının sağ ventrikül ejeksiyon süresine (ET_{RV}, pulmoner kapağın açılmasından kapanmasına kadar geçen süre) bölümü ile hesaplanır (113).

$$MPI = (\text{Triküspid kapak kapanmasından açılmasına dek geçen süre} - ET_{RV}) / ET_{RV}$$

$$= (ICT_{RV} + ET_{RV} + IVRT_{RV}) / ET_{RV}$$

$$= (ICT_{RV} + IVRT_{RV}) / ET_{RV}$$

2.9.2. PAH ve Tei İndeksi

Tei indeksi veya miyokard performans indeksi her iki ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını rutin ekokardiyografik inceleme ile kolayca ölçen bir yöntemdir (113). Değer zaman aralıkları ölçülerek elde edildiğinden ventrikülün anatomik yapısı ve kalp tepe atımından etkilenmez (114).

Literatürde konjenital kalp hastalıkları ve PAH'da Tei indeksi ile ilgili bir çok yayın mevcuttur. Alkon J ve arkadaşlarının PH'u olan çocuklarda yaptığı bir çalışmada bu oranın >1.4 olması kötü prognoztik belirteç olarak kabul edilmiş ve yine aynı çalışmada bu oranın her 0.1 artışını transplantasyon veya ölüm riskini % 13 oranında arttırdığı tesbit edilmiştir (6). Bierre ve arkadaşları ise 7 PAH'lı hastada yaptığı çalışmada Tei indeksinin >0.98 olmasının EKO kardiografi ile tesbit edilen kötü prognostik belirteç olduğunu tesbit etmişlerdir (7).

Bu indeks patofizyolojisinde pulmoner arter basıncın artması ve sağ ventrikül yetmezliği olan ES'nun takibinde anlamlı değere sahip olabilir.

2.10. 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ

Basit, teknik bilgi ve ekipman gerekmeyen, güvenli dünyaca kabul görmüş, birçok kardiyopulmoner hastalıkta fonksiyonel kapasiteyi belirlemek amacıyla kullanılan bir testtir. Hastaya düz bir zeminde koşmadan olabildiğince hızlı bir şekilde yürümesi istenir ve mesafe ölçülerek kaydedilir (115). Ancak bu testin çocuklarda uygulanması zordur. Çünkü normal değerler hastaların cinsiyeti, boyu, adım uzunluğu etnik köken gibi etkenlerle değişmektedir. Bu nedenle bu test 5 yaş altı çocuklarda önerilmemektedir (116,117). Bazı ülkelerde yaşa, cinsiyete ve boya göre oluşturulmuş, normal sınırlar ve standart sapmalar mevcuttur, ancak bu çalışmalarda örneklemin dar olması ve sadece o ülkenin çocukları için oluşturulmuş olması nedeniyle ülkemizdeki çocuklarda kullanılması fonksiyonel kapasiteyi tam olarak yansıtmayabilir (118,1119). Bu nedenle çocuk hastaların takibinde 6DYT'nin ne oranda artıp azaldığının takip edilmesi daha akıllıca olacaktır.

2.10.1. PAH ve 6 Dakika Yürüme Testi

Eisenmenger sendromu olgularında egzersiz kapasitesini değerlendirmek için ilk sırada yapılması önerilen ve en sık kullanılan metottur. Ucuz, tekrarlanabilir ve uygulaması basit olan bu yöntem sayesinde egzersiz sırasında oksijen saturasyonundaki değişiklikler de ölçülerek hastaların prognozu ve tedaviye yanıtı konusunda çok değerli bilgilere sahip olunabilmektedir (115,120-122). Bu nedenle 6DYT'nin ES'nun takibinde tedaviye cevabı değerlendirmede anlamlı değeri vardır. Bu testin biyokimyasal, ekokardiyografik ve anjiyografik parametrelerle ilişkisi olabilir.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. ÇALIŞMA DESTEĞİ

Çalışma Aralık 2012– Aralık 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yerel Etik Kurulu'na sunuldu ve 2012/668 protokol numarası ile 06.11.2012 tarihinde onay alındı. Tüm hasta ve kontrol olgularına çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formları (BGOF) imzalatıldı.

3.2. ÇALIŞMA GRUBU

Hasta Grubu: Yaş ortalaması (yıl) $12,0 \pm 4,1$ olan (4-17 yaşları arasında) ES tanısı ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatri Kardiyoloji polikliniğinde takip edilen toplam 19 hasta (13 kız, 6 erkek) çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu: Yaş ortalaması (yıl) $12,1 \pm 4,3$ olan (3-18 yaşları arasında) Erciyes Üniversitesi Pediatri Kardiyoloji polikliniğine farklı şikayetlerle (üfürüm, göğüs ağrısı vb.) başvuran, ancak yapılan fizik muayene bulguları, elektrokardiyografileri, telekardiyografileri ve ekokardiyografileri (M mod ve doku doppler), tam kan sayımı, açlık kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal olarak değerlendirilen toplam 24 hasta (16 kız, 8 erkek) çalışmaya dahil edildi. Kalp anomalisi tesbit edilenler, son bir hafta içerisinde efedrin veya psödoefedrin gibi farmakolojik ajanları içeren antigribal ilaç kullananlar, tiroit hormon tedavisi alanlar veya kronik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta ve kontrol grubunun anamnezleri alındıktan sonra antropometrik ölçümleri, sistemik muayeneleri ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Kan basıncı ölçümü 15 dakikalık dinlenme süresi sonrasında, yatar pozisyonda uygun büyüklükte manşon kullanılarak sfingomanometre ile yapıldı. Ortalama kan basıncı şu formül kullanılarak hesaplandı. $OKB = DKB + (SKB - DKB) / 3$ (123).

Hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksi, vücut ağırlığı(kg)/boy(m)² formülü kullanılarak hesaplandı (124).

3.3. BİYOKİMYASAL İNCELEME

Vakaların tümüne sessiz bir odada yatar pozisyonda damar yolu açıldı. Takiben olgulardan 6'şar mililitre kan örneği alınarak NT-proBNP için heparinli enjektöre, kan üre azotu, kreatinin, sistatin C, AST, ALT için düz tüplere, tam kan sayımı, gelsolin ve noradrenalin için EDTA'lı tüplere aktarıldı. Vakalardan alınan kan örneklerinde hemoglobin, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, AST, ALT düzeyleri hemen çalışılırken, diğer parametreler için kan örneklerinin plazmaları ayrılarak, çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Ürik asit, sistatin C, kan üre azotu, kreatinin, AST, ALT ölçümleri hastanemiz merkez laboratuvarında Abbot Architect C8000 kimyasal ticaret kitleri kullanılarak ölçüldü. Ürik asit, kan üre azotu, kreatinin düzeyleri mg/dl olarak, AST ve ALT ise U/L olarak ifade edildi. Hemoglobin düzeyi hastanemiz merkez tam kan sayımı laboratuvarında Siemens Advia 2120i hematology system aleti ile ölçüldü ve g/dl olarak ifade edildi.

Hasta ve kontrol grubundan NT-proBNP ölçümü için ayrılan numune 40°C'de 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve plazma kısmı NT-proBNP ölçümü için başka bir tüpe alındı. Elde edilen plazma hastanemiz merkez laboratuvarında Siemens immulite 2000XPi cihazı ile ölçüldü ve fmol/ml (1 fmol/ml= 16,1 pg/ml) olarak ifade edildi.

Hasta ve kontrol grubundan alınan numunelerin EDTA'lı tüpe alınan kısmı 40°C'de 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve plazma kısmı -80 °C'de çalışma zamanına kadar saklandı. Elde edilen plazmalar, gelsolin için Cusabio Human Gelsolin ELISA Kit (CSB-E08160h) ve norepinefrin için DRG Noradrenaline Elisa (EIA-2049) ticari kitleri kullanılarak, ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle çalışıldı. Gelsolin ng/ml, norepinefrin pg/ml olarak ifade edildi.

Hasta ve kontrol grubunun elektrokardiyografik, telekardiyografik ve ekokardiyografik (M mod ve doku doppler) incelemeleri yapıldı.

3.4. EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME

Tüm hastalara Erciyes Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Ekokardiyografi Ünitesi'nde EKG monitorizasyonu eşliğinde (Vivid 7, GE , Horten, Norveç) cihazı ile ve 3 MHz transdüser kullanılarak transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. İncelemeler parasternal uzun eksen görüntüsünden M-mode ve 2-D ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği Pediatrik ve DKH'ları konseyinin önerilerine göre yapıldı (125). Ölçümler, hastalar sol lateral dekübit pozisyonda olacak şekilde incelenip, parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, beş boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M-Mode, CW- Doppler ve akım Doppleri kullanılarak ölçümler yapıldı. Bütün ekokardiyografik ölçümler birbirini takip eden üç siklusta gerçekleştirildi ve bunların ortalamaları istatistiksel çalışmada kullanıldı.

3.4.1. M-MOD Ekokardiyografik İnceleme

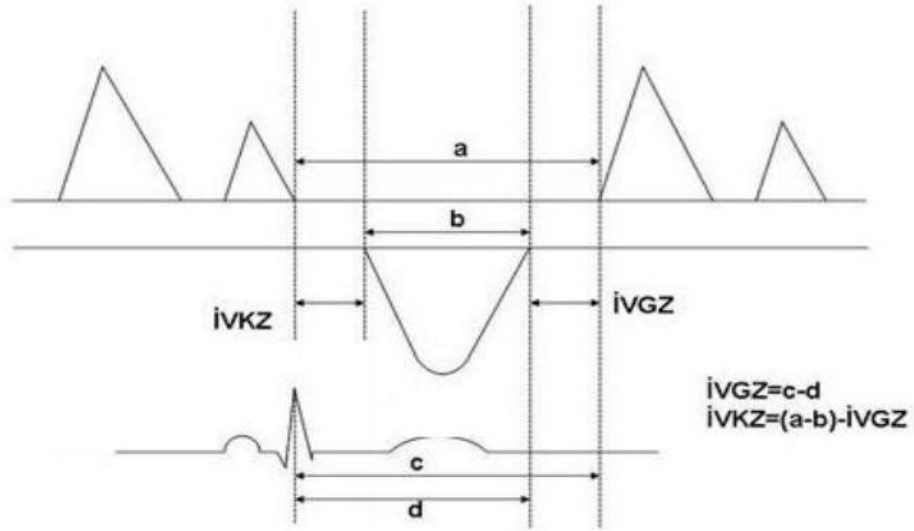
Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerileri göz önünde bulundurularak parasternal uzun aks üzerinde mitral kapak ile papiller adale arasından uygun M-mod görüntüleri elde edildi. Pulmoner arter çapı, pulmoner arter duvar kalınlığı, sağ atriyum uzun aksı, vena kava inferior çapı aynı pediatri kardiyoloji uzmanı tarafından 3 farklı kez ölçülerek ortalama değer kaydedildi. Pulmoner arter çapı ve duvar kalınlığı ventrikül sistolü sonunda, sağ atriyum uzun aksı atriyum diyastolü sonunda ölçüldü. Bütün ölçümler aynı pediatri kardiyoloji uzmanı tarafından gerçekleştirildi.

Petersen ve arkadaşlarının yaşları 1 ay-18 yaş arasında değişen 782 sağlıklı çocukta ekokardiyografik ölçümler alarak oluşturduğu vücut yüzey alanına göre ortalama ve standart sapmalar kullanılarak hasta ve kontrol grubunun pulmoner arter çapı Z skorları hesaplandı (126).

3.4.2. Sağ Ventrikül Tei İndeksinin Elde Edilmesi

İzovolümik kasılma zamanı (İVKZ) ile izovolümik gevşeme zamanı (İVGZ) toplamının ejeksiyon zamanına (EZ) bölünmesi ile elde edildi. Pulse Doppler kullanılarak 'örnek hacim'apikal dört boşluk pozisyonunda AV kapak uçlarına yerleştirildi, sağ ventrikül

giriş akımları kaydedildi. Erken ve geç diyastolik akımlar belirlendi. Geç diyastolik akımın (A dalgası) bitişi ile erken diyastolik akımın başlangıcı (E dalgası) arasındaki zaman aralığı ölçülerek 'a' olarak tanımlandı. Parasternal kısa eksen de ventrikül çıkış yolu akımı kaydedildi ve bu akımın süresi 'b' olarak tanımlandı. $MPI=(a-b)/b$ formülü ile hesaplandı (şekil 10) (127).



Şekil 10. Pulsed Doppler ekokardiyografi ile MPI ölçümünün şematik görünümü.

a: Giriş akımının sonundan başına kadar geçen zaman aralığı, b: EZ: Ejeksiyon zamanı, c: EKG'de R dalga tepesinden giriş akımının başına kadar geçen zaman aralığı, d: EKG'de R dalga tepesinden ejeksiyon zamanının sonuna kadar geçen zaman aralığı, İVKZ: İzovolumik kasılma zamanı, İVGZ: İzovolumik gevşeme zamanı

3.5. ANJİYOGRFİK DEĞERLENDİRME

Hasta grubunun sağ-sol kalp kateterizasyonu ve hemodinamik çalışmaları, Erciyes Üniversitesi pediatrik kardiyoloji anjiyografi ünitesinde sedasyon altında, sırt üstü yatar pozisyonda yapıldı. Sedasyon için premedikasyon amacıyla intravenöz midazolam verildi ve %1' lik lidokain ile her iki kasık bölgesine lokal anestezi uygulandı. Hastaları sedatize etmek için propofol ve ketamin kombinasyonu kullanıldı. Oksijen verilmeden önce hemodinamik çalışma yapılarak ölçümler alındı. Vazoreaktivite testi amacıyla % 100 oksijen solutularak pulmoner sağ kalp hemodinamik değişiklikleri tekrar değerlendirildi.

Tüm hastalara femoral arter ve vene Seldinger tekniğiyle kılıf takıldı. Ardından Swan-Ganz, Multipurpose, hidrofilik katater ve klavuzlar yardımı ile sırasıyla femoral venden vena kava inferior, sağ atriyum, vena kava superior, sağ ventrikül, ana pulmoner arter ve ayrı ayrı sağ ve sol pulmoner arterlere ulaşıldı. Ayrıca pulmoner kapiller kama basıncı için periferik pulmoner arterlere kadar girildi. Kalp boşlukları ve büyük damarlardan heparinli enjektöre 2 cc kan alındı ve bekletilmeden anjiyografi ünitesinde bulunan kan gazı analiz cihazında (Siemens. Rapidlab 348) kan gazı analizi yapıldı. Femoral arterden sırasıyla inen aortaya, arkus aortaya, çıkan aorta ve sol ventriküle girildi. Yine kan gazı ölçümleri için sol ventrikül ve çıkan aortadan kan gazı örnekleri alındı ve çift lümen invaziv basınç monitorizasyonu ile eş zamanlı hem sağ-sol ventriküllerden, hem de aort-pulmoner arterlerden basınçlar kaydedildi. Pulmoner vasküler direnç ve sistemik vasküler direnç, aşağıdaki standart formülle hesaplandı. (128).

$$PVR (WU/m2) = \frac{80 \times (OPAB - \text{pulmoner kapiller kama basıncı})}{\text{Kardiyak debi}}$$

$$\text{Kardiyak debi} = \frac{135 \times \text{Vücut yüzey alanı}}{13 \times \text{hemoglobin düzeyi} \times (SaO2 - SvO2)}$$

6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ

Hastalar 25 metre uzunluğunda bir koridor boyunca 6 dakikalık sürede tek gözlemci tarafından yürütüldü. Altı dakika süresince kendi yürüme tempolarında olabildiğince hızlı yürümeleri istendi. Test sırasında, çok fazla nefessizlik hissederseniz dinlenebilecekleri ve bu sürenin test süresine dahil olduğu açıklandı. Test sonunda 6 dakika yürüme testi kaydedildi.

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS version 16.0 istatistik paket programına girildi. Tüm değişkenlere öncelikle Shapiro-Wilk testi uygulanarak değişkenlerin dağılımının normal dağılımlı olup olmadığı belirlendi. Normal dağılımlı değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma,

normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler açısından gruplar arası karşılaştırma yapılırken Mann- Whitney U testi, normal dağılımlı değişkenlerde gruplar arası karşılaştırma yapılırken bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. Normal dağılan verilerin ikili korelasyonunun analizinde Pearson, normal dağılıma uymayan verilerin ikili korelasyonunun analizinde Spearman korelasyon testi kullanıldı.

$P < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

NT-proBNP değişkenine aşırı çarpık dağılımından dolayı 2 tabanında logaritmik dönüşüm uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya, ES tanısı ile takip edilen yaş ortalaması $12,0 \pm 4,1$ yıl (4-17 yıl) olan 13'ü kız, 6'sı erkek toplam 19 hasta ile, yaş ortalaması $12,1 \pm 4,3$ (3-18 yıl) olan 16'sı kız, 8'i erkek toplam 24 sağlıklı çocuk dahil edildi.

4.1. HASTA GRUBUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta grubunun ES gelişmesine neden olan DKH ve almakta olduğu tedaviler ve DSÖ'ne göre fonksiyonel sınıflaması tabloda verilmiştir. ES gelişmesine neden olan en sık hastalık VSD olarak tesbit edildi. Ayrıca 6 hastada Down sendromu mevcuttu. Hastaların tamamı bosentan tedavisi almaktayken 14' ü bosentana ilaveten digoksin, diüretik veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile kombinasyon tedavisi almaktaydı. 9 hastanın DSÖ fonksiyonel sınıflaması evre 2 olarak tesbit edilirken, 10 hastanın ise evre 3 olarak tesbit edildi. (tablo 5).

Tablo 5. Hastaların altta yatan DKH, aldıkları tedaviler, DSÖ fonksiyonel evreleme

Hasta no	Altta yatan DKH	Tedavi	DSÖ Evre
1.	Trunkus arteriyosus tip 1	B, D	2
2.	VSD, PDA, (Down sendromu)	B,K	3
3.	VSD, PDA	B,E,F	3
4.	AVSD, PDA, (Down sendromu)	B, E	2
5.	Tek atriyum, VSD, PDA	B, E	3
6.	AVSD, (Down sendromu)	B,S	3
7.	VSD	B, K	2
8.	Çift çıkımlı sağ ventrikül, mitral stenoz	B, D, K, S	3
9.	VSD, PDA, (Down sendromu)	B	2
10.	c-TGA, ASD,VSD	B, D, E	3
11.	ASD, VSD	B, D	2
12.	AVSD, (Down sendromu)	B, E	3
13.	PDA	B	2
14.	AVSD	B, K, S	2
15.	VSD	B, K, F	2
16.	VSD	B, K, F	2
17.	Trunkus arteriyosus tip 3	B, D, S	3
18.	ASD, (Down sendromu)	B, D	3
19.	ASD, PDA	B	2

B: bosentan, K: kaptopril, Enalapril, F: furosemid, D: digoksin, S: spironolakton

4.2. HASTA GRUBUNUN ANJİYOGRAFİ BULGULARI

Hasta grubunun anjiyografik özellikleri tabloda verilmiştir (Tablo 6). Bir hastanın PVR ve SVR değerlerine ulaşamadı.

Tablo 6. Hasta grubunun anjiyografi bulguları

Değişkenler	Hasta (n:19)
OPAB (mmHg)	75,39 (70,0-83,0)
OAB (mmHg)	76,21 (71,0-86,0)
OPAB/OAB	0,98 (0,93-1,02)
PVR (Wu/m ²)	11,37 (7,11-17,78)
PVR/SVR	0,58 (0,35-0,88)

Değerler ortanca (25-75 persentil) olarak ifade edildi.

4.3. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, ağırlık, vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi, diastolik ve ortalama kan basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmazken, boy ve sistolik kan basıncı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tesbit edildi ($p<0.05$, Tablo7).

Hasta ve kontrol grubunda kız ve erkek hastaların sayıca oranları birbirine benzerdi.

Tablo 7. Çalışma gruplarının genel özellikleri

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n:19)	Kontrol (n:24)	
Yaş (yıl)	11,97 ± 4,07	12,02 ± 4,33	0,971
Cinsiyet (E/K)	6/13	8/16 (66,7)	1,00
Ağırlık(kg)	32,96 ± 18,07	42,52 ± 16,33	0,076
Vücut yüzey alanı (m ²)	1,07 ± 0,39	1,29 ± 0,34	0,056
Vücut Kitle indeksi (kg/m ²)	17,97 ± 4,22	18,77 ± 3,07	0,478
Boy (cm)	130,36 ± 25,8	147,1 ± 23,53	0,032
Sistolik kan basıncı (mmHg)	97,36 ± 13,57	107,91 ± 9,19	0,04
Diastolik kan basıncı (mmHg)	62,36 ± 14,94	67,29 ± 8,84	0,214
Ortalama kan basıncı (mmHg)	74,03 ± 13,93	80,83 ± 8,62	0,073

Değerler ±SS veya frekans (yüzde) olarak ifade edildi.

4.4. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Hasta ve kontrol grubunda BUN, kreatinin, ürik asit, sistatin C, AST ve ALT düzeylerinin normal sınırlar içerisinde olduğu belirlendi.

Her iki grup kıyaslandığında ise; hasta grubunda, kontrol grubuna göre hemoglobin, ürik asit, sistatin C ve N-terminal proBNP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tesbit edilirken, gelsolin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tesbit edildi ($p<0.05$, Tablo 8).

Her iki grup arasında BUN, kreatinin, AST, ALT ve norepinefrin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi (tablo 8).

Tablo 8. Grupların biyokimyasal özellikleri

Değişkenler	Gruplar		p
	Hasta (n:19)	Kontrol (n:24)	
Hemoglobin (g/dl)	15,04 ±2,61	13,26 ±1,23	0,005
Kan üre azotu (mg/dl)	12,57 ±3,42	12,0 ±3,71	0,602
Kreatinin (mg/dl)	0,67 ±0,13	0,7 ±0,15	0,513
AST (U/L)	26,73 ±8,54	23,58 ±7,35	0,201
ALT (U/L)	17,52 ±9,11	16,54 ±4,92	0,675
Ürik asit (mg/dl)	5,09 ±1,62	3,99 ±0,77	0,006
Sistatin C (mg/L)	0,96 ±0,17	0,79 ±0,12	0,001
logN-Terminal pro BNP (fmol/ml)	2,32 ±0,73	1,5 ±0,34	0,001
Gelsolin (ng/ml)	53,04 (46,8-359,5)	287,71 (67,9-1006,5)	0,014
Norepinefrin (pg/ml)	9,88 (6,86-19,44)	7,89 (2,96-10,2)	0,065

Değerler ±SS veya ortanca (25-75 persentil) olarak ifade edildi.

4.5. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME SONUÇLARI

Kontrol grubu incelendiğinde kontrol grubunun pulmoner arter çapı Z skorlarının -2 ve +2 SD arasında olduğu tesbit edildi.

Tablo 9. Grupların ekokardiyografik özellikleri

Değişkenler	Gruplar		p
	Hasta (n:19)	Kontrol (n:24)	
Pulmoner arter çapı Z skoru	2,35 (1,5-2,76)	0,54 (1,52-1,33)	0,001
Pulmoner arter duvar kalınlığı (mm)	5,2 (3,8-6,08)	3,8 (3,32-4,07)	0,005
Sağ atriyum uzun aksı (mm)	37,38 ±7,49	37,28 ±5,55	0,96
Tei indeksi	0,98 ±0,41	0,43 ±0,12	0,001
Vena kava inferior çapı (mm)	21,0 (17,6-26,27)	15,4 (12,22-19,12)	0,002

Değerler ±SS veya ortanca (25-75 persentil) olarak ifade edildi.

Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında ise pulmoner arter çapı Z skoru, pulmoner arter duvar kalınlığı, Tei indeksi ve vena kava inferior çapının hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$, Tablo 9).

Sağ atriyum uzun aksı açısından ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tesbit edilmedi (Tablo 9).

4.6. DSÖ FONKSİYONEL SINIFLAMASINA GÖRE EVRE 2 VE 3 HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

4.6.1. Evre 2 ve 3 Hasta Gruplarının Tanı Süreleri

Evre 2 ve 3 hasta grupları tanı süreleri açısından kıyaslandığında, aralarında istatistiksel açıdan anlamlı derecede fark tesbit edilmedi (Tablo 10).

Tablo 10. Evre 2 ve 3 hasta gruplarının tanı süreleri

Değişkenler	Gruplar		P
	Evre 2 (n:9)	Evre 3 (n:10)	
Tanı süresi (ay)	99 (45-120)	54 (31-107)	0,205

Değerler ortanca (25-75 persentil) olarak ifade edildi.

4.6.2. Evre 2 ve 3 hasta gruplarının 6DYT'leri

Evre 2 ve 3 hasta grupları 6DYT'leri açısından değerlendirildiğinde ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı (Tablo 11). 3 hastaya ise yaşın küçük olmasından kaynaklı olarak teste uyumsuzluğu nedeniyle 6DYT uygulanmadı.

Tablo 11. Evre 2 ve 3 gruplarının 6DYT'leri

Değişkenler	Gruplar		P
	Evre 2 (n:9)	Evre 3 (n:7)	
6DYT (m)	381,55 ±100,62	336,00 ±74,98	0,743

Değerler ±SS olarak ifade edildi.

4.6.3. Evre 2 ve 3 Hastaların Oksijen Saturasyonları

Tablo 12. Evre 2 ve 3 hastaların oksijen saturasyonları

Değişkenler	Gruplar		P
	Evre 2 (n:9)	Evre 3 (n:10)	
Oksijen saturasyonları (%)	87,33 (±5,24)	89,0 (±5,53)	0,511

Değerler ±SS olarak ifade edildi.

Evre 2 ve 3 hastaları arasında oksijen saturasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tesbit edilmedi (Tablo 12).

4.6.4. Evre 2 ve 3 Hastaların Biyokimyasal Özellikleri

Evre 2 ve 3 hasta grupları arasında hemoglobin, kan üre azotu, kreatinin, AST, ALT, sistatin C, gelsolin ve norepinefrin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tesbit edilmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Evre 2 ve 3 hastaların biyokimyasal özellikleri

Değişkenler	Gruplar		P
	Evre 2 (n:9)	Evre 3 (n:10)	
Hemoglobin (g/dl)	15,52 ±1,98	14,62 ±3,11	0,468
Kan üre azotu (mg/dl)	12,22 ±1,92	12,9 ±4,45	0,669
Kreatinin (mg/dl)	0,62 ±0,15	0,53 ±0,09	0,134
AST (U/L)	24,0 ±7,58	29,2 ±8,97	0,193
ALT (U/L)	17,0 ±6,87	18,0 ±11,11	0,819
Ürik asit (mg/dl)	5,87 ±1,92	4,39 ±0,89	0,042
Sistatin C (mg/L)	0,99 ±0,22	0,93 ±0,11	0,456
N-Terminal pro BNP (fmol/ml)	57,2 (20-236)	689,46 (106-8267)	0,001
Gelsolin (ng/ml)	122,37 (40,23-1006,5)	52,97 (46,98-182,95)	0,437
Norepinefrin (pg/ml)	10,02 ±9,97	18,77 ±14,0	0,139

Değerler ±SS veya ortanca (25-75 persentil) olarak ifade edildi.

Ürik asit düzeyi evre 2 hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, NT- pro BNP düzeyi aynı grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$, Tablo 11).

4.6.5. Evre 2 ve 3 Hasta Gruplarının Ekokardiyografik Özellikleri

Evre 2 ve 3 hastaları ekokardiyografik veriler açısından kıyaslandığında pulmoner arter çapı Z skoru, pulmoner arter duvar kalınlığı, sağ atriyum uzun aksı ve vena kava inferior çapı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tesbit edilmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Evre 2 ve 3 hastaların ekokardiyografik özellikleri

Değişkenler	Gruplar		p
	Evre 2 (n:9)	Evre 3 (n:10)	
Pulmoner arter çapı Z skoru	1,76 ±1,04	3,22 ±1,92	0,064
Pulmoner arter duvar kalınlığı (mm)	4,96 ±1,15	5,0 ±1,72	0,486
Sağ atriyum uzun aksı (mm)	39,93 ±6,27	35,12 ±8,1	0,844
Tei indeksi	0,65 ±0,2	1,24 ±0,34	0,001
Vena kava inferior çapı (mm)	31,68 ±25,85	20,14 ±8,97	0,19

Değerler ±SS olarak ifade edildi.

Ancak Tei indeksi, evre 3 hasta grubunda evre 2'dekilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tesbit edildi ($p<0.05$, Tablo 14).

4.6.6. Evre 2 ve 3 Hasta Gruplarının Anjiyografik Özellikleri

Evre 2 ve 3 hasta grupları anjiyografik özellikleri kıyaslandığında OPAB, OAB, OPAB/OAB oranı, PVR, PVR/SVR oranı açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tesbit edilmedi ($p<0.05$, Tablo 15).

Tablo 15. Evre 2 ve 3 gruplarının anjiyografik özellikleri

Değişkenler	Gruplar		P
	Evre 2 (n:9)	Evre 3 (n:10)	
OPAB (mmHg)	78,44 ±9,27	72,65 ±18,39	0,407
OAB (mmHg)	81,0 ±6,48	71,9 ±14,66	0,105
OPAB/OAB	0,96 ±0,07	1,0 ±0,11	0,086
PVR (Wu/m ²)	13,77 ±5,62	12,78 ±10,62	0,807
PVR/SVR	0,59 ±0,21	0,71 ±0,48	0,496

Değerler ±SS olarak ifade edildi.

4.7. PVR'YE GÖRE HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

4.7.1. PVR'ye Göre Hasta Gruplarının Tanı Süreleri

Tablo 16. PVR'ye göre hastaların tanı süreleri

Değişkenler	Gruplar		P
	PVR<10 (n:7)	PVR>10 (n:11)	
Tanı süresi (ay)	54 (31-122)	54 (31-111)	0,821

Değerler ortanca (25-75 persentil) olarak ifade edildi.

Her iki grupta tanı süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmedi (Tablo 16).

4.7.2. PVR'ye göre hasta gruplarının 6DYT'leri

Her iki grup arasında 6DYT açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tesbit edilmedi (Tablo 17).

Tablo 17. PVR'ye göre hastaların 6DYT'leri

Değişkenler	Gruplar		P
	PVR<10 (n:6)	PVR>10 (n:10)	
6DYT (m)	362,2 ±69,8	354,8 ±104,71	0,909

Değerler ±SS olarak ifade edildi.

4.7.3. PVR'ye göre hasta gruplarının oksijen saturasyonları

PVR'si 10 Wu/m²'nin altında ve üstünde olan 2 hasta grubu arasında oksijen saturasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi (Tablo 18).

Tablo 18. PVR'ye göre hasta gruplarının oksijen saturasyonları

Değişkenler	Gruplar		P
	PVR<10 (n:7)	PVR>10 (n:11)	
Oksijen saturasyonu (%)	91,28 ±4,53	86,45 ±5,29	0,064

Değerler ±SS olarak ifade edildi.

4.7.4. PVR'ye Göre Hasta Grubunun biyokimyasal özellikleri

Hastalar PVR'ye göre gruplandırıldığında PVR'si 10 Wu/m²'nin altında ve üstünde olan 2 hasta grubu arasında biyokimyasal veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tesbit edilmedi (Tablo 19).

Tablo 19. PVR'ye göre hasta gruplarının biyokimyasal özellikleri

Değişkenler	Gruplar		P
	PVR<10 (n:7)	PVR>10 (n:11)	
Hemoglobin (g/dl)	13,78 ±1,29	15,85 ±3,07	0,511
Kan üre azotu (mg/dl)	14,71 ±3,03	11,63 ±3,04	0,053
Kreatinin (mg/dl)	0,54 ±0,07	0,59 ±0,16	0,418
AST (U/L)	28,42 ±4,85	26,45 ±10,3	0,594
ALT (U/L)	18,0 ±9,86	17,9 ±9,22	0,984
Ürik asit (mg/dl)	5,27 ±2,41	5,12 ±0,98	0,861
Sistatin C (mg/L)	0,98 ±0,18	0,94 ±0,17	0,675
logN-Terminal pro BNP (fmol/ml)	2,53 ±0,81	2,21 ±0,71	0,399
Gelsolin (ng/ml)	160,27 (53,04-359,53)	52,9 (38,16-489,0)	0,296
Norepinefrin (pg/ml)	16,18 ±12,33	14,27 ±13,93	0,772

Değerler ±SS veya ortanca (25-75 persentil) olarak ifade edildi.

4.7.5. PVR'ye Göre Hasta Gruplarının Ekokardiyografik Özellikleri

PVR'si <10 Wu/m² olan hasta grubunun pulmoner arter çapı Z skoru PVR'si >10 Wu/m² olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p<0.05$, Tablo 20)

Tablo 20. PVR'ye göre hasta gruplarının ekokardiyografik özellikleri

Değişkenler	Gruplar		P
	PVR<10 (n:7)	PVR>10 (n:11)	
Pulmoner arter çapı Z skoru	3,48 ±1,97	1,86 ±1,14	0,041
Pulmoner arter duvar kalınlığı (mm)	5,16 ±1,64	4,89 ±1,38	0,352
Sağ atriyum uzun aksı (mm)	34,23 ±9,26	39,02 ±6,47	0,994
Tei indeksi	1,19 ±0,48	0,86 ±0,36	0,132
Vena kava inferior çapı (mm)	21,9 ±10,33	27,97 ±22,86	0,724

Değerler ±SS olarak ifade edildi.

Her iki grup arasında pulmoner arter duvar kalınlığı, sağ atriyum çapı, Tei indeksi ve vena kava inferior çapı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tesbit edilmedi (Tablo 20).

4.7.6. PVR'ye Göre Hasta Gruplarının Anjiyografik Özellikleri

Her iki grup arasında anjiyografik veriler olarak OPAB, OAB VE OPAB/OAB açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tesbit edilmedi (Tablo 21).

Tablo 21. PVR'ye göre hastaların anjiyografik özellikleri

Değişkenler	Gruplar		P
	PVR<10 (n:7)	PVR>10 (n:11)	
OPAB (mmHg)	69,71 ±19,39	79,5 ±10,92	0,187
OAB (mmHg)	71,0 ±14,83	80,27 ±9,5	0,123
OPAB/OAB	0,97 ±0,14	0,99 ±0,07	0,695

Değerler ±SS olarak ifade edildi.

4.8. HASTA GRUBUNDA BAZI PARAMETRELERİN BİRBİRLERİYLE İLİŞKİLERİ

4.8.1. NT-proBNP İle Diğer Biyokimyasal Paramaterlerin İlişkisi

Hasta grubunda, NT-proBNP'nin norepinefrin ve sistatin C ile arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif ilişki saptanırken, gelsolin ve ürik asit ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo 22)

Tablo 22. NT-proBNP ile bazı biyokimyasal Paramaterlerin İlişkisi

Değişkenler	N-Terminal pro BNP düzeyi	
	r	p
Norepinefrin (pg/ml)	0,528	0,001
Gelsolin (ng/ml)	-0,182	0,455
Ürik asit (mg/dl)	0,028	0,859
Sistatin C (mg/L)	0,301	0,05

4.8.2. NT-proBNP ile Ekokardiyografik Verilerin İlişkisi

Hasta grubunda, NT-proBNP ile Tei indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif ilişki tesbit edildi ($p<0,01$, Tablo 23).

Ancak pulmoner arter çapı Z skoru, pulmoner arter duvar kalınlığı, sağ atriyum uzun aksı ve vena kava inferior çapı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tesbit edilmedi (Tablo 24).

Tablo 23. NT-proBNP ile ekokardiyografik Verilerin İlişkisi

Değişkenler	N-terminal pro BNP	
	r	p
Pulmoner arter çapı Z skoru	0,254	0,309
Pulmoner arter duvar kalınlığı (mm)	-0,117	0,655
Sağ atriyum uzun aksı (mm)	-0,207	0,425
Tei indeksi	0,716	0,001
Vena kava inferior çapı (mm)	-0,143	0,572

4.8.3. NT-proBNP ile Bazı Anjiyografik Verilerin İlişkisi

Hasta grubunda, NT-proBNP ile ana pulmoner arter basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tesbit edilmezken OAB ile arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişki tesbit edildi ($p<0,05$ Tablo24).

Tablo 24. NT-pro BNP ile bazı anjiyografik verilerin ilişkisi

Değişkenler	N-terminal pro BNP	
	r	P
OPAB (mmHg)	-0,317	0,186
OAB (mmHg)	-0,537	0,018
OPAB/OAB	0,252	0,298

4.8.4. NT-proBNP İle 6DYT'nin İlişkisi

Hasta grubunda, NT-proBNP ile 6DYT arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 25).

Tablo 25. NT-pro BNP ile 6DYT'nin ilişkisi

Değişkenler	N-terminal pro BNP	
	r	P
6DYT (m)	0,371	0,157

4.8.5. Ürik Asit İle Bazı Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisi

Hasta grubunda, ürik asit ile norepinefrin, gelsolin ve sistatin C arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tesbit edilmedi (Tablo 26).

Tablo 26. Ürik asit ile bazı biyokimyasal parametrelerin ilişkisi

Değişkenler	Ürik asit	
	r	P
Norepinefrin (pg/ml)	-0,126	0,607
Gelsolin (ng/ml)	0,223	0,151
Sistatin C (mg/L)	0,21	0,388

4.8.6. Ürik Asit İle Hemoglobin ve Oksijen Saturasyonunun İlişkisi

Hasta grubunda ürik asit ile oksijen saturasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişki tesbit edilirken, hemoglobin ile arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi ($p < 0,01$ Tablo 27).

Tablo 27. Ürik asit ile hemoglobin ve oksijen saturasyonunun ilişkisi

Değişkenler	Ürik asit	
	r	P
Hemoglobin (g/dl)	-0,348	0,144
Oksijen saturasyonu (%)	-0,619	0,005

4.8.7. Ürik Asit İle Ekokardiyografik Parametrelerin İlişkisi

Hasta grubunda ürik asit ile pulmoner arter çapı Z skoru, pulmoner arter duvar kalınlığı, sağ atriyum uzun aksı, Tei indeksi ve vena kava inferior çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 28).

Tablo 28. Ürik asit ile ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi

Değişkenler	Ürik asit	
	r	P
Pulmoner arter çapı Z skoru	-0,24	0,338
Pulmoner arter duvar kalınlığı (mm)	-0,9	0,472
Sağ atriyum uzun aksı (mm)	0,174	0,504
Tei indeksi	-0,389	0,11
Vena kava inferior çapı (mm)	-0,176	0,486

4.8.8. Ürik Asit İle Bazı Anjiyografik Verilerin İlişkisi

Hasta grubunda ürik asit ile OPAB, OAB ve OPAB/OAB oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 29).

Tablo 29. Ürik asit ile bazı anjiyografik verilerin ilişkisi

Değişkenler	Ürik asit	
	r	P
OPAB (mmHg)	0,285	0,283
OAB (mmHg)	0,408	0,083
OPAB/OAB	-0,24	0,322

4.8.9. Ürik Asit İle 6DYT'nin İlişkisi

Hasta grubunda ürik asit ile 6DYT arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 30).

Tablo 30. Ürik asit ile 6DYT'nin ilişkisi

Değişkenler	Ürik asit	
	r	P
6DYT (m)	0,307	0,247

4.8.10. Gelsolin İle Diğer Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisi

Hasta grubunda gelsolin ile norepinefrin ve sistatin C arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 31).

Tablo 31. Gelsolin ile bazı biyokimyasal parametrelerin ilişkisi

Değişkenler	Gelsolin	
	r	P
Norepinefrin (pg/ml)	0,094	0,702
Sistatin C (mg/L)	-0,044	0,782

4.8.11. Gelsolin İle Bazı Ekokardiyografik Parametrelerin İlişkisi

Hasta grubunda gelsolin ile pulmoner arter çapı Z skoru, pulmoner arter duvar kalınlığı, sağ atriyum uzun aksı ve vena kava inferior çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmezken, Tei indeksi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişki tesbit edildi ($p<0.05$ Tablo 32).

Tablo 32. Gelsolin ile bazı ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi

Değişkenler	Gelsolin	
	r	p
Pulmoner arter çapı Z skoru	-0,9	0,722
Pulmoner arter duvar kalınlığı (mm)	0,135	0,605
Sağ atriyum uzun aksı (mm)	0,065	0,804
Tei indeksi	-0,33	0,05
Vena kava inferior çapı (mm)	-0,067	0,791

4.8.12. Gelsolin İle Bazı Anjiyografik Parametrelerin İlişkisi

Hasta grubunda gelsolin ile OPAB, OAB ve OPAB/OAB oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 33).

Tablo 33. Gelsolin ile bazı anjiyografik parametrelerin ilişkisi

Değişkenler	Gelsolin	
	r	P
OPAB (mmHg)	0,34	0,154
OAB (mmHg)	0,379	0,11
OPAB/OAB	-0,206	0,398

4.8.13. Gelsolin ile 6DYT'nin İlişkisi

Hasta grubunda gelsolin ile 6DYT arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif ilişki tesbit edildi ($p<0.05$ Tablo 34).

Tablo 34. Gelsolin ile 6DYT'nin ilişkisi

Değişkenler	Gelsolin	
	r	P
6DYT (m)	0,718	0,002

4.8.14. Norepinefrin İle Sistatin C'nin İlişkisi

Hasta grubunda norepinefrin ile sistatin C arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 35).

Tablo 35. Norepinefrin ile sistatin C'nin ilişkisi

Değişkenler	Norepinefrin	
	r	P
Sistatin C (mg/L)	0,011	0,965

4.8.15. Norepinefrin İle Ekokardiyografik Parametrelerin İlişkisi

Hasta grubunda norepinefrin ile pulmoner arter çapı Z skoru, pulmoner arter duvar kalınlığı, sağ atriyum uzun aksı, Tei indeksi ve vena kava inferior çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 36).

Tablo 36. Norepinefrin ile ekokardiyografik verilerin ilişkisi

Değişkenler	Norepinefrin	
	r	P
Pulmoner arter çapı Z skoru	0,417	0,086
Pulmoner arter duvar kalınlığı (mm)	0,365	0,15
Sağ atriyum çapı (mm)	0,047	0,859
Tei indeksi	0,026	0,918
Vena kava inferior çapı (mm)	-0,064	0,799

4.8.16. Norepinefrin İle Anjiyografik Verilerin İlişkisi

Hasta grubunda norepinefrin ile OPAB, OAB ve OPAB/OAB oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 37).

Tablo 37. Norepinefrin ile anjiyografik verilerin ilişkisi

Değişkenler	Norepinefrin	
	r	P
OPAB (mmHg)	0,286	0,235
OAB (mmHg)	0,089	0,716
OPAB/OAB	0,341	0,153

4.8.17. Norepinefrin ile 6DYT'nin İlişkisi

Hasta grubunda norepinefrin ile 6DYT arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki saptanmadı (Tablo 38).

Tablo 38. Norepinefrin ile 6DYT'nin ilişkisi

Değişkenler	Norepinefrin	
	r	P
6DYT (m)	0,088	0,746

4.8.18. Sistatin C İle Bazı Ekokardiyografik Parametrelerin İlişkisi

Hasta grubunda sistatin C ile pulmoner arter çapı Z skoru, pulmoner arter duvar kalınlığı, sağ atriyum çapı, Tei indeksi ve vena kava inferior çapı arasında istatistiksel olarak derecede anlamlı ilişki tesbit edilmedi (Tablo 39).

Tablo 39. Sistatin C ile bazı ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi

Değişkenler	Sistatin C	
	r	P
Pulmoner arter çapı Z skoru	-0,28	0,261
Pulmoner arter duvar kalınlığı (mm)	-0,479	0,052
Sağ atriyum uzun aksı (mm)	0,072	0,785
Tei indeksi	0,186	0,461
Vena kava inferior çapı (mm)	0,08	0,752

4.8.19. Sistatin C İle Bazı Anjiyografik Parametrelerin İlişkisi

Hasta grubunda sistatin C ile OPAB, OAB ve APAB/OAB oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 40).

Tablo 40. Sistatin C ile bazı anjiyografik verilerin ilişkisi

Değişkenler	Sistatin C	
	r	P
OPAB (mmHg)	0,054	0,826
OAB (mmHg)	-0,069	0,779
OPAB/OAB	0,098	0,689

4.8.20. Sistatin C ile 6DYT'nin İlişkisi

Hasta grubunda sistatin C ile 6DYT arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 41).

Tablo 41. Sistatin C ile 6DYT'nin ilişkisi

Değişkenler	Sistatin C	
	r	P
6DYT (m)	0,088	0,746

4.8.21. Tei indeksi İle 6DYT'nin İlişkisi

Hasta grubunda Tei indeksi ile 6DYT arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 42).

Tablo 42. Tei indeksi ile 6DYT'nin ilişkisi

Değişkenler	Tei indeksi	
	r	P
6DYT (m)	-0,479	0,071

4.8.22. 6DYT'nin Hemoglobin ve Oksijen Saturasyonunun İlişkisi

Hasta grubunda 6DYT ile hemoglobin ve oksijen saturasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 43).

Tablo 43. 6DYT'nin hemoglobin ve oksijen saturasyonunun ilişkisi

Değişkenler	6DYT	
	r	P
Hemoglobin (g/dl)	0,217	0,419
Oksijen saturasyonu (%)	-0,279	0,296

4.8.23. Hasta Grubunda Tanı Süresinin Hemoglobin ve Oksijen Saturasyonunun İlişkisi

Hasta grubunda tanı süresi ile hemoglobin ve oksijen saturasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 44).

Tablo 44. Hasta grubunda tanı süresinin hemoglobin ve oksijen saturasyonunun ilişkisi

Değişkenler	Tanı süresi	
	r	P
Hemoglobin (g/dl)	0,305	0,204
Oksijen saturasyonu (%)	-0,27	0,263

4.8.25. Hasta Grubunda Tanı Süresinin Bazı Ekokardiyografik Parametrelerle İlişkisi

Hasta grubunda tanı süresi ile pulmoner arter duvar kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif ilişki saptanırken; pulmoner arter çapı Z skoru, sağ atriyum çapı, Tei indeksi ve vena kava inferior çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi. ($p < 0.05$ Tablo 45).

Tablo 45. Hasta grubunda tanı süresinin bazı ekokardiyografik parametrelerle ilişkisi

Değişkenler	Tanı süresi	
	r	p
Pulmoner arter çapı Z skoru	0,268	0,283
Pulmoner arter duvar kalınlığı (mm)	0,502	0,4
Sağ atriyum uzun aksı (mm)	0,315	0,218
Tei indeksi	-0,377	0,123
Vena kava inferior çapı (mm)	0,185	0,462

4.8.24. Hasta Grubunda Tanı Süresinin Bazı Anjiyografik Parametrelerle İlişkisi

Hasta grubunda tanı süresi ile OPAB, OAB VE APAB/OAB oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tesbit edilmedi (Tablo 46).

Tablo 46. Hasta grubunda tanı süresinin bazı anjiyografik parametrelerle ilişkisi

Değişkenler	Tanı süresi	
	r	p
OPAB (mmHg)	0,127	0,604
OAB (mmHg)	0,438	0,061
OPAB/OAB	-0,241	0,321

4.8.27. Hasta Grubunda Hemoglobin İle Oksijen Saturasyonunun İlişkisi

Hasta grubunda hemoglobin ile oksijen saturasyonu arasında negatif ilişki tesbit edildi ($p<0.05$ Tablo 47).

Tablo 47. Hasta grubunda hemoglobin ile oksijen saturasyonunun ilişkisi

Değişkenler	Hemoglobin	
	r	p
Oksijen saturasyonu	-0,538	0,011

5. TARTIŞMA

Doğuştan kalp hastalığı olan çocuklar eğer tedavi edilmezlerse, zaman içinde sol-sağ şanta bağlı PAH gelişir. Eğer pulmoner damar direnci, sistemik direncin de üzerine çıkarsa, sol-sağ şant tersine döner ve ES gelişir. ES, DKH ile birlikte görülen PAH'nun en ileri formudur (50).

5.1. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması ve erkek kız oranı birbirine benzer özelliklere sahipti. Kız hastaların erkek hastalardan sayıca fazla olmasının nedeni bilinmemektedir. Ancak Türkiye'de yapılan benzer çalışmalarda da kız hastaların sayıca üstünlüğü bildirilmiştir (129,130).

Hastaların ES tanısı almalarından çalışmaya dahil edilmelerine kadar geçen süre ortalama 70 aydı (5 yıl, 10 ay). Tanı süresi, beklenenin aksine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da evre 3 hastalarda daha kısaydı ($p=0,205$). Bu durum bu hastaların, daha ileri yaşta tanı almış olması ve aldıkları tedavi sürelerinin de kısa olmasından kaynaklanmış olabilir. Hastalar PVR <10 ve >10 değerlerine göre ikiye ayrıldığında ortalama tanı süresi >10 olan hastalarda daha uzun olarak belirlendi ancak yine istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.821$). Yeni tanı almış hastalarla, uzun süredir takip edilen hastaların fonksiyonel ve hemodinamik parametrelerinin farklı olması altta yatan DKH'na, ne kadar süredir tedavi aldığına veya Down sendrom ile birlikteliğine göre değişebilir (131-133). Çünkü Down sendromlu çocuklarda üst solunum yolu tıkanıklığı, gastroözefageal reflü, kas tonusunun az olması nedeniyle PAH ve ES daha

hızlı gelişir ve bu hastalarda prognoz daha kötüdür. Yapılan çalışmalarda Down sendromu ve ES birlikteliğinde tedaviye cevabın daha az olduğu ve bu hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (134-136).

Konjenital kalp hastalıklarında en önemli sorunlardan birisi malnütrisyon ve büyüme geriliğidir. Bu hastalarda malnütrisyon ve gelişme geriliğinin en önemli nedeni yetersiz enerji alımıdır. Ayrıca kullanılan değişik ilaçlar (digital vb.) da beslenmeyi etkilemekte ve iştah azalmasına neden olmaktadır. Malabsorbsiyonlar, steatore, gastrointestinal yolla fazla besin kaybı malnütrisyonu ve uzun sürede büyüme geriliğine neden olmaktadır. 1961'de Davidson DKH'da protein kaybettiren enteropatiji bildirmiş ve bunun oluş mekanizmasını lenf sistemindeki artmış basınç ile açıklamıştır (137). Bu çocuklarda malnütrisyon ve büyüme geriliğinin diğer bir nedeni ise artmış sempatik sistem aktivasyonu ile enerji tüketiminin artmasıdır (138). Mevcut çalışmada, sadece boy uzunluğu istatistiksel olarak anlamlı derecede hasta grubunda düşük tesbit edilirken, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi. Ancak literatür ile uyumlu olarak hastaların boy uzunluğu kendi yaş grubu ortalamasına göre değerlendirildiğinde 11 hastanın 2 standart sapmanın altında olduğu görüldü (139). Boya göre vücut ağırlıkları değerlendirildiğinde ise 4 hastanın Wellcome sınıflmasına göre hafif, 1. derece malnütre olduğu, 1 hastanın ise orta, 2. derece malnütre olduğu görüldü. Bu nedenle ES ve DKH ile takip edilen hastalar malnütrisyon ve büyüme geriliği açısından sıkı takip edilmeli, besin takviyesinde bulunulmalı en önemlisi ise erken tanı ile anjiyografik veya açık cerrahi ile zamanında tam düzeltme operasyonu yapılmalıdır (140).

Pulmoner dolaşım, sağ ventrikül ard yükü ve sol ventrikül ön yükünün en önemli belirleyicisidir. Sağ ventrikül, elastikiyeti sayesinde pulmoner arter basıncını düzenlerken, pulmoner dolaşımın geniş volüm kapasitesi sayesinde sol ventrikülün aşırı ön yükü önlenir. Ancak PH geliştiğinde sağ ventrikülün ard yükünün ve sol ventrikülün ön yükünün var olan kalp anomalisine ilaveten daha da artması global miyokart fonksiyonunda bozulmayla sonuçlanmaktadır. Bu şekilde PAH'lı hastalarda düşük sistemik kan basıncı beklenmektedir (141). Yapılan mevcut çalışmada da literatür ile uyumlu olarak sistolik kan basıncı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tesbit edildi. OKB ve diastolik kan basıncı açısından

anlamli fark olmaması ise ölçümün 24 saat montitörizasyon ile değil sadece 3 ayrı ölçüm ile yapılmasına ve hasta sayısının az olmasına bağılı olabilir.

Eisenmenger sendromunda şantın sağdan sola olması nedeniyle oksijen içeriğı düşük kan akciğerlere uğramadan sistemik dolaşıma karışmakta ve doku hipoksisine neden olmaktadır. Doku hipoksisi ise eritpoetin sentezini arttırarak polisitemi ile sonuçlanmaktadır. Başlangıçta kompanzatuvar olan bu mekanizma ilerleyen dönemde hiperviskoziteye yol açmaktadır. Hematokrit düzeyleri %55-65 arasındayken dokulara oksijen sunumunda artış görülürken, bu oran % 70'i geçtiğinde tam tersi olarak oksijen sunumunda azalma görülmektedir. Yapılan çalışmalarda ES gelişmiş hastalarda oksijen saturasyonun düşüşü ile korele olarak hemoglobin miktarında artma olduğu tesbit edilmiştir (142-144). Yapılan bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak hemoglobin seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tesbit edildi ve hemoglobin ile oksijen saturasyonu arasında negatif ilişki tesbit edildi. Ancak mevcut çalışmada hasta sayısının az olması nedeniyle hastalar siyanotik-siyanotik olmayan DKH'ları şeklinde ayrı ayrı değerlendirilemedi. Bu nedenle bu konuda daha geniş örneklem sayısı ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hasta grupları DSÖ fonksiyonel evrelemesine ve PVR'ye göre gruplandırıldığında ise her iki grup arasında hemoglobin konsantrasyonu ve oksijen saturasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmezken ayrıca 6DYT ile hemoglobin ve oksijen saturasyonu açısından da aralarında anlamlı ilişki tesbit edilmedi. Fonksiyonel evreleme, PVR ile hemoglobin ve oksijen saturasyonu arasında anlamlı ilişkinin olmaması örneklem azlığına bağlanabilir, ancak literatürdeki çalışmalarda ES gelişen hastalarda oksijen saturasyonu düşüklüğü ile korele bir şekilde 6DYT'de düşüklük tesbit edilmiştir (145). Literatür ile uyumsuzluğun bir diğer nedeni ise hastaların çocukluk yaş grubunda olması ve bazı hastaların ise Down sendromu nedeniyle mental retarde olması sonucu 6DYT'ne tam olarak uyum gösterememiş olması olabilir.

5.2. 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ

Pulmoner arter hipertansiyonunun ilerleyen safhalarında pulmoner arter basıncındaki artışa pulmoner vasküler direncin eşlik etmesi ile birlikte egzersize bağılı semptomlar ortaya çıkar. Bu safhada kalp debisinde ilerleyici bir düşüş başlar ve istirahatte dahi semptomlar görülür. Egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi için kullanılan 6DYT,

PAH ile ilgili bütün klinik çalışmaların ortak sonlanım noktalarındandır. Naeije ve arkadaşları tarafından 6DYT'nin submaksimal egzersiz performansını göstermede etkin, güvenilir ve kullanışlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir (146,147). Ayrıca yapılan çalışmalarda 6DYT'nin morbidite ve mortaliteyi tahmin etmede anlamlı bir değere sahip olduğu tesbit edilmiştir (148,149). 6DYT'nin kullanıldığı başka bir nokta ise tedaviye cevabın belirlenmesidir (150).

Bu çalışmada hasta grubundan 16 hastaya 6DYT yapılabilirdi, 3 hastaya Down sendromu, mental retardasyon veya yaştan küçüklüğü nedeniyle kooperasyon sağlanamadığı için bu test uygulanamadı.

Hastalar DSÖ fonksiyonel sınıflamasına göre gruplandırıldığında her iki grup arasında 6DYT açısından fark tesbit edilmedi. Hasta sayısının az olması ve hastaların çocuk yaş grubunda olması bu durumun açıklaması olabilir. Ayrıca kullanılan fonksiyonel sınıflama çocuklar için değil erişkinler için oluşturulmuştur. Bu nedenle DSÖ fonksiyonel sınıflaması çocuk yaş grubundaki hastaların fonksiyonel durumun tam olarak yansıtmıyor olabilir.

Bu çalışmada prognostik önemi diğer çalışmalarda kanıtlanmış olan pro BNP, Tei indeksi gibi parametrelerle 6DYT arasında herhangi bir ilişki tesbit edilememiştir (6,7,82,151). Van Albada ve arkadaşlarının pediatrik PAH hastalarında yaptığı çalışmada NT- proBNP ve norepinefrinin 6DYT ile korele olduğunu tesbit ederken ürik asidin mortalite ile ilişkili olduğu ancak 6DYT ile ilişkili olmadığı tesbit edildi. Benzer şekilde mevcut çalışmada da ürik asit ile ilişki tesbit edilmedi ancak Van Albada ve arkadaşlarının çalışmasındaki NT-proBNP, norepinefrin ve 6DYT arasındaki ilişki de tesbit edilmedi (10). Mevcut çalışmada 6DYT ile gelsolin arasında negatif ilişki tesbit edilmiştir. Literatürde 6DYT veya başka bir fonksiyonel kapasite testi ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Ancak gelsolinin kardiyak miyosit ve endotel hücrelerinde bulunması ve ekstrasellüler sıvıya salgılanması sağ kalp veya bazen global olarak kalp fonksiyonun bozulduğu, pulmoner arterlerde obstrüktif vaskülopatinin geliştiği ES sendromunun takibinde prognoz veya fonksiyonel kapasitenin bir belirteci olabilir (30,141).

6DYT'nin aynı zamanda sistatin C ile de bir ilişkisi tesbit edilememiştir. Sistatin C'nin serum konsantrasyonunun yaş, cinsiyet, kas kütlesi, vücut yağ içeriği, hiperbilirubinemi, hemoliz, diyet ve vücut kompozisyonundan etkilenmemesi ve vücutta tüm hücrelerde

sabit hızda üretilmesi akla pediatrik ES hastalarında bir belirteç olarak kullanılabileceğini akla getirmiştir. Aynı zamanda sistatin C'nin PAH hastalarında kreatinden bağımsız olarak mortaliteyi tahmin etmede anlamı yere sahip olması ve yapılan ayrı bir çalışmada ise sol ventrikül hipertrofisi geliştirilmiş ratlarda sistatin C mRNA'sını artmış olarak tesbit edilmesi bu hipotezi desteklemektedir (104,152). Ancak bu çalışmada herhangi bir ilişkinin tesbit edilememesi örneklem azlığına bağlanabilir. Bu çalışmada gelsolin dışındaki biyokimyasal belirteçlerle herhangi bir korelasyonun tesbit edilememesinin bir nedeni ise hasta popülasyonunun çocuk yaş grubu olması olabilir. Çünkü 6DYT yaş, cinsiyet, boy, ağırlık ve iskelet sistemi koordinasyonundan etkilenebilmektedir. Ayrıca yapılan bir çalışmada tedaviye başlamadan önce rehabilitasyon ve motivasyon ile 6DYT'nde artış kaydedilebileceği bildirilmiştir (153). Bu nedenle 6DYT'nin çocuk yaş grubunda güvenilirliği tartışmalıdır (153).

5.3. NT- proBNP

NT-proBNP'nin kalp kasının gerilime uğradığı hastalıklarda artış gösterdiği artık net olarak bilinmektedir. Ancak PAH'da pulmoner arter basıncı sağ ventrikülde gerilime neden olmadıkça pro-BNP'de artış olmaz. Literatürde erken evre PAH hastalarında tanısız değerinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (93). Ancak doğumsal kalp hastalıklarını takiben gelişen ve takibinde her iki ventrikülde yetmezlik gelişen ES'nun tanı, evreleme, takip ve moratlite tahmininde pro-BNP'nin anlamı bir yeri vardır (10,82,94,146). Bu çalışmada da literatür ile uyumlu şekilde NT-proBNP istatistiksel olarak anlamlı derecede hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek tesbit edildi. Aynı zamanda DSÖ fonksiyonel sınıflama evre 3 olan hasta grubunda evre 2'de olanlara göre de NT-proBNP yüksekliği tesbit edildi. Bu bulgu Van Albada ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur. Yani pro BNP miyokard performansını yansıtan ve bu nedenle hastaların fonksiyonel durumunu gösteren değerli bir belirteçtir. 6DYT ile anlamlı ilişkisinin tesbit edilememesi ise hasta grubunun çocuk yaş grubunda olması olabilir. Çünkü erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda 6DYT ile NT-proBNP arasındaki ilişki bir çok kez gösterilmiştir (10,146,154). Ancak hastalar PVR'ye göre değerlendirildiğinde ise her iki grup arasında fark tesbit edilmemiştir. Daha öncesinde de bahsedildiği gibi NT-proBNP'nin ventrikül miyokardının gerilmesi ile birlikte salınması ve pulmoner arter seviyesindeki değişikliklerden etkilenmemesi bu durumun açıklaması olabilir. Takatsuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde

PVR ile NT-proBNP arasında ilişki tesbit edilmemiş ve bu durum NT-proBNP'nin kısa yarı ömrüne bağlanmıştır (154). Benzer şekilde literatürdeki başka çalışmalarda da NT-proBNP ile hemodinamik parametreler arası ilişki tesbit edilemediği bildirilmektedir. (10,82). Mevcut çalışmada da literatür ile uyumlu olarak NT-proBNP ile hemodinamik parametreler (PVR, OPA, OPA/OAB) arasında herhangi bir ilişki tesbit edilmedi. Bu durumun nedeni numunelerin çoğu zaman hemodinamik çalışma ile aynı anda elde edilememesi veya hemodinamik bulguların hastaların fonksiyonel durumunu yansıtmaması olabilir.

NT-proBNP'nin miyokard gerilimi ve kalp yetmezliği ile birlikte serum seviyesinin yükselmesi akla miyokard fonksiyonlarını gösteren ekokardiyografik parametrelerle ilişkisi olabileceğini akla getirmektedir. Tei indeksi ön-ardıyük, kalp hızı ve kan basıncı gibi değişkenlerden bağımsız olarak miyokard performansı hakkında güvenilir bilgi verir (113,114). Literatürde yapılan çalışmalarda Tei indeksinin PAH'ta prognostik değeri olduğu ve >0.98 'in üzerinde olması durumunda mortalite ihtimalinin arttığı bildirilmiştir (6,155,156). Mevcut çalışmada da literatür ile uyumlu olarak hasta grubunda NT-proBNP ile ekokardiyografik parametrelerden Tei indeksi arasında pozitif bir korelasyon tesbit edilmiştir. Ancak pulmoner arter çapı Z skoru, pulmoner arter duvar kalınlığı, sağ atriyum uzun aksı ve VKİ çapı ile arasında ise ilişki tesbit edilmemiştir. Bu durum altta yatan kalp hastalığının farklılığına, hastaların çocuk yaş grubunda olması ve bu parametrelerin yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve boy gibi parametrelerden etkilenmesine bağlı olabilir.

Pulmoner arter hipertansiyonunda nörohumoral sistemin aktive olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. İlâveten DKH'na sekonder gelişen ES'da ve diğer kalp hastalıklarında nörohumoral sistem aktive olmakta ve bunun sonucu olarak NT-proBNP ve norepinefrin yükselmektedir (15,19,92,157). Mevcut çalışmada da NT-proBNP ile bir nörohumoral marker olan norepinefrin arasında pozitif bir ilişki tesbit edildi. Norepinefrin; NT-proBNP gibi hastalığın takibinde anlamlı bir değeri olabilir.

Sistatin C bir serin proteaz inhibitörüdür ve serum düzeyi yaş, cinsiyet ve kas kütlesi gibi etmenlerden etkilenmez (15). GFH'yi göstermede kreatininden daha iyi bir parametredir (158). ES da hipoksi, altta yatan DKH'na bağlı yetersiz perfüzyon ve artmış venöz basınç nedeniyle son organ hasarı sonucu sistatin C'nin artması

beklenmektedir. Kaiser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda PAH gelişen hastalarda sistatin C'nin prognozu belirlemede değerli bir belirteç olduğunu bildirmişler ve bunu PAH'ta gelişen azalmış kardiyak outputa ve perfüzyon basıncına bağlamışlardır (104). Mevcut çalışmada literatür ile uyumlu olarak hem hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek sistatin C düzeyi hem de NT-proBNP ile arasında pozitif korelasyon tesbit edilmiştir. Sistatin C de NT-proBNP gibi hastalığın takibinde anlamlı değeri olabilir.

Bu çalışmada ürik asit ile NT-proBNP arasında herhangi bir ilişki tesbit edilememesinin nedeni ürik asidin sadece nörohumoral aksın aktivasyonu sonucu değil ayrıca hipoksiye bağlı polisitemi sonucu da artması olabilir (98,99). Çünkü hasta grubunda hemoglobin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tesbit edilmiştir.

5.4. ÜRİK ASİT

Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit, kalp yetmezliği, siyanotik konjenital kalp hastalığı ve ES gibi hipoksik durumlarda artmaktadır (159,160,161). Yapılan çalışmalarda PAH ve ES'da ürik asidin prognostik değeri olduğu belirtilmiştir (10,92).

Van Albada ve arkadaşlarının pediatrik PAH hastalarında yaptığı çalışmada ürik asidin OPAB, PVR ve kardiyak indeks gibi hemodinamik parametrelerle ilişkili olduğunu ancak 6DYT ve NYHA fonksiyonel sınıflaması gibi fonksiyonel kapasite belirteçleri ile ilişkisiz olduğunu belirtmişlerdir (10). Nagaya ve arkadaşları ise kardiyak indeks ile arasında ilişki olduğunu tesbit etmişlerdir (92). Mevcut çalışmada ürik asit hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak hasta grubu DSÖ fonksiyonel evrelemesine göre gruplandırıldığında evre 2'deki hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ürik asit seviyesine sahip olduğu tesbit edildi. Bu durumun muhtemel nedeni hasta sayısının az olması ve DSÖ fonksiyonel sınıfı evre 2 olan hastaların daha yüksek hemoglobin seviyesine sahip olması olabilir. Ancak literatür ile uyumlu olarak diğer bir fonksiyonel kapasite belirteci olan 6DYT ile de ilişki tesbit edilememiştir. 6DYT'nin çocukluk yaş grubunda güvenilirliği azdır (117,162).

Tei indeksi miyokard performansı hakkında bilgi vermekte PAH'nun takibinde prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır (156). Ancak mevcut çalışmada Tei indeksinin hasta grubunda yüksek olmasına rağmen ürik asit ile Tei indeksi arasında

ilişki tesbit edilememiştir. Bu durumun nedeni ürik asit seviyesinin sadece kalp yetmezliğinden değil aynı zamanda PAH'taki endotel disfonksiyonun da göstergesi olması olabilir. Çünkü ksantin oksidaz/dehidrogenaz kapiller endotelde bol miktarda bulunur ve büyük damarlarda yoktur. Bu nedenle ksantin oksidaz/dehidrogenaz kapiller endotel belirteci olarak görülmektedir. Ksantin oksidaz ile üretilen serbest radikal salınımı, lökositlerin adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olur. Ürik asidin diğer ekokardiyografik parametrelerle ilişkisinin tesbit edilememesinin nedeni bu patobiyoloji olabilir (156).

Mevcut çalışmada ürik asidin PVR'si <10'un altında olan grup ile 10'un üzerinde olan grup arasında anlamlı fark görülmedi. Ürik asidin hemodinamik parametrelerle olan ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak yapılan bu çalışmada PVR grupları arasında ürik asit düzeyi açısından fark görülmezken aynı zamanda ürik asidin OPAB, OAB ve bunların birbirlerine oranı ile de ilişkisi tesbit edilmemiştir. Mevcut çalışmada ancak 4 hastanın numuneleri anjiyografi işlemi sırasında elde edildi. Diğer hastaların ise anjiyografi ve numune alınma zamanı farklıdır. Bu zaman farkında hastaların hemodinamik parametreleri alınan tedavi veya hastalığın progresyonu ile birlikte değişmiş olabilir. Diğer bir faktör ise hasta sayısının az olması olabilir (10,92,163).

Mevcut çalışmada ürik asidin sistatin C, norepinefrin ve gelsolin ile ilişkisi saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda PAH'ta takip açısından sistatin C ve norepinefrinin anlamlı değere sahip olmasına rağmen ürik asit ile ilişkisinin saptanamamasının nedeni altta yatan farklı mekanizmalar olabilir. Bu nedenle ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (92,104).

5.5. SİSTATİN C

Günümüzde glomerüler filtrasyon hızını hesaplamada rutin kullanımda yerini almıştır (14,15). Aynı zamanda yapılan çalışmalarda PAH'da tanısal ve prognostik bir belirteç olduğu bildirilmiştir (104,152). Yapılan bir çalışmada prekapiller PAH olan hastaların % 13'ünün son dönem böbrek yetmezliği ile kaybedildiği tesbit edilmiştir. Bu durum hastalardaki artmış sağ atriyal basınç ve azalmış kardiyak outputa bağlanmıştır (16,17). ES'da ortaya çıkan artmış PVR, sağ atriyal basınç ve santral venöz basıncı arttırmakta ve bu durum organların sağlıklı bir şekilde kanlanmasını bozmaktadır. Bu yetersiz perfüzyona ES'na neden olan altta yatan DKH'da azalmış sol ventrikül fonksiyonu ile

katkıda bulunmaktadır. Mevcut çalışmada literatür ile uyumlu olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre sistatin C düzeyi anlamlı dercede yüksek bulunurken hastalar evre 2 ve 3 , PVR'ye göre >10'un üzerinde olup olmamasına göre gruplandırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca NT-proBNP, ürik asit ve norepinefrin gibi literatürde PAH'ın artık kabul edilmiş prognostik belirteçleri ve Tei indeksi, pulmoner arter çapı Z skoru, pulmoner arter duvar kalınlığı, sağ atriyum uzun aksı ve vena kava inferior çapı gibi ekokardiyografik belirteçlerle ilişkisi tesbit edilememiştir. Bu durumun muhtemel nedeni çocuk yaş grubundaki hastaların böbrek yetmezliği gelişecek kadar uzun dönem bu hastalığın perfüzyon bozukluğuna ve mikrovasküler hasarına maruz kalmaması olabilir.

5.6. NOREPİNEFRİN

Norepinefrin çoğunlukla (%80) postsinaptik ganglionlardan strese yanıt olarak sentezlenen bir hormondur. Kalp üzerine olan etkisi kalp tepe atımını ve kardiyak atım hacmini arttırmakken, akciğerler üzerine olan etkisi pulmoner damarlarda vazodilatasyondur. Bu şekilde akciğer kanlanmasını artırır. Konjenital kalp hastalıkları, kalp yetmezliği gibi bir çok kalp ile ilgili durumlarda nörohumoral aks aktive olmakta ve bunun sonucu olarak NT-proBNP, epinefrin ve norepinefrin gibi belirteçlerin kan düzeyi bu hastalıklarda artmaktadır. ES'da altta yatan DKH'a bağlı kalp yetmezliği gelişmekte ve bunun sonucu olarak ise nörohumoral aks aktive olmaktadır (164,165). Aynı zamanda PAH hastalarında yapılan çalışmalarda ise hemodinamik ve fonksiyonel parametrelerle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle hastalığın takibinde verilen tedaviye cevabı değerlendirmede, morbidite ve mortalitenin öngörülmesinde faydalı bir biyobelirteç olabilir (10,18,19). Literatürde Van Albada ve arkadaşlarının çocukluk çağı PAH hastalarında yaptığı çalışmada norepinefrinin morbidite ve mortalite için prediktif değeri olduğu ve aynı zamanda DSÖ fonksiyonel sınıflaması ve 6DYT ile arasında ilişki tesbit edildiği bildirildi. Ancak yine aynı çalışmada norepinefrinin hemodinamik parametrelerle ilişkisinin olmadığı bildirildi (10).

Mevcut çalışmada ise literatür ile uyumsuz olarak, hem hasta kontrol grubu arasında hem de hastaların DSÖ fonksiyonel sınıflaması ve PVR'a göre gruplarında norepinefrin açısından istatistiksel olarak fark tesbit edilmedi. Bu durumun nedeni vakaların çocuk yaş grubu olması nedeniyle kan alınırken korkmaları ve oluşan stresin norepinefrin

düzeyini etkilemesi olabilir. Hasta grubunda 6DYT ile norepinefrin arasında da ilişki tesbit edilemesinin bir diğer nedeni hasta grubundaki çocukların 6DYT'e uyumsuzluğu olabilir.

Mevcut çalışmada literatür ile uyumlu olarak norepinefrinin ile NT-proBNP arasında pozitif ilişkisi tesbit edildi (10,166,167). Bu nedenle norepinefrin ES'nun takibinde NT-proBNP gibi prognoz, mortalite ve morbidite için biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Bu çalışmada ekokardiyografik parametreler ile norepinefrin düzeyi arasında herhangi bir ilişki tesbit edilemedi. Literatürde Tei indeksi, sağ atriyum uzun aksı, pulmoner arter çapı Z skoru ve pulmoner arter duvar kalınlığı ile norepinefrin arasındaki ilişkiyi bildiren herhangi bir çalışma yoktur. Bu durum norepinefrinin plazma düzeyinin stabil olmamasına, ayrıca ekokardiyografik parametrelerin yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığından etkilenmesine bağlanabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.7. GELSOLİN

Kalsiyum ile aktive olan aktin filamentlerinin ayrılmasında ve başlıklanmasında görevli bir proteindir (11,12,168). Gelsolin bir çok hücre tipinde bulunabilen sitoplazmik bir protein olmasına rağmen aynı zamanda plazmaya da salınır (108,169,170). Bu nedenle araştırmacılar tarafından merak konusu olmuştur. Literatürde amiloidoz (171-173), kanser (174-176) ve inflamasyon (177-179) ile ilgili bir çok çalışma vardır. Yapılan çalışmalarda gelsolinin akut inflamasyonda kana salındığı ancak genetik olarak eksikliğinde romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar olayların meydana geldiği tesbit edilmiştir (112,180). Gelsolinin ana kaynağının kas olması ve ES ile yapılan bir çalışmada yüksek sensitif CRP ve interferon gamma gibi inflamatuvar belirteçlerin yüksek bulunması gelsolinin ES'da bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (13,110).

Mevcut çalışmada gelsolin, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu, bu durumun açıklaması ES'nda var olan kronik inflamasyon olabilir. ES'da pulmoner damarlardaki yüksek basınç ve akım vasküler endotelial hasara neden olur ve bu hasar damar düz kaslarında proliferasyon ve inflamasyonun aktive olması ile sonuçlanır (181). Aynı zamanda ES'da akciğerde gelişen mikrotrombüsler de gelsolin seviyesinin düşük çıkmasının nedeni olabilir (182,183). Hastalar evre 2 ve 3 olarak

gruplandırıldığında, gelsolin seviyesi açısından fark tesbit edilmedi. Evre 2 ve 3 hasta gruplarının sadece 9 ve 10 hastadan oluşması nedeniyle fark tesbit edilememiş olabilir. Ancak başka bir fonksiyonel kapasite belirteci olan 6DYT ile kıyaslandığında ise aralarında pozitif ilişki tesbit edilmiştir. Ramakrishnan ve arkadaşlarının ES hastalarında yaptığı çalışmada 6DYT ile inflamatuvar belirteç olan yüksek sensitif CRP ile arasında negatif ilişki tesbit edilmiştir (13). Bu çalışmada ise bir inflamatuvar belirteç olabileceği düşünülen gelsolin ile 6DYT arasında pozitif ilişki tesbit edilmesi, 6DYT'nin inflamatuvar durumlarda azalabileceğini göstermektedir. Belki de bu hastalarda antiinflamatuvar ilaçlar hastaların fonksiyonel durumunu düzeltmek için faydalı olabilir.

Mevcut çalışmada hastaların OPA, OAB, OPA/OAB, PVR, PVR/SVR gibi hemodinamik parametreler ile ilişkisi tesbit edilmemiştir. Bu durumun nedeni hasta sayısının az olması, numune alınması ile anjiyografi yapılma zamanının farklı olması veya gelsolinin hemoliz gibi nedenlerle kan alım tekniğinden etkileniyor olması olabilir.

Tei indeksi, hastalarda miyokard performansının göstermede anlamlı bir belirteçtir (5,113). Daha önce de bahsedildiği gibi yapılan çalışmalarda PAH hastalarında mortaliteyi tahmin etmede anlamlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir (6,7). ES'da miyokard performansında bozulma, pulmoner arter-ven endotelinde hasar ve damar duvarında yeniden şekillenme mevcuttur (3). Mevcut çalışmada gelsolin hasta grubunda daha düşük tesbit edilirken, gelsolin ile Tei indeksi arasında pozitif ilişki tesbit edilmiştir. Bu nedenle gelsolin ES'da miyokard performansını göstermede ve mortalitenin tahmininde anlamlı bir biyokimyasal belirteç olabilir.

Gelsolin ile pulmoner arter çapı Z skoru, pulmoner arter duvar kalınlığı, sağ atriyum uzun aksı, Tei indeksi ve vena kava inferior çapı gibi ekokardiyografik parametrelerle ve diğer biyokimyasal parametrelerle de ilişkisi tesbit edilememiştir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.8. PULMONER ARTER DUVAR KALINLIĞI

Özellikle primer PAH'ta vasküler yeniden şekillenme altta yatan fizyopatolojide önemli bir noktadır (3). Pulmoner vasküler yeniden şekillenmenin en önemli özelliği damar intima, media ve adventisiasının kalınlaşmasıdır. Bu kalınlaşmanın hücre hipertrofisi,

proliferasyonu, migrasyonu ve ekstrasellüler matriks depolanması sonucu olduğu düşünülür (4). Yapılan bir çalışmada hipoksiye maruz bırakılan farelerde damar duvarında kalınlaşma, lümeninde daralma, kompliansında azalma ve basıncında artma şeklinde değişikliklerin olduğu görülmüştür (184). Bu nedenle pulmoner arter duvar kalınlığının PAH ve ES'nun takibinde anlamlı bir parametre olabileceği akla gelmektedir.

Bu çalışmada hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında hasta grubunda pulmoner arter duvar kalınlığı, vasküler yeniden şekillenmeyi doğrularcasına kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ekokardiyografik olarak ölçülen pulmoner arter duvar kalınlığının aynı zamanda hastaların tanı süresi ile de pozitif ilişkisi tesbit edilmiştir. Bu sonuç damar duvarındaki yeniden şekillenme sürecinin yüksek basınç ve akıma maruz kalındıkça devam ettiğini göstermektedir.

Ancak pulmoner arter duvar kalınlığı ile fonksiyonel evreleme, PVR, biyokimyasal belirteçler ve diğer ekokardiyografik parametreler ile birlikte değerlendirildiğinde aralarında bir ilişki tesbit edilmemiştir. Ekokardiyografi ile pulmoner arter duvar kalınlığının değerlendirilmesi çok zordur. Çünkü ölçülen yeri iyi standardize etmek gerekir, yoksa kişisel ölçüm farklılıkları kaçınılmazdır. Ayrıca literatürde ekokardiyografik inceleme ile pulmoner arter duvar kalınlığının ölçüldüğü bir çalışma yoktur. Ancak yapılan çalışmalarda intravasküler USG ile ölçümler alınmıştır (4,185). Aynı zamanda duvar kalınlığı yaş, cinsiyet, boy vücut ağırlığı gibi faktörlerden etkilenebiliyor olabilir. Bu nedenle bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

5.9. DSÖ FONKSİYONEL EVRELEME

Eisenmenger sendromlu hastalarda, DSÖ fonksiyonel sınıflaması, mortalite ve morbidite ile ilişkili olarak bulunmuştur. Fonksiyonel sınıflama aynı zamanda bu hastalarda tedaviyi yönlendirmede de önemli bir takip kriteridir. Mevcut çalışmada, hasta grubu Evre 2 ve 3 olarak ikiye ayrıldığında, oksijen satürasyon düzeyleri ve 6DYT açısından anlamlı ilişki belirlenmedi. Aynı şekilde, invaziv anjiyokardiyografik verilerle fonksiyonel evre arasında da istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi. Biyokimyasal değişkenlerle ilişkisine bakıldığında evre 3 hastalarda NT-proBNP

düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Randomize, geniş prospektif çalışmalarda, fonksiyonel evre ile natriüretik peptitler arasında anlamlı istatistiksel ilişkinin varlığı bildirilmiştir (10,151,154). Ekokardiyografik parametrelerle fonksiyonel evreleme arasındaki ilişki incelendiğinde, sadece sağ ventrikül Tei indeksi ile anlamlı pozitif ilişkinin olduğu belirlendi. Rutin pediyatrik kardioloji pratiğinde çok kullanılmayan ancak miyokard performansına ilişkin faydalı bilgiler sağlayan sağ ventrikül Tei indeksi, pulmoner hipertansif ve ES' lu hastalarda çalışılmış ve prognoz ile ilişkili bulunmuştur (6,7). Mevcut çalışmada da literatür ile uyumlu olarak fonksiyonel ileri evre hastalarda Tei indeksinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR

1. Plazma gelsolin seviyesi ES’da miyokard performansı ve fonksiyonel kapasite için anlamlı bir biyokimyasal belirteç olabilir. 6DYT’nin uygulanamadığı mental retarde, Down sendromu ve 5 yaş altı çocuklarda fonksiyonel belirteç olarak kullanılabilir.
2. Pulmoner arter duvar kalınlığı yüksek akım ve basınca maruz kaldığı sürece artıyor olabilir. Bu nedenle hastalığın takibinde anlamlı yeri olabilir. Ancak kardiyak MRG veya intravasküler USG gibi başka radyolojik görüntülemeler ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. Tei indeksi, global olarak miyokard fonksiyonunun bozulduğu ES’nun takibinde anlamlı ekokardiyografik bir belirteç olabilir.
4. NT-proBNP ES’da fonksiyonel kapasite için anlamlı bir biyokimyasal belirteçtir.
5. Ürik asit ES’nun takibinde anlamlı bir biyobelirteç olabilir.
6. Ürik asit hastaların oksijenizasyonunu göstermede ve flebotomi kararı almada anlamlı bir biyokimyasal belirteç olabilir.
7. Sistatin C, PAH ve ES’da erken dönem böbrek hasarının göstergesi olarak, hastalığın takibinde anlamlı değere sahip olabilir. Ancak bu konuda uzun dönem takiplerin yapıldığı ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.
8. Norepinefrinin, nörohumoral sistemin aktive olduğu ES’nun tanı ve takibinde anlamlı yeri olabilir. Ancak numunelerin daha uygun ortamda alındığı ve daha uygun koşullarda saklandığı uzun takipli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
9. Çocuklarda ES’nun tanısında altın standart sağ kalp kateterizasyonudur. Pulmoner arter duvar kalınlığı altta yatan fizyopatoloji düşünüldüğünde hastalığın takibinde anlamlı bir belirteç olabilir. Pulmoner arter duvar kalınlığı ve diğer ekokardiyografik

bulgular ile biyokimyasal belirteçler göz önüne alındığında mevcut çalışma literatüre katkı sağlayacaktır.

10. Daha geniş hasta serisi ile uzun dönem takiplerin yapıldığı ve pulmoner arter duvar kalınlığının intravasküler USG veya kardiyak MRG gibi radyolojik incelemeler ile değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wood P, The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J.* 2 1958:701-709.
2. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, et al. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med.* 1998 May 1;128(9):745-55. Review.
3. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res.* 2006 Sep 29;99(7):675-91. Review.
4. Qiao L, Xie L, Shi K, et al. Notch signaling change in pulmonary vascular remodeling in rats with pulmonary hypertension and its implication for therapeutic intervention. *PLoS One.* 2012;7(12):e51514.
5. Cahill JM, Horan M, Quigley P, et al. Doppler-echocardiographic indices of diastolic function in heart failure admissions with preserved left ventricular systolic function. *Eur J Heart Failure* 2002;4:473-8.
6. Alkon J, Humpl T, Manlhiot C, et al. Usefulness of the right ventricular systolic to diastolic duration ratio to predict functional capacity and survival in children with pulmonary arterial hypertension *Am J Cardiol* 2010;106:430-6.
7. Brierre G, Blot-Souletie N, Degano B, et al. New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:516-22.
8. Warwick G, Thomas PS, Yates H. Biomarkers in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2008;32:503-512.
9. Bernus A, Wagner B, Accurso F, et al. Brain Natriuretic Peptide Levels in Managing Pediatric Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2009;135(3):745–751.

10. Van Albada ME, Loot FG, Fokkema R, et al. Biological serum markers in the management of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatric Research*; 2008;321-327.
11. Selden LA, Kinosian HJ, Newman J, et al. Severing of F-actin by the amino-terminal half of gelsolin suggests internal cooperativity in gelsolin. *Biophys J*. 1998 Dec;75(6):3092-100.
12. McGough A, Chiu W, Way M. Determination of the gelsolin binding site on F-actin: implications for severing and capping. *Biophys J*. 1998 Feb;74(2 Pt 1): 764-72.
13. Ramakrishnan S, Kukreti BB, Ramakrishnan L, et al. Inflammatory markers are elevated in Eisenmenger syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2013 Dec;34(8):1791-6.
14. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. Review. *Clin Nephrol*. 1992;38 Suppl 1:S20-7.
15. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay : a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*, 1995; 47:312-318.
16. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. *PLoS ONE* 2012;7:e35310.
17. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension From REVEAL. *Chest* 2012; 141:354–62.
18. Knirsch W, Eiselt M, Nurnberg J, et al. Pulmonary plasma catecholamine levels and pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Z Kardiol* 2002; 91:1035–1043.

19. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, et al. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1581–1585.
20. Küçüköğlu MS. Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflaması in: Kaymaz C, Pulmoner hipertansiyon kitabı. Aves yayınları 2012; ss 15.
21. Saji T, Nakayama T, Matsuura H. Pulmonary arterial hypertension in pediatric age. *Nippon Rinsho*. 2008;66 (11):2193-9.
22. Arıncı K, Elhan A. Akciğerlerin damarları. *Anatomi kitabı* 1995;1:386.
23. Hazar A, Göz M. Kalp ve kardiak anatomi: Harran Üniversitesi perfüzyon teknolojisi ekstrakorporal yaşam desteği online: Available from: URL: <http://www.tip.harran.edu.tr/perfuzyon sitesi/kalp.html>
24. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO. *Basic Histology*. 7th ed. USA: Appleton and Lange. 1992:254-272.
25. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2009;30:2493-2537.
26. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.
27. Olguntürk R, Pediatrik pulmoner hipertansiyon ve doğumsal kalp hastalıklarına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10:Özel Sayı 1;50-6.
28. Rao S, Bartle D, Patole S. Current and future therapeutic options for persistent pulmonary hypertension in the newborn. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Jun; 8(6):845-62.
29. Hoeper MM. Pulmonary hypertension, historical development, current therapy and perspectives. *Pneumologie* 2010 Sep;64(9):577-82.

30. Huang JB, Liang J, Zhou LY. Eisenmenger syndrome: not always inoperable. *Respir Care*. 2012 Sep;57(9):1488-95.
31. Hawkins A, Tulloh R. Treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:509–524.
32. Şanlı C, Oğuz AD. Pulmoner hipertansiyonu olan çocuklarda serum homosistein, asimetrik dimetilarjinin ve nitrik oksit düzeyleri. Çocuk kardiyolojisi yan dal uzmanlık tezi, Gazi Üniv. Nisan 2010; s:6
33. Kayıkçıoğlu M. The etiopathogenesis of pulmonary hypertension: inflammation, vascular remodeling. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010;10:5-8.
34. Guignabert C, Dorfmüller P. Pathobiology of pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 Oct;34(5):551-9.
35. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351:1425–1436.
36. Park MY. Pulmoner hipertansiyon in: Park MY. (eds) *Pediyatrik Kardiyoloji* (Çev: Özbarlas N.) Nobel kitabevi. 2009; ss 485-498.
37. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease *Eur Respir Rev*. 2012;21:126,328–337.
38. Adatia I, Kothari SS, Feinstein JA. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010;137:52–61.
39. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007; 115:163–172.
40. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007;120:198–204.

41. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007;93:682–687.
42. Yurdakul S, Aytekin S. Pulmoner hipertansiyonda tanı algoritmaları. (eds) Kaymaz C, Küçükoğlu MS. Pulmoner hipertansiyon kitabı. Aves yayınları 2012; 59.
43. Semizel E, Alehan D, Ozer S, et al. Eisenmenger syndrome:identifying the clues for arrhythmia. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:32-7.
44. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
45. Yurdakul S, Aytekin S. Pulmoner hipertansiyonda tanı algoritmaları. (eds) Kaymaz C, Küçükoğlu MS. Pulmoner hipertansiyon kitabı. Aves yayınları 2012;60-61.
46. Serino G, Guazzi M, Micheletti A, et al. Effect of bosentan on exercise capacity and clinical worsening in patients with dual Down and eisenmenger syndrome. *Clin Med Insights Cardiol*. 2013;7:29-34.
47. Park MK. Pathophysiology of left-to-right shunt lesions. *Pediatric cardiology for practitioners* 5th ed. Mosby, USA 2002;98-105.
48. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:2546-52.
49. McGoon M, Guttermann D, Steen V, et al. American College of Chest Physicians. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidencebased clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:14-34.
50. Oran B, Çocuklarda pulmoner hipertansiyon. *Tıp Araştırmaları dergisi* 2010:25-31.

51. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(14):1737-42.
52. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006;114 (13):1417-31.
53. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23 (12):1313-33.
54. . Berman EB, Barst RJ. Eisenmenger's syndrome: current management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002 Sep-Oct;45(2):129-38. Review.
55. Thorne SA. Management of polycythaemia in adults with cyanotic congenital heart disease. *Heart*. 1998 Apr;79(4):315-6.
56. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al. Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease, European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):1035-84.
57. Broberg C, Ujita M, Babu-Narayan S, et al. Massive pulmonary artery thrombosis with haemoptysis in adults with Eisenmenger's syndrome: a clinical dilemma. *Heart*. 2004 Nov;90(11):e63.
58. Christensen DD, McConnell ME, Book WM, et al. Initial experience with bosentan therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 2004 Jul 15;94(2):261-3.
59. Gatzoulis MA, Alonso-Gonzalez R, Beghetti M. Pulmonary arterial hypertension in paediatric and adult patients with congenital heart disease. *Eur Respir Rev*. 2009 Sep;18(113):154-61.
60. Brun H, Thaulow E, Fredriksen PM, et al. Treatment of patients with Eisenmenger's syndrome with Bosentan. *Cardiol Young*. 2007 Jun;17(3):288-94. Epub 2007 Apr 23.

61. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2007 Aug;93(8):974-6.
62. D'Alto M, Vizza CD, Romeo E, et al. Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect. *Heart*. 2007 May;93(5):621-5. Epub 2006 Nov 29.
63. van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk-Noordegraaf A, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J*. 2007 Oct;154(4):776-82.
64. Benza RL, Barst RJ, Galie N, et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival. *Chest*. 2008 Oct;134(4):775-82.
65. Galié N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):529-35.
66. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2148-57. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006 Jun 1;354(22):2400-1.
67. Okyay K, Cemri M, Boyac B, et al. Use of long-term combined therapy with inhaled iloprost and oral sildenafil in an adult patient with eisenmenger syndrome. *Cardiol Rev*. 2005 Nov-Dec;13(6):312-4.
68. Lim ZS, Salmon AP, Vettukattil JJ, et al. Sildenafil therapy for pulmonary arterial hypertension associated with atrial septal defects. *Int J Cardiol*. 2007 May 31;118(2):178-82. Epub 2006 Oct 5.

69. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation*. 2006 Oct 24;114(17):1807-10. Epub 2006 Oct 9.
70. Fraisse A, Butrous G, Taylor MB, et al. Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Intensive Care Med*. 2011 Mar;37(3):502-9.
71. Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, et al. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *Am J Cardiol*. 2003 Mar 1;91(5):632-5.
72. Kramm T, Eberle B, Guth S, et al. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Dec;28(6):882-8. Epub 2005 Oct 19.
73. Halit V, Iriz E, Oktar LG, et al. The effects on pulmonary artery pressure of early surgical repair of ventricular septal defect in small children. *Gazi Medical journal* 2008; 19: 181-4.
74. Haworth SG. Pulmonary vascular disease in different types of congenital heart disease. Implications for interpretation of lung biopsy findings in early childhood. *Br Heart J*. 1984 Nov;52(5):557-71.
75. Schulze-Neick I, Li J, Reader JA, et al. The endothelin antagonist BQ123 reduces pulmonary vascular resistance after surgical intervention for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Sep;124(3):435-41.
76. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999 Apr 13;99(14):1858-65.
77. Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of haemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009 Sep;19(5):431-5.

78. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, et al. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2002 Jul;21(7):731-7.
79. Stoica SC, McNeil KD, Perreas K, et al. Heart-lung transplantation for Eisenmenger syndrome: early and long-term results. *Ann Thorac Surg*. 2001 Dec;72(6):1887-91.
80. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, et al. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2002 Jul;21(7):731-7.
81. Radley-Smith R, Aurora P. Transplantation as a treatment for end-stage pulmonary hypertension in childhood. *Paediatr Respir Rev*. 2006 Jun;7(2):117-22. Epub 2006 Jun 2. Review.
82. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, et al. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart*. 2012 May; 98(9):736-42.
83. Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2013 Mar 1. (Epub ahead of print)
84. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment left-ventricular dysfunction. *Scand J clin lab invest suppl* 1999; 230: 132-142.
85. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *New England Journal of medicine* 1998; 339: 321-328.
86. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:8-81.
87. Yasue H, Yashimura M, Sumida H. Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.

88. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-751.
89. Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (Suppl 1): 46-51.
90. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-831.
91. Koller KJ, Goeddel DV, Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86: 1081-1088.
92. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):202–208.
93. Casserly B, Klinger J. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. *DovePress journal, Drug Design, Development and Therapy* 2009;3:269–287.
94. Reardon LC, Williams RJ, Houser LS, et al. Usefulness of serum brain natriuretic peptide to predict adverse events in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 2012 Nov 15;110(10):1523-6.
95. Burtis C, Ashwood ER. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. Çev. Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel ilkeler. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005. 4:422.
96. Dantzler WH. Comparative aspects of renal urate transport. *Kidney Int* 1996;49:1549-51.
97. Roch-Ramel F, Guisan B. Renal transport of urate in humans. *News Physiol Sci* 1999;14:80-84.

98. Bendayan D., Shitrit D., Ygla M., Huerta M., Fink G., Kramer M.R. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. *Respir med.*2003;97(2):130-133.
99. Oya H, Nagaya N, Satoh T, et al. Haemodynamic correlates and prognostic significance of serum uric acid in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Heart* 2000;84(1):53-58.
100. Champe RC, Harvey RA. Amino asitlerin özgül ürünlere çevrilmesi. *Biyokimya* 2. baskı (Çev: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E.) Lippincott's illustrated Review, 2 nd ed. 1997; Syf: 266,267.
101. Tunaoglu FS, Olgunturk FR, Gokcora N, Turkyilmaz C, Gurbuz F. Atrial natriuretic peptide concentrations in children with pulmonary hypertension: correlation with hemodynamic measurements. *Pediatr Cardiol.* 1994 Nov-Dec;15(6):288-95
102. Randers E, Erlands E J. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function a review. *Clin Chem Lab Med*, 1999; 37(4): 389-95.
103. Demott W. Laboratory Test Handbook . 5 th Ed, Ohio: Lexi Company, 1994.
104. Kaiser R, Seiler S, Held M, et al. Prognostic impact of renal function in precapillary pulmonary hypertension. *J Intern Med.* 2014 Feb;275(2):116-26.
105. Cheng XW, Obata K, Kuzuya M, et al. Elastolytic cathepsin induction/activation system exists in myocardium and is upregulated in hypertensive heart failure. *Hypertension* 2006; 48: 979–987.
106. Pérez-Calvo JI, Sánchez-Martel M, Ruiz-Ruiz FJ, et al. Differential prognostic utility of NTproBNP and Cystatin C in patients with acute exacerbation of chronic pulmonary disease. *JRSM Short Rep.* 2010 Oct 21;1(5):44.
107. Peddada N, Sagar A, Ashish, et al. Plasma gelsolin: a general prognostic marker of health. *Med Hypotheses.* 2012 Feb;78(2):203-10.

108. Vouyiouklis DA, Brophy PJ. A novel gelsolin isoform expressed by oligodendrocytes in the central nervous system. *J Neurochem.* 1997; 69:995-1005.
109. Osborn TM, Verdrengh M, Stossel TP, et al. Decreased levels of the gelsolin plasma isoform in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 117.
110. Kwiatkowski DJ, Mehl R, Izumo S, et al. Muscle is the major source of plasma gelsolin. *J Biol Chem* 1988; 263:8239-8243 .
111. Smith DB, Janmey PA, Herbert TJ, et al. Quantitative measurement of plasma gelsolin and its incorporation into fibrin clots. *J Lab Clin Med* 1987; 110:189-195.
112. Ehrlich HP, Allison GM, Page MJ, et al. Increased gelsolin expression and retarded collagen lattice contraction with smooth muscle cells from Crohn's diseased intestine. *J Cell Physiol.* 2000 Feb;182(2):303-9.
113. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function. a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26(6):357-66.
114. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, et al. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:849-56.
115. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the sixminute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
116. Tissot C, Beghetti M. Review of inhaled iloprost for the control of pulmonary artery hypertension in children. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):325-31. Epub 2009 Apr 8.
117. Hassan J, Van Der Net J, Helders PJ, et al. Six-minute walk test in children with chronic conditions. *Br J Sports Med.* 2010 Mar;44(4):270-4.

118. Ulrich S, Hildenbrand FF, Treder U, et al. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. *BMC Pulm Med*. 2013 Aug 5;13:49.
119. Klepper SE, Muir N. Reference values on the 6-minute walk test for children living in the United States. *Pediatr Phys Ther*. 2011 Spring;23(1):32-40.
120. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005; 112: 828-35.
121. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007; 115: 1039-50.
122. Kumar RK, Sandoval J. Advanced pulmonary vascular disease: the Eisenmenger syndrome. *Cardiol Young* 2009; 19: 622-6.
123. Demirkol D. Noninvaziv ölçümler ve monitörizasyon in: Karaböcüoğlu M, Köroğlu T. Çocuk yoğun bakım esas ve uygulamalar kitabı İstanbul Medikal Yayıncılık 2008; ss 101-130.
124. Cinaz P, Bideci A. Obezite in: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. (eds) *Pediatric endokrinoloji kitabı. Pediatik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 2003;1:487-505.
125. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:465-95.
126. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, et al. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Aug;21(8):922-34.

127. Eidem BW, O'Leary PW, Tei C et al. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000;86:654-8.
128. Davidson C.J., Bonow R.O. Cardiac Catheterization in: Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. (eds) *Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* 2001;6:384-405.
129. Güngör H, Ertugay S, Ayık MF, et al. (Clinical and hemodynamic features of Eisenmenger syndrome patients at the time of first admission: a tertiary referral-center experience). *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012 Feb;12(1):11-5.
130. Semizel E, Alehan D. Eisenmenger Sendromlu Çocuk Hastaların Telekardiyografi ve Elektrokardiyografi Bulguları. *Güncel Pediatri* 2007; 5: 31-4
131. Vongpatanasin W, Brickner E, Hillis D., et al. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998; 128:745-55.
132. Daliento L, Somerville J., Presbitero P., et al. Eisenmenger syndrome; factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;19:1845-55.
133. Young D, Mark H. Fate of the patient with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 1971; 28:658-69.
134. Monfredi O, Griffiths L, Clarke B, et al. Efficacy and safety of bosentan for pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2011 Nov 15;108(10):1483-8.
135. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease and Down's syndrome. *Int J Cardiol.* 2013 Apr 15;164(3):323-6.
136. Vis JC, Duffels MG, Mulder P, et al. Prolonged beneficial effect of bosentan treatment and 4-year survival rates in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013 Mar 20;164(1):64-9.

137. Steinfeld JL, Dutcher TF, Davidson JD, et al. The role of the gastrointestinal system in "idiopathic hypoproteinemia". *Gastroenterology*. 1961 Sep;41:197-207.
138. Köksal G, Doğumsal Kalp hastalıklarında beslenme. *Sted*. 2003; (12) 2: 57-60.
139. Olcay N, Hülya G, Andrzej F. ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.
140. Salzer HR, Haschke F, Wimmer M et al. Growth and nutritional intake of infants with congenital heart disease. *Ped Card* 1989; 10: 17-23
141. Erer B, Eren M. Pulmonary hypertension caused by left heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010 Sep;10 Suppl 2:42-6.
142. Ramakrishnan S, Juneja R, Bardolei N et al. Nocturnal hypoxaemia in patients with Eisenmenger syndrome: a cohort study. *BMJ Open*. 2013 Mar 11;3(3).
143. Van De Bruaene A, Delcroix M, Budts W. Should we focus on hematocrit or hemoglobin in patients with eisenmenger syndrome? *Am J Cardiol*. 2011 Sep 15;108(6):899-902; author reply 902.
144. Semizel E, Alehan D. Eisenmenger Sendromlu Çocuk Hastaların Tam Kan Sayımı Parametrelerinin incelenmesi. *Güncel Pediatri* 2007;5:52-56.
145. Van De Bruaene A, De Meester P, Voigt JU, et al. Worsening in oxygen saturation and exercise capacity predict adverse outcome in patients with Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):1386-92.
146. Neal JE, Lee AS, Burger CD. Submaximal Exercise Testing May be Superior to the Six-Minute Walk Test in Assessing Pulmonary Arterial Hypertension Disease Severity. *Clin Respir J*. 2013 Dec 6.
147. Deboeck G, Niset G, Naeije R et al. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J*. 2004 May;23(5):747-51.

148. Golpe R, Castro-Añón O, Pérez-de-Llano LA, et al. Prognostic significance of six-minute walk test in non-group 1 pulmonary hypertension. *Heart Lung*. 2014 Jan-Feb;43(1):72-6.
149. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 21;40(4):780-8.
150. Baptista R, Castro G, da Silva et al. Long-term effect of bosentan in pulmonary hypertension associated with complex congenital heart disease. *Rev Port Cardiol*. 2013 Feb; 32(2): 123-9.
151. D'Alto M. Brain natriuretic peptide, survival and response to targeting therapy: another piece in the complex puzzle of Eisenmenger syndrome. *Heart*. 2012 May;98(9):681-2.
152. Shah SJ, Thenappan T, Rich S, et al. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2475–83.
153. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with chronic pulmonary hypertension. *Circulating* 2006; 27: 114-20.
154. Takatsuki S, Wagner B, Dunbar D et al. B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Congenital Heart Dis*. 2012 May; 7(3): 259-267.
155. Can MM, Kaymaz C, Tanboğan IH et al. Increased right ventricular glucose metabolism in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Nucl Med* 2011; 36: 743-8.
156. Hayabuchi Y, Matsuoka S, Akita H, et al. Hyperuricaemia in cyanotic congenital heart disease. *European Journal of Pediatrics* 1993; 11: 873-876.

157. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic Peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest Jk*; 2006 Jly; 129:1313–1321
158. Wan ZH, Wang JJ, You SL et al. Cystatin C is a biomarker for predicting acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 28; 19(48): 9432-8.
159. Leyva F, Anker S, Swan JW, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;**18**:858–65.
160. Elsayed NM, Nakashima JM, Postlethwait EM. Measurement of uric acid as a maker of oxygen tension in the lung. *Arch Biochem Biophys* 1993;302:228–32.
161. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002 Jun 4;105(22):2619-24.
162. Li A, Yin Y, Yu CCW, et al. The six-minute walk test in children who are healthy: reliability and validity. *Eur Respir J*. 2005;25:1057 1060.
163. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB et al. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000 Jan; 117:19–24.
164. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978; 41:233–243.
165. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311:819–823.
166. Rengo G, Pagano G, Parisi V et al. Changes of plasma norepinephrine and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide after exercise training predict survival in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2013 Dec 22. Pii: so167-5273(13)02234-1.

167. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102:865–870
168. Yin HL, Stull JT. Proteins that regulate dynamic actin remodeling in response to membrane signaling minireview series. *J Biol Chem.* 1999 Nov 12;274(46):32529-30. Review.
169. Yin HL, Kwiatkowski DJ, Mole JE, et al. Structure and biosynthesis of cytoplasmic and secreted variants of gelsolin. *J Biol Chem.* 1984 Apr 25;259(8):5271-6.
170. Kwiatkowski DJ, Stossel TP, Orkin SH, et al. Plasma and cytoplasmic gelsolins are encoded by a single gene and contain a duplicated actin-binding domain. *Nature.* 1986 Oct 2-8;323(6087):455-8.
171. Aridor M, Balch WE. Integration of endoplasmic reticulum signaling in health and disease. *Nat Med.* 1999 Jul;5(7):745-51. Review.
172. Kelly JW. Alternative conformations of amyloidogenic proteins govern their behavior. *Curr Opin Struct Biol.* 1996 Feb;6(1):11-7. Review.
173. Paunio T, Kangas H, Heinonen O, et al. Cells of the neuronal lineage play a major role in the generation of amyloid precursor fragments in gelsolin-related amyloidosis. *J Biol Chem.* 1998 Jun 26;273(26):16319-24.
174. Müllauer L, Fujita H, Ishizaki A, Kuzumaki N. Tumor-suppressive function of mutated gelsolin in ras-transformed cells. *Oncogene.* 1993 Sep;8(9):2531-6.
175. Onda H, Lueck A, Marks PW, et al. Tsc2(+/-) mice develop tumors in multiple sites that express gelsolin and are influenced by genetic background. *J Clin Invest.* 1999 Sep;104(6):687-95.

176. Dosaka-Akita H, Hommura F, Fujita H, et al. Frequent loss of gelsolin expression in non-small cell lung cancers of heavy smokers. *Cancer Res.* 1998 Jan 15;58(2):322-7.
177. Witke W, Sharpe AH, Hartwig JH, et al. Hemostatic, inflammatory, and fibroblast responses are blunted in mice lacking gelsolin. *Cell.* 1995 Apr 7;81(1):41-51.
178. Mayadas TN, Johnson RC, Rayburn H, et al. Leukocyte rolling and extravasation are severely compromised in P selectin-deficient mice. *Cell.* 1993 Aug 13;74(3):541-54.
179. Wagner EF, Eferl R. Fos/AP-1 proteins in bone and the immune system. *Immunol Rev.* 2005 Dec;208:126-40. Review.
180. Aidinis V, Carninci P, Armaka M, et al. Cytoskeletal rearrangements in synovial fibroblasts as a novel pathophysiological determinant of modeled rheumatoid arthritis. *PLoS Genet.* 2005 Oct;1(4):e48.
181. Tudor RM, Groves B, Badesch DB, et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol.* 1994 Feb;144(2):275-85.
182. Lee CW, Huang SS, Huang PH. Pulmonary arterial thrombosis in a patient with an atrial septal defect and eisenmenger syndrome. *Korean Circ J.* 2012 Nov;42(11):772-5.
183. Sandoval J, Santos LE, Córdova J, et al. Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival? *Congenit Heart Dis.* 2012 May-Jun;7(3):268-76.
184. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):13S-24S. Review.
185. Ishii M, Kato H, Kawano T, et al. Evaluation of pulmonary artery histopathologic findings in congenital heart disease: an in vitro study using intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Jul;26(1):272-6.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Süleyman SUNKAK'a ait "Eisenmenger Sendromunda Pulmoner Arter Duvar Kalınlığı ve Yeni Biyokimyasal Parametreler" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 25.3 / 2014 / 1

İmza

Başkan : Prof. Dr. Nazmi NARİN

Üye : Doç. Dr. Ali BAYKAN

Üye : Doç. Dr. Başak Nur AKYILDIZ

