

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PULMONER HİPERTANSİYON
HASTALARINDA PLAZMA TENASCİN-C
(TNC) DÜZEYİNİN KLİNİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özcan VURAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. K. Hakan KÜLTÜRSAY

İzmir – 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Cemil GÜRGÜN olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca sahip olduğu bilgi birikim ve görüşleriyle beni yönlendiren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. K. Hakan KÜLTÜRSAY'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez konumun belli olduğu günden başlayıp sonlandığı güne kadar desteğini, hoşgörüsünü ve fedakârlığını hiç eksik etmeyen, ayrıca tezin istatistiksel analizlerini değerli zamanından vakit ayırarak gerçekleştiren Sayın Prof. Dr. L. Meral KAYIKÇIOĞLU'na;

PAH merkezinde tüm bilgi ve deneyimlerini paylaşan Sayın Prof. Dr. Sanem NALBANTGİL ve Sayın Prof. Dr. Nesrin MOĞULKOÇ'a;

5 yılı aşkın süredir birlikte olduğumuz ve zor günleri beraber göğüslediğimiz tüm asistan arkadaşlarıma;

Eğitimim süresince birlikte çalıştığımız ve yardımlarını eksik etmeyen tüm hemşire ve personel arkadaşlara;

Yeri geldiğinde öğle aralarından fedakarlık edip bana eşlik eden ve asla unutmayacağım ekokardiyografi laboratuvarının değerli çalışanları Birsen, Canan, Ferdane, Hale, Özlem, Berrin Hanım ve Aytaç Bey'e;

Bu zorlu tez sürecinin tüm aşamalarında manevi desteğiyle her zaman yanımda olan Dr. Gamze TALAY'a;

Maddi ve manevi destekleri bir yana, hekimliğin gerektirdiği insani vasıfları bana katan ve hayata karşı dik duruşumun sebebi olan **AİLEME** sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özcan VURAN

İzmir, 2014

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Pulmoner Hipertansiyon	2
2.2. Tenascin-C	28
3. Gereç ve Yöntem	38
4. Bulgular	45
5. Tartışma.....	57
6. Çalışmanın Kısıtlılıkları	69
7. Sonuç ve Öneriler.....	70
8. Özet.....	71
9. Summary.....	73
10. Kaynaklar	75

TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

- Tablo 1.** PH'nin g¼ncel klinik sınıflandırması (Nice, 2013)
- Tablo 2.** PAH etiopatogenezinde sorumlu mekanizmalar
- Tablo 3.** PAH patofizyolojisinde yer alan mediyat¼rlerin ¼zellikleri
- Tablo 4.** PH varlığını saptamada TRV'yi, dinlenme halinde Doppler ile hesaplanan sPAB'ı ve PH'yi d¼ř¼nd¼ren ek ekokardiyografik değişkenleri temel alan ¼lç¼tler
- Tablo 5.** DSÖ PH fonksiyonel sınıflandırması
- Tablo 6.** PH'de hastalığın ağırlık derecesini, stabilitesini ve prognozunu değerlendirmede ¼nemi kabul edilmiş parametreler
- Tablo 7.** PH hastalarında ¼nerilen izlem parametreleri ve zamanları
- Tablo 8.** Hasta ve kontrol gruplarının genel ¼zellikleri
- Tablo 9.** Ekokardiyografik bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 10.** Ekokardiyografideki Doppler bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 11.** Hasta grubunun genel klinik ¼zellikleri
- Tablo 12.** Hasta grubunun ilaç kullanım ¼zellikleri
- Tablo 13.** İzlem s¼recinde PH grubunda gelişen istenmeyen olaylar
- Tablo 14.** PH grubunun tanı alma ve takip s¼resi
- Tablo 15.** Tenascin-C d¼zeylerinin sağ ventrik¼l¼n ekokardiyografik ve PH klinik parametreleri ile ilişkisi
- Tablo 16.** Diğer laboratuvar bulgularının sağ ventrik¼l¼n ekokardiyografik ve PH klinik parametreleri ile ilişkisi
- Tablo 17.** PH klinik parametrelerinin sağ ventrik¼l¼n ekokardiyografik bulguları ile ilişkisi
- Tablo 18.** İstenmeyen olaylar ve ¼l¼m ile laboratuvar bulguları arasındaki doğrusal ilişki
- Tablo 19.** Olay gelişimi ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki
- Tablo 20.** Ekokardiyografi ve PH klinik parametreleri ile istenmeyen olaylar arasındaki doğrusal ilişki
- Tablo 21.** Olay gelişimi ile ekokardiyografik ve PH klinik parametreleri arasındaki ilişki
- Şekil 1.** Pulmoner Hipertansiyon (PH) için tanısal yaklaşım
- Şekil 2.** PAH'ta kanıta dayalı tedavi algoritması (Nice, 2013)
- Şekil 3.** Tenascin C'nin yapısı ve her domainin bilinen bağlantı eşleri

KISALTMALAR

6-DYM	:	6-Dakika yürüme mesafesi
6-DYT	:	6-Dakika yürüme testi
AHA	:	Amerikan Kalp Derneği
APAH	:	İlişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
ASE	:	Amerikan Ekokardiyografi Derneği
BDH	:	Bağ dokusu hastalığı
BMPR2	:	Kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2
BNP	:	Beyin natriüretik peptid
DKH	:	Doğumsal kalp hastalığı
DKM	:	Dilate kardiyomiyopati
DSÖ-FS	:	Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf
EKG	:	Elektrokardiyografi
ERA	:	Endotelin reseptör antagonisti
ESC	:	Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESM	:	Ekstrasellüler matriks
FAD	:	Fraksiyonel alan değişimi
İPAH	:	İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
KKB	:	Kalsiyum kanal blokeri
KPAH	:	Kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon
KPET	:	Kardiyopulmoner egzersiz testi
KTEPH	:	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
MCT	:	Monokrotalin
MMP	:	Matriks metalloproteinaz
NYHA	:	New York Kalp Derneği
oPAB	:	Ortalama pulmoner arter basıncı
PA	:	Pulmoner arter
PAH	:	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAZ	:	Pulmoner akselerasyon zamanı
PDE5İ	:	Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü
PH	:	Pulmoner hipertansiyon
PKUB	:	Pulmoner kapiller uç basıncı
PVD	:	Pulmoner vasküler direnç
RDW	:	Eritrosit dağılım genişliği

SağA	:	Sağ atriyum
SağA-SSA	:	Sağ atriyum sistol sonu alanı
SağAB	:	Sağ atriyum basıncı
SağV	:	Sağ ventrikül
SağV-ÇY	:	Sağ ventrikül çıkış yolu
SağV-MPI	:	Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi
SağV-SDK	:	Sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı
SağVÇ	:	Sağ ventrikül çapı
SFT	:	Solunum fonksiyon testi
SKK	:	Sağ kalp kateterizasyonu
sPAB	:	Sistolik pulmoner arter basıncı
TAPSE	:	Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi
TIMP	:	Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü
TNC	:	Tenascin-C
TTE	:	Transtorasik ekokardiyografi
TY	:	Triküspit yetersizliği
ÜA	:	Ürik asit
VKI	:	Vena kava inferior

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon (PH), istirahat halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg olması şeklinde tanımlanan hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur (1). Nadir olarak görülen bu hastalık özellikle distal ($< 500 \mu\text{m}$ çapındaki) pulmoner arterlerde medial hipertrofi, intimal proliferasyon ve fibrotik değişiklikler (konsantrik, eksantrik), perivasküler inflamatuvar infiltrasyon ve trombotik lezyonlar ile karakterize, sonuç olarak pulmoner vasküler direnç (PVD) artışı ve sağ kalp yetersizliğine kadar ilerleyen morbidite ve mortalitesi çok yüksek, kronik bir hastalıktır. Güncel kılavuzlar ışığında hastalığın ağırlık derecesini, stabilitesini, prognozunu ön görmek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla kullanılan çeşitli biyobelirteçler mevcuttur.

Tenascin-C (TNC), aktif doku şekillenmesinde (örn: embriyogenez) ve hasar sonrası yeniden şekillenmede görevli, PH etiopatogenezinde oldukça önemli bir yeri olan ekstrasellüler matriks (ESM) bünyesinde yer alan glikoprotein yapıda bir moleküldür. TNC'nin hücre adezyonu ve ayrışması arasındaki denge, hücre motilitesi, proliferasyonu, farklılaşması ve sağkalımı gibi özellikleri düzenlediği daha önceden yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir. TNC salınımı, hem PAH hayvan modellerinde hem de PAH hastalarında hasarlanmış veya yeniden şekillenme sürecindeki pulmoner arterlerin doku örneklerinde gösterilmiştir. Ayrıca, PH hastalarında dolaşan plazma TNC düzeylerinin artmış olduğu daha önce yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada bildirilmiştir.

Bu noktadan yola çıkarak planlanan çalışmamızda, kliniğimizde takip altında olan prospektif olarak seçilmiş PH hastalarında ölçülen ve PH patogenezinde oldukça büyük bir öneme sahip ESM'den salınan plazma TNC düzeylerinin klinik bulgular (fonksiyonel sınıf, 6-dakika yürüme testi), laboratuvar tetkikleri (transtorasik ekokardiyografi, NT-proBNP) ve kısa dönem izlemde gelişen istenmeyen olaylar (ölüm dahil) ile ilişkisini değerlendirip, olası bir prognostik biyobelirteç olarak önemini ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Hipertansiyon

2.1.1. Tanım

Pulmoner hipertansiyon (PH), istirahat halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg olması şeklinde tanımlanan hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur (1). Egzersiz sırasındaki PH'nin, SKK ile değerlendirilen oPAB değerinin >30 mmHg olması şeklindeki tanımı mevcut verilerle desteklenmemektedir. Yakın zamanda mevcut veriler tekrar değerlendirildiğinde istirahat halinde ölçülen normal oPAB değerinin 14 ± 3 mmHg, normalin üst sınırının ise ~ 20 mmHg olduğu bildirilmiştir (2). oPAB değeri 21 ile 24 mmHg arasında olan hastaların nasıl sınıflandırılacağı ve yönetileceği henüz net olmamakla beraber bu konudaki epidemiyolojik veriler yetersiz olarak değerlendirilmiştir. oPAB değeri 21 ile 24 mmHg arasında olan hastaların, özellikle pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) gelişimi için yüksek risk altındalarsa (bağ dokusu hastalığı [BDH], idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon [İPAH] hastalarının aile üyeleri, kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon [KPAH]) daha sıkı ve dikkatli bir şekilde takip edilmeleri önerilmektedir (3).

2.1.2. Klinik Sınıflandırma

PH, çok farklı klinik patolojilere bağlı gelişebilmekte ve altta yatan sebep hastanın yaşam süresini ve tedavisini büyük oranda etkilemektedir. Bu yüzden PH tanısı konulduktan sonra tanı ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından PH sınıflandırmasının mutlaka yapılması önerilmektedir.

1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından benimsenmiş olan birinci uluslararası PH konferansında bildirilen ilk versiyondan günümüze kadar PH klinik sınıflaması bir takım değişiklikler geçirmiştir. Sırasıyla 1998, 2003 ve 2008 yıllarında gerçekleştirilen PH sempozyumlarında hastalık ile ilgili yeni tanımlamalar ortaya atılmış ve klinik sınıflandırma ile ilgili güncel değişiklikler bildirilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından 2009 yılında yayımlanan güncel PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda, 2008 yılında ABD eyaleti Kaliforniya'da yapılan IV. Dünya PH Sempozyumu'nda belirlenmiş Dana Point sınıflaması esas alınmıştır (5). Son

olarak 2013 yılında Fransa'nın Nice şehrinde gerçekleştirilen V. Dünya PH Sempozyumu'nda alınan ortak karar, önceki klinik sınıflamanın genel yapısının bazı düzenlemeler ile devam ettirilmesi şeklindedir (Tablo 1).

Tablo 1. PH'nin güncel klinik sınıflandırması (Nice, 2013)

<p>1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)</p> <p>1.1. İdiyopatik PAH</p> <p>1.2. Kalıtsal PAH</p> <p>1.2.1. BMPR2</p> <p>1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3</p> <p>1.2.3. Bilinmeyen</p> <p>1.3. İlaçlar ve toksinlerle tetiklenen</p> <p>1.4. Diğer hastalıklarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (APAH)</p> <p>1.4.1. Bağ dokusu hastalıkları (BDH)</p> <p>1.4.2. HIV enfeksiyonu</p> <p>1.4.3. Portal hipertansiyon</p> <p>1.4.4. Doğumsal kalp hastalıkları (DKH)</p> <p>1.4.5. Şizozomiyazis</p> <p>1' Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz</p> <p>1'' Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (YPPH)</p> <p>2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon</p> <p>2.1. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu</p> <p>2.2. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu</p> <p>2.3. Kalp kapak hastalığı</p> <p>2.4. Konjenital/edinilmiş sol kalp giriş yolu/çıkış yolu tıkanıklığı ve konjenital kardiyomiyopatiler</p> <p>3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon</p> <p>3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ)</p> <p>3.2. İnterstisyel akciğer hastalığı</p> <p>3.3. Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar</p> <p>3.4. Uykuda solunum bozuklukları</p> <p>3.5. Alveolar hipoventilasyon bozuklukları</p> <p>3.6. Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak</p> <p>3.7. Gelişimsel anormallikler</p> <p>4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)</p> <p>5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon</p> <p>5.1. Hematolojik hastalıklar: kronik hemolitik anemi, myeloproliferatif hastalıklar, splenektomi</p> <p>5.2. Sistemik hastalıkları: sarkoidoz, pulmoner histiositoz, lenfanjioleiyomiyomatoz</p> <p>5.3. Metabolik hastalıklar: glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları</p> <p>5.4. Diğer: tümöral tıkanıklıklar, mediastinal fibrozis, kronik böbrek yetersizliği, segmental PH</p> <p><i>2013 V. Dünya PH Sempozyumu özet makalesinden alınmıştır (4)</i></p>

Bunun yanında, özellikle Grup 1'de (PAH) bazı düzenlemelere ve güncellemelere gidilmiştir. Kalıtsal PAH alt grubuna yeni keşfedilmiş bazı gen mutasyonları eklenmiştir (SMAD9, CAV1, KCNK3). İlaçlar ve toksinler ile

tetiklenen PAH grubunda bazı düzenlemelere gidilerek yeni ilaçlar eklenmiştir (interferon α ve γ , dasatinib, pergolid).

Başka bir değişiklik ise diğer PH alt gruplarına benzerlikten daha çok farklılıklar içerdiği için, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonunun (YPPH) Grup 1'den çıkartılıp 1'' olarak düzenlenmesidir. Daha öncesinde Grup 1 ilişkili PAH (APAH) alt grubunda yer alan kronik hemolitik anemiye bağlı pulmoner hipertansiyon patolojik bulguları, hemodinamik özellikleri ve PAH'a özgül tedavilere cevabı açısından diğer PAH formlarından belirgin farklılıklar içermesi nedeniyle Grup 5'e dahil edilmiştir.

Ayrıca, çocuklar ve erişkinler için genel ve kapsamlı bir sınıflama oluşturmak amacıyla pediyatrik pulmoner hipertansiyon ile ilişkili spesifik maddeler eklenmesine karar verilmiştir. Bu yüzden konjenital ve edinilmiş sol kalp giriş yolu/çıkış yolu tıkaçıcı lezyonları ve konjenital kardiyomyopatiler Grup 2'ye, segmental pulmoner hipertansiyon ise Grup 5'e eklenmiştir. Grup 2, 3 ve 4'te ise herhangi bir değişiklik yapılmamıştır.

2.1.3. Prevalans

Geçmiş kayıtlarda PH'nin (özellikle İPAH) tüm popülasyondaki sıklığının milyonda 1-2 olduğu ve kadınlarda ise erkeklerden 2-3 kat sık gözlendiği bildirilmiştir (6). Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle beraber, tanı sırasında ortalama yaş 36.4 olarak bulunmuştur. Etnik bir farklılık gözlenmemiştir (7).

Farklı PH gruplarının prevalansına dair karşılaştırmalı epidemiyolojik veriler mevcut değildir. Bir ekokardiyografi laboratuvarında yapılan çalışmada, 4579 hastada PH prevalansının (sistolik pulmoner arter basıncının (sPAB) >40 mmHg olması şeklinde tanımlanmıştır) %10.5 olduğu gösterilmiştir. PH saptanan 483 olgunun %78.7'sinde sol kalp hastalığı (Grup 2), %9.7'sinde akciğer hastalıkları ve hipoksi (Grup 3), %4.2'sinde PAH (Grup 1), %0.6'sında KTEPH (Grup 4) saptanmış, %6.8'inde ise herhangi bir tanı konulamamıştır (8).

Güncel kayıtlarda erişkin nüfusta en düşük PAH prevalansı milyonda 15 ve en düşük İPAH prevalansı milyonda 5.9'dur. Erişkin nüfusta en düşük PAH insidansı ise yıl başına milyonda 2.4 olgudur (9). İskoçya'dan ve diğer bazı ülkelerden bildirilen güncel verilerde Avrupa'da genel nüfusta PAH prevalansının milyonda 15-50

arasında değiştiği gösterilmiştir (10). Fransız kayıtlarında PAH hastalarının %39.2'sinde İPAH saptandığı, %3.9'unda da aile öyküsünde PAH olduğu bildirilmiştir. APAH altgrubundaki hastaların %15.3'ünde bağ dokusu hastalığı (BDH; esas olarak sistemik skleroz), %11.3'nde DKH, %10.4'nde portal hipertansiyon, %9.5'nde anoreksijenlerle bağlantılı PAH, %6.2'sinde ise insan bağışıklık eksikliği virüsü (HIV) enfeksiyonu kayda alınmıştır (9). Avustralya'da 184 skleroderma hastasından 24'nde (%13) SKK ile doğrulanan PAH bulunmuştur (11).

Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel sınıf yükseldikçe PH prevalansı da artmaktadır. İleri derece sol ventrikül (SolV) sistolik işlev bozukluğu bulunan hastaların %60'a yakın bir bölümünde, izole SolV diyastolik işlev bozukluğu bulunan hastaların da %70'e varan bir kısmında PH saptanabilir (12). şiddetli semptomatik mitral kapak hastalığı bulunanların hemen hepsinde ve semptomatik aort darlığı hastalarının da %65'e yakın bir kısmında PH saptanabilmektedir (13).

Geçmişte en az bir kez solunum yetersizliğinin alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatan KOAH hastalarında, PH insidansının %20 olduğu gösterilmiştir. İleri düzeydeki KOAH'ta PH prevalansı yüksektir (>%50) ancak PH genellikle hafif şiddettedir (14).

Güncel verilerde, akut pulmoner emboli atağı sonrası sağ kalan hastalarda KTEPH görülme sıklığının %3.8'e kadar çıkabildiği gösterilmiştir (15). Buna ek olarak daha önceden herhangi bir emboli ya da derin venöz tromboz atağı geçirmemiş kişilerde de KTEPH ortaya çıkabilmektedir (16).

Ülkemizde PAH epidemiyolojisi ile ilişkin geniş kapsamlı ilk kayıt verisi olan "Turkish Congenital Heart Disease Pulmonary Hypertension Study" (THALES) alışması, 2012 yılında Los Angeles'ta düzenlenen Amerikan Kalp Derneği (AHA) bilimsel toplantısında bildirilmiştir (17). Çalışmada 3 ay ile 79 yaş arasında, %58'i kadın 1034 DKH ilişkili PAH hastası incelenmiştir ve bu hastaların %48.6'sında Eisenmenger sendromu saptanmıştır. Tek merkezli (Ege niversitesi) bir başka çalışmada ise PH tanısı kesinleşen 70 hastanın yaş ortalaması 47 ± 16 yıl ve %61'i kadın iken, DKH %27, KTEPH %24, BDH (sistemik skleroz) %14, İPAH %8, SolV diyastolik işlev bozukluğuna bağlı PH %3, akciğer patolojileri %3, pulmoner venooklüzif hastalık (PVOH) %2, portal hipertansiyon %1 ve HIV enfeksiyonu %1 oranında bildirilmiştir (18).

2.1.4. Patofizyoloji

Etiyolojide yer alan faktörler çeşitlilik gösterse de PAH hastalarında özellikle distal (<500 μm çapındaki) pulmoner arterlerde belirgin vazokonstriksiyon, medial hipertrofi, intimada proliferatif ve fibrotik değişiklikler (konsantrik, eksantrik), orta şiddette perivasküler inflamatuvar infiltrasyonlarla seyreden adventisyal kalınlaşma, kompleks lezyonlar (pleksiform, dilate lezyonlar) ve trombotik lezyonlar gelişmektedir (19). Tüm PAH grupları için prototip olarak kabul edilen bu değişiklikler pulmoner vasküler direnç (PVD) artışı ile sonuçlanmakta ve buna bağlı progresif olarak sağ kalp yetersizliği ortaya çıkmaktadır. Hastalığın esas seyrini de sağ ventrikülün (SağV) durumu belirlemektedir (20).

PAH gelişen hastaların pulmoner vasküler yatağındaki histopatolojik değişiklikler, Heath ve Edwards tarafından DKH'na bağlı PAH gelişen hastalar üzerinde tanımlanmış ve aşağıdaki gibi evrelendirilmiştir (21).

Evre 1: Küçük pulmoner arter ve arteriyollerde mediyal hipertrofi.

Evre 2: Mediyal hipertrofiye ek olarak intimal hiperplazi.

Evre 3: Vasküler lümeninde daralmayla beraber intimal hiperplazi ve fibrozis.

Evre 4: Pulmoner arter ve arteriyollerde pleksiform lezyonlar ve dilatasyon.

Evre 5: İntimal fibrozisin hiyalinizasyonu, kompleks pleksiform, anjiomatöz ve kavernöz lezyonlar.

Evre 6: Nekrozitan arterit.

Bu hasarı başlatan süreçler henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte, PAH etiopatolojisinde çeşitli biyokimyasal yolları ve hücre tiplerini ilgilendiren birden çok faktörün rolü olduğu düşünülmektedir (Tablo 2). Aşırı vazokonstriksiyonun düz kas hücrelerindeki potasyum kanallarının anormal fonksiyonu ya da salınımıyla ve endotel işlev bozukluğuyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu NO ve prostasiklin gibi vazodilatatör ve antiproliferatif maddelerin üretiminde kronik yetersizliğe ve tromboksan A₂ ve endotelin-1 gibi vazokonstiktör ve proliferatif maddelerin ise aşırı salınımına yol açmaktadır (Tablo 3). Bu anormalliklerin çoğu vasküler tonus artışına neden olmakta ve endotel, düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücre tiplerini ilgilendiren proliferatif süreçler sonucunda vasküler yeniden şekillenmeyi teşvik etmektedir (19-21).

Tablo 2. PAH etiopatogenezinde sorumlu mekanizmalar

1. Endotel işlev bozukluğu
2. Vasküler düz kas hücre proliferasyonu
3. Artmış intravasküler tromboz
4. Potasyum kanallarının inhibisyonu
5. Vasküler büyüme faktörlerinde artış
6. Serotonin metabolizmasında serotonin artışı lehine bozukluklar
7. Ekstrasellüler matriksin proteolizi
8. İnflamasyon (virüsler, otoimmün hastalıklar vb.)
9. Genetik

Tablo 3. PAH patofizyolojisinde yer alan mediyatörlerin özellikleri

Mediyatör	Pulmoner damar tonusuna etkisi	Hemostatik etki	Hücresel etki	Klinik durum
Prostasiklin	Vazodilatasyon	Trombosit fonksiyonlarının baskılanması	Düz kas ve endotel hücre proliferasyonunun engellenmesi	PH azalır
Tromboksan A ₂	Vazokonstriksiyon	Trombosit fonksiyon aktivitesi	-	PH artar
Endotelin-1	Vazokonstriksiyon	-	Düz kas hiperplazisi	PH artar
Nitrik oksit (NO)	Vazodilatasyon	Trombosit fonksiyonlarının baskılanması	Düz kas ve endotel hücre proliferasyonunun engellenmesi	PH azalır

2.1.5. Genetik

Bilinen aile öyküsü olan PAH hastalarının yaklaşık %75'inde sorumlu 300'den fazla bağımsız kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 (BMP2; transforme edici büyüme faktörü (TGF- β) ailesinin bir tip II reseptör üyesini kodlar) mutasyonu bildirilmiştir. BMP2 geni, TGF- β üst ailesinden olan BMP2'yi kodlayan gendir. Bu polipeptidlerin çeşitli biyolojik işlevleri arasında vasküler hücre proliferasyonunun kontrolü de yer almaktadır. PAH'ın altında yatan majör genetik belirleyici olacak şekilde görünüşte sporadik olan vakalarda %25'e varan oranlarda bu gende defektler saptanmaktadır (22). Birden çok aile bireyinde rastlanan aktivin

reseptörü benzeri kinaz tip 1 (ALK-1) reseptöründe ve belirgin şekilde daha düşük sıklıkta endoglin tip 3 (ENG) reseptöründe saptanan patojenik mutasyonlar kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile ilişkili PAH'a neden olmaktadır (23). Hepsi birlikte, bu gözlemler TGF- β ailesinin PAH gelişimindeki önemli rolünü desteklemektedir.

Yakın zamanda iki yeni gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi caveolin-1 (CAV1) olarak adlandırılan ve akciğer endotelial hücrelerinde bol miktarda bulunan bir membran proteini olan caveolayı kodlayan gendeki mutasyondur (24). Caveolalar, TGF- β süper ailesi, nitrik oksit yolağı ve G-protein eşleşmeli reseptörler gibi hücrel sinyal kaskadını başlatan hücre yüzeyi reseptörlerinde boldur. Plazma membranında anormal sinyal iletişimi PAH patogenezi için bir mekanizma olabilir. Diğeri ise KCNK3 denilen ve pH duyarlı potasyum kanalı süper ailesi K üye-3'ü kodlayan gendeki mutasyondur (25). Bu potasyum kanalının hipoksiye duyarlı olduğu ve istirahat membran potansiyelinin ve pulmoner vasküler tonüsün sağlanmasında rol aldığı gösterilmiştir (26).

2.1.6. Klinik Bulgular

PH etiyojisi çok faktörlü olduğu için, hastalığın klinik bulgu ve semptomları altta yatan patolojiye göre farklılık gösterebilir. Semptomlar özgül değildir ve hastalarda nefes darlığı, halsizlik, bitkinlik, angina, senkop ve karında gerginlik görülebilir. İstirahat halinde semptomlar yalnızca çok ileri evre olgularda bildirilmektedir (27).

Fiziksel PH bulguları arasında sol parasternal alanda sağ ventrikül aktivitesi, ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde şiddetlenme, triküspit yetersizliğine (TY) bağlı pansistolik üfürüm, pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm ve SağV'ye ait üçüncü kalp sesi bulunur. Daha ileri evrelerde juguler venöz dolgunluk, hepatomegali, periferik ödem, asit ve soğuk ekstremiteler gelişebilir (6).

Fizik bakıda PH etiyojisine yönelik ipuçları saptanabilir. Sklerodermada telenjiyektazi, parmak uçlarında ülserler ve sklerodaktili görülürken, inspiratuar fibrotik raller ise interstisyel akciğer hastalığını işaret edebilir. Spider nevuslar, testiküler atrofi ve palmar eritem gibi karaciğer hastalığının işaretleri göz önünde bulundurulmalıdır. İPAH'ta parmaklarda çomaklaşma saptanırsa, DKH ya da PVOH gibi diğeri tanı seçenekleri araştırılmalıdır.

2.1.7. Tanısal Yöntemler

2.1.7.1. Elektrokardiyografi (EKG)

EKG’de SağV hipertrofisi ve yüklenme (strain), sağ atriyal (SağA) genişlemeye ait işaretlerin gözlenmesi PH’yi düşündüren ya da destekleyen bulgulardır. İPAH hastalarının %87’sinde EKG’de SağV hipertrofisi, %79’unda ise sağ aks deviyasyonu vardır (7). Bu bulguların olmaması PH’yi dışlamayacağı gibi, şiddetli hemodinamik anormallik olmadığını da göstermez. EKG’nin duyarlılığı (%55) ve özgüllüğü (%70), önemli boyutlardaki PH’nin saptanmasında bir tarama aracı olmasına olanak vermeyecek kadar düşüktür. Ventriküler aritmiler nadir izlenirken, ileri evrelerde atriyal flutter hatta atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler saptanabilir ve bu aritmiler klinik tablonun ağırlaşmasına yol açabilir (28).

2.1.7.2. Toraks Grafisi

İPAH hastalarının %90’ında tanı sırasında toraks grafisinde patolojik bulgular saptanmaktadır (7). Santral pulmoner arterde dilatasyon, buna karşılık periferik kan damarlarında kayıplar (budanma) gözlemlenir. Daha ileri olgularda SağA’da ve SağV’de genişleme görülebilir. Toraks grafisi tabloyla ilişkili akciğer hastalıklarının (Grup 3, Tablo 1) ve sol kalp hastalığına bağlı PH’nin (Grup 2, Tablo 1) dışlanmasını kolaylaştırır. PH’nin ciddiyeti, radyolojik anormalliklerin boyutuyla doğru orantılı değildir.

2.1.7.3. Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT) ve arteriyel kan gazı, altta yatan hava yolu ya da akciğer parankim hastalığının tabloya katkısını gösterir. PAH hastalarında genellikle akciğerde karbon monoksit diffüzyon kapasitesi düşüktür (tipik olarak beklenenin %40-80’i arasında) ve akciğer hacimlerinde hafif-orta derecede azalma vardır. Dinlenme halinde arteriyel oksijen gerilimi normaldir ya da normalin yalnızca biraz altındadır ve arteriyel karbon dioksit gerilimi alveolar hiperventilasyon nedeniyle azalmıştır. SFT’deki ve kan gazındaki değişikliklere göre PH’nin akciğer hastalıklarına veya hipoksiye bağlı (Grup 3) olduğu yönünde karar verilebilir.

2.1.7.4. Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi (TTE), PH şüphesi olan hastaların erken taramasında kullanılan ulaşılabilir ve girişimsel olmayan en önemli yöntemdir. TTE sPAB dahil olmak üzere sağ kalp hemodinamikleriyle bağıntılı birçok değişkenin saptanmasına olanak verir ve PH kuşkusu olan tüm olgulara mutlaka uygulanmalıdır (1).

sPAB, TTE ile non-invazif olarak hesaplanabilmektedir. Devamlı akım (CW) Doppler yöntemi ile TY akımının geri kaçış hızı (TRV) ölçülebilir. Basitleştirilmiş Bernoulli denklemi ($P=4 \times TRV^2$) kullanılarak triküspit kapak üzerinden sistolik basınç farkı hesaplanabilir. Hesaplanan basınç değeri ile inferior vena kavanın (VKİ) çapı ve bu venin solunum sırasındaki değişkenliği göz önüne alınarak hesaplanan sağ atriyum basıncı (SağAB; çoğu zaman sabit bir değer olarak 5 ya da 10 mmHg esas alınmaktadır) toplanarak sPAB değeri tahmin edilebilir (sPAB = TY basınç farkı + SağAB). Pulmoner darlık yok ise, SağV sistolik basıncı ile sPAB eşit kabul edilir.

Tablo 4. PH varlığını saptamada TRV'yi, dinlenme halinde Doppler ile hesaplanan sPAB'ı ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenleri temel alan ölçütler

Ekokardiyografik Tanı	Sınıf	Düzy
PH olasılık dışı; TRV ≤ 2.8 m/sn, sPAB ≤ 36 mmHg ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik bulgular yok.	I	B
PH mümkün; TRV ≤ 2.8 m/sn, sPAB ≤ 36 mmHg ama PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik bulgular var. TRV 2.9-3.4 m/sn, sPAB 37-50 mmHg ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler var ya da yok.	IIa IIa	C C
PH olası; TRV ≥ 3.4 m/sn, sPAB > 50 mmHg ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik bulgular var ya da yok.	I	B
PH taramasında egzersiz sırasında Doppler ekokardiyografi önerilmektedir.	III	C
<i>ESC 2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır (1)</i>		

Ekokardiyografik değerlendirmede PH şüphesi olan tüm olgulara TRV'den bağımsız olarak PH'den kuşulanılmasına neden olacak ya da bu kuşkuyu kuvvetlendirecek diğer ekokardiyografik bulgular araştırılmalıdır. SağA ve SağV'de

genişleme, normal veya küçük ve “D” şeklini almış SolV, interventriküler septumun anormal paradoksal hareketi (artmış SağV basınç yüküne bağlı), pulmoner kapak gerikaçış hızında artış ve pulmoner akselerasyon zamanınının (PAZ) kısa olması bunlar arasında yer alır. SağV duvar kalınlığında artış ve pulmoner arterin (PA) dilatasyonu da PH’yi düşündürür ancak bunlar daha çok hastalığın ileri evrelerinde görülmektedir.

ESC PH Görev Grubu’nun önerdiği, PH’nin varlığını saptamada TRV’yi, dinlenme halinde Doppler ile hesaplanan sPAB’ı ve PH’yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenleri temel alan ölçütler Tablo 4’de sunulmuştur.

2.1.7.5. Ventilasyon/Perfüzyon Akciğer Sintigrafisi

Tedavi edilebilir KTEPH hastalarını saptamak için, PH hastalarında akciğer ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisinin yapılması önerilmektedir. Duyarlılık bilgisayarlı tomografiden (BT) daha yüksek olduğu için, KTEPH’te V/Q sintigrafisi tercih edilen tarama yöntemi olarak bildirilmiştir. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinde normal ya da düşük olasılık izlendiği durumlarda KTEPH tanısı %90-100 duyarlılıkla ve %94-100 özgüllükle dışlanabilir (29). PAH hastalarında V/Q sintigrafisi normal olabileceği gibi perfüzyonda periferde eşleştirilemeyen ve segmental olmayan küçük defektler de gözlenebilir. Tamamlayıcı araştırma yöntemi olarak kontrastlı BT kullanılabilirse de bu yöntem V/Q sintigrafisinin ya da geleneksel pulmoner anjiyografinin yerine geçemez.

2.1.7.6. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi, Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi ve Pulmoner Anjiyografi

Yüksek çözünürlüklü BT (HRCT), akciğer parankimini detaylı olarak görüntüler ve interstiyel akciğer hastalığı, amfizem gibi PH’ye neden olan patolojilerin tanısını kolaylaştırır. BT’de yaygın santral buzlu cam görünümü ve interlobüler septumlarda kalınlaşma, interstiyel ödem değişiklikleri PVOH’u düşündürür.

PA’da cerrahi yoldan erişilebilecek KTEPH bulguları bulunup bulunmadığını göstermede kontrastlı BT anjiyografi yararlı olabilmektedir. Bu tetkik ile tam oklüzyon, bantlar ve ağlar (web) gibi tipik anjiyografik KTEPH bulguları ve intimal düzensizlikler dijital subtraksiyon anjiyografisindeki kadar güvenilir bir biçimde gösterilebilir.

Bazı merkezler, endarterektomiden fayda görecekt KTEPH hastalarının belirlenmesi amacıyla geleneksel pulmoner anjiyografiyi kullanmaya devam etmektedir (30).

2.1.7.7. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kardiyak MRG SağV boyutları, morfolojisi ve işlevinin değerlendirilmesini sağlar ve kan akışıyla ilgili atım hacmi, kalp debisi (KD), PA distensibilitesi ve SağV kitlesi gibi özelliklerin non-invazif olarak ölçülmesine olanak verir. MRG verileri, özellikle izlem amacıyla sağ kalp hemodinamiğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Başlangıçta atım hacminde azalma, SağV diyastol sonu hacminde artış ve SolV diyastol sonu hacminde azalma olumsuz prognozla ilişkilidir. İzlemede bu üç prognostik bulgudan SağV diyastol sonu hacminde artış, ilerleyen SağV yetersizliğini gösteren en önemli gösterge olabilir (31).

2.1.7.8. Kan Testleri ve İmmünoloji

Bütün hastalarda rutin biyokimya, hematoloji, tiroid işlev testleri ve bir dizi diğer kan tetkiklerinin yapılması önerilmektedir. Altta yatan BDH, HIV ve hepatit gibi patolojilerin olup olmadığını belirlemede serolojik testler büyük önem taşır. Karaciğer hastalığı bulunan kişilerin bir kısmında PAH bulgularına rastlanabilir. Bu yüzden klinik anormallikler saptanması halinde karaciğer testleri ve hepatit serolojisi mutlaka araştırılmalıdır. PAH'ta tiroid hastalığı oldukça yaygındır ve klinik kötüleşme durumunda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (32).

2.1.7.9. Abdominal Ultrason Görüntülemesi

Karaciğer sirozu ve/veya portal hipertansiyon, abdominal ultrason ile güvenilir bir şekilde dışlanabilir. Kontrast madde uygulaması ve renkli Doppler incelemesiyle tanının doğruluğu artmaktadır.

2.1.7.10. Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite

PH tanısını netleştirmek, hemodinamik bozukluk boyutunu değerlendirmek ve pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini tespit etmek için SKK yapılmaktadır. SKK ile PAB (sistolik,diyastolik ve ortalama), SağAB, pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) ve SağV basınçları ölçülebilir. KD ölçümü için genellikle termodilüsyon ve Fick yöntemleri, bazen de biyoempedans yöntemi kullanılmaktadır. Sistemik-pulmoner

şant varsa Fick yöntemi kullanılmalıdır. Superior vena kava, PA ve sistemik arter kan örneklerinde oksijen saturasyonu belirlenerek PVD hesaplanmalıdır.

SKK ile oPAB'ın ≥ 25 mmHg, PVD'nin >3 Wü (Wood ünite) üzerinde olması PH tanısı için yeterlidir. PKUB değeri ≤ 15 mmHg olduğunda prekapiller PH, >15 mmHg olduğunda ise postkapiller PH düşünülür (1).

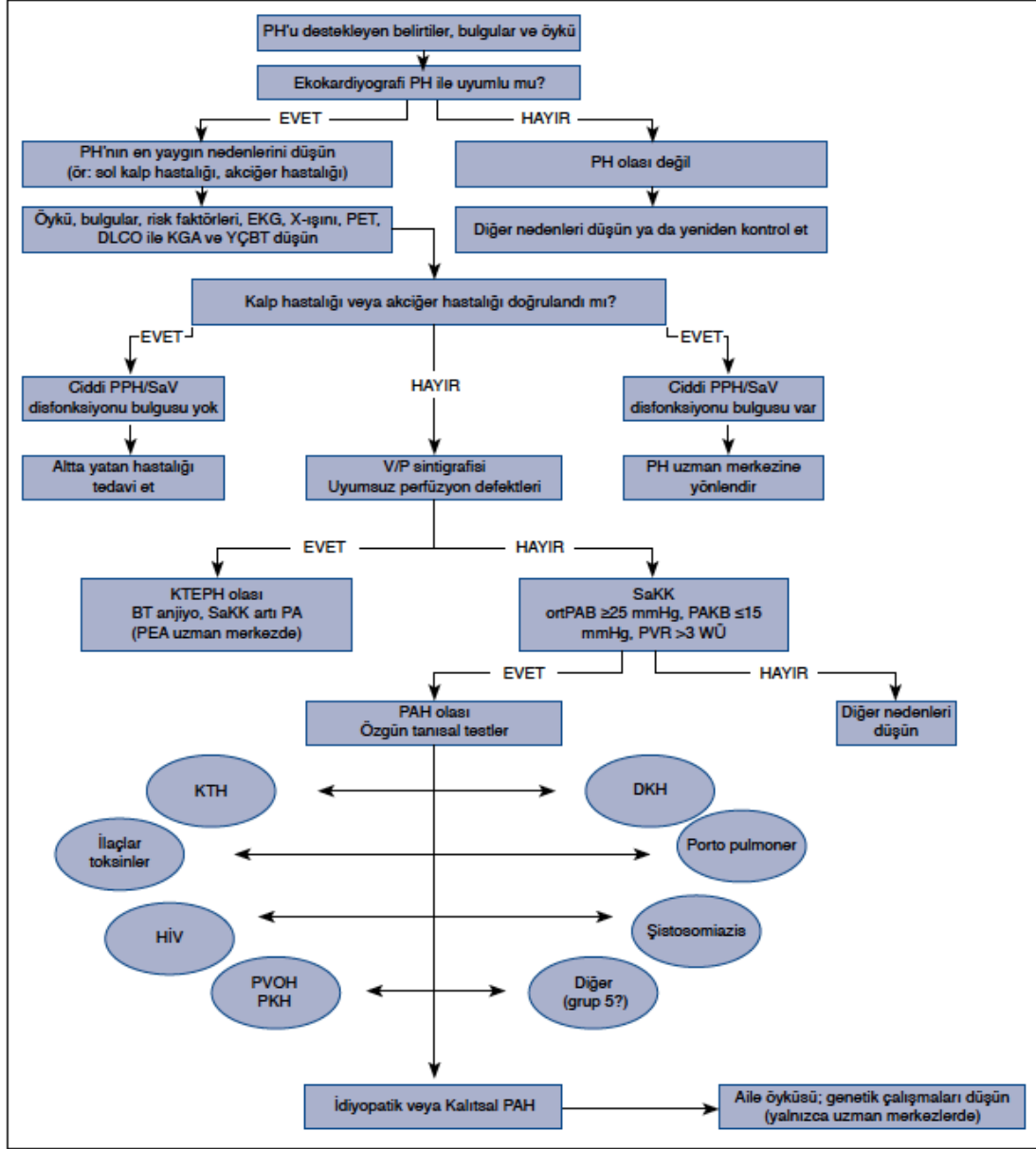
PAH'ta tanısal SKK yapılırken, uzun süreli kalsiyum kanal blokeri (KKB) tedavisinden fayda sağlayacak hastaları saptamak için vazoreaktivite testi uygulanmaktadır (33). Akut vazodilatatör testinde kısa etkili, güvenli ve kolay uygulanabilen, sistemik etkileri olmayan ya da sınırlı olan ilaçlar kullanılmalıdır. Bu amaçla en yaygın kullanılan ve önerilen ajan NO'dur. NO dışında intravenöz (i.v) epoprostenol veya i.v adenozin (sistemik vazodilatatör etki riski vardır) kullanılabilir (34).

Kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda, seçilen ajanın uygulanmasından sonra oPAB değerinde ≥ 10 mmHg azalma ile mutlak oPAB değerinin ≤ 40 mmHg olması halinde vazoreaktivite yanıtı pozitif olarak kabul edilmektedir. Bu ölçütlere İPAH hastalarının yaklaşık %10'unda ulaşılabilmektedir. Pozitif yanıt veren İPAH hastalarının da yaklaşık yarısında (%50) KKB'lere uzun süreli pozitif yanıt alınmaktadır ve yalnızca bu olgularda KKB tedavisinin devam ettirilmesi önerilmektedir (33). Kalıtsal PAH, anoreksijen kullanımına bağlı PAH, BDH ve HIV hastaları gibi APAH tiplerinde vazoreaktivite testlerinin ve uzun süreli KKB tedavisinin yararı İPAH hastalarındaki kadar net değildir. DKH ile bağlantılı PAH hastalarında, uzun süreli KKB tedavisinin yararına ilişkin yeterli veri mevcut değildir ve bu hastalarda vazoreaktivite testi yapılmasının yararı belirsizdir. Grup 2, 3, 4 ve 5 PH hastalarında akut vazoreaktivite testinin yapılması tavsiye edilmemektedir (1).

2.1.7.11. Tanısal Algoritma

PH için klinik şüphesi olan hastalarda tanısal yaklaşım oldukça önemlidir. Açıklanamayan efor dispnesi, senkop ve/veya sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda PH'den şüphelenilmelidir. TTE, PH olasılığını değerlendirmek için en önemli girişimsel olmayan tarama aracıyken, SKK tanının netleştirilmesinde

zorunluluk olmaya devam etmektedir. 2009 ESC kılavuzunda yer alan tanısal algorithmada, 2013 Nice toplantısı sonrasında bazı değişikliklere gidilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Pulmoner Hipertansiyon (PH) için tanısal yaklaşım KGA: Kan gazı analizi; DKH: Doğumsal kalp hastalığı; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; DLCO: Akciğerlerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi; EKG: Elektrokardiyografi; YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; KTH: Bağ dokusu hastalığı; PA: Pulmoner anjiyografi; PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; PAKB: Pulmoner arteriyel kama basıncı; PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatosis; PEA: Pulmoner endarterektomi; PFT: Pulmoner fonksiyon testi; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVOH: Pulmoner venooklüzif hastalık; PVR: Pulmoner vasküler rezistans; SaKK: Sağ kalp kateterizasyonu; SağV: Sağ ventrikül; V/P: Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi; X-ışını: Göğüs radyogramı. **2013 yılında toplanan V. Dünya PH Sempozyumu'nun özet makalesinden alınmıştır (3)**

Bu versiyon sadeleştirilmiş ve bazı açılardan daha özgündür. V/Q sintigrafisinden PVOH'a giden yol silinmiştir (35). Akciğer DLCO ölçümleri ilk değerlendirmeye eklenmiştir çünkü özellikle pulmoner fibrozis ve amfizemin birlikte bulunduğu hastalarda tek başına spirometrinin parankimal hastalığı ortaya çıkaramadığı gösterilmiştir (36).

Hastaların klinik bulgu ve şikayetleri, altta yatan predispozan hastalıklar ve tanısal yöntemlerin uygulanma kolaylığına göre ilk önce daha sık gözlenen ve daha hızlı tanı koyulabilen PH klinik gruplarının (Grup 2; Sol kalp hastalığına bağlı PH, Grup 3; Akciğer hastalıkları/hipoksi ilişkili PH) dışlanması gereklidir. Daha sonrasında KTEPH ayırt edilmelidir. KTEPH dışlandıktan sonra ise Grup 1'i oluşturan PAH'ın farklı tipleri ve Grup 5'teki daha seyrek durumlar üzerinde durulmalıdır (Şekil 1).

Aile öyküsü, BDH, DKH, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon, hemolitik anemi ya da PAH'a neden olabileceği bilinen ilaç veya toksin kullanım öyküsü gibi PAH gelişimiyle bağlantılı eşlik eden durumları ve/veya risk faktörleri bulunan hastalar dikkatle araştırılmalıdır (Şekil 1).

2.1.8. Ağırlık Derecesinin Değerlendirilmesi

PH tanısı konulunca, tedaviye ilişkin kararlar verilmeden önce hastalığın ağırlık derecesi değerlendirilmelidir. Hastanın klinik durumunun değerlendirilmesi ilk tedavinin seçilmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve gerekiyorsa bir üst tedavi basamağına çıkılmasında belirleyici bir rol oynar (1).

2.1.8.1. Klinik ve Ekokardiyografik Parametreler

PH hastalarında gerek klinik, gerekse de hemodinamik değerlendirmeler ile tedavi yaklaşımına kılavuzluk edebilecek önemli bilgiler elde edilir. Ayrıca PH etiolojisinin prognozu anlamlı olarak etkilediği unutulmamalıdır (37).

Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı (DSÖ-FS) (Tablo 5) sağkalım açısından güçlü bir tahmin göstergesi olmaya devam etmektedir. Tedavi edilmeyen İPAH ya da kalıtsal PAH hastalarında medyan sağ kalımın DSÖ-FS 4'te 6 ay, DSÖ-FS 3'te 2.5 yıl, DSÖ-FS 1 ve 2'de ise 6 yıl olduğu gösterilmiştir (38). Çok genç ya da

ileri yaş (<14 yaş ya da >65 yaş), egzersiz kapasitesinde azalma, senkop, hemoptizi ve SağV yetersizliği bulguları da İPAH'ta kötü prognozu göstermektedir (1).

TTE'de çok sayıda göstergeye ulaşılmaktadır. Bunlar arasında çok değişkenli analizde prognostik değeri en yüksek olanlar perikard effüzyonu, sağ atriyum alan indeksi/indeksli sağ atriyum alanı, egzantrik SolV indeksi (39) ve SağV Doppler indeksidir (40). TRV temelinde hesaplanan sPAB'ın prognostik değeri yoktur (39). Triküs pit anüler plan sistolik esneme mesafesinin de (TAPSE) prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (41).

Tablo 5. DSÖ PH fonksiyonel sınıflandırması (42)

Sınıf I	PH'si olan, ancak buna bağlı fiziksel aktivite kısıtlaması olmayan hastalar. Olağan fiziksel aktiviteler beklenenin üzerinde dispne ya da halsizlik, göğüs ağrısı ya da bayılma hissine neden olmaz.
Sınıf II	PH'si 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 III	PH'si 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 IV	PH'si 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.
<i>ESC 2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır (1).</i>	

2.1.8.2 Hemodinamik Parametreler

İstirahat halinde SKK ile elde edilen hemodinamik verilerin prognostik değerleri olduğu gösterilmiştir (38). Bunlar arasında PA oksijen saturasyonu, SağAB, KD, PVD ve belirgin bir vazoreaktivite yanıtı bulunmaktadır. PAB'ın da prognostik değeri vardır ancak ilerleyen evrelerde SağV yetersizliğine paralel olarak düşme eğiliminde olduğu için güvenilirliği giderek azalır.

2.1.8.3. Egzersiz Kapasitesi

Hastalarda egzersiz kapasitesini belirlemek için genellikle 6 dakika yürüme testi (6-DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) kullanılır.

6-DYT teknik açıdan basit, ucuz, tekrarlanabilir ve her klinikte yapılabilecek standartlaştırılmış bir testtir (43). Test sırasında yürünen mesafe yanında, efor dispnesi (Borg ölçeği), parmaktan ölçülen oksijen saturasyonu ve koldan ölçülen arteriyel basınç kaydedilmektedir. Yürüme mesafesinin 332 metrenin (44) ya da 250 metrenin (45) altında olması ve %10'un üzerinde oksijen desaturasyonu (46), PAH hastalarında olumsuz prognozu göstermektedir. İPAH hastalarının 3 ay boyunca i.v. epoprostenol ile tedavisi sonrasında yürüme mesafesinin 380 metrenin üzerine çıkmasının olumlu sağkalım ile bağlantılı olduğu, yürüme mesafesinde başlangıca göre artış sağlanmasının ise sağkalımı olumlu etkilemediği bildirilmiştir (45). PH ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda 6-DYT mesafesindeki artış başlıca sonlanım noktası olarak ele alınmaktadır.

KPET testinde her basamakta sürekli olarak gaz değişimi ve ventilasyon kaydedilmektedir. KPET yapılan İPAH hastalarında doruk oksijen kullanımının (<10.4 ml O₂/kg/dk) ve egzersiz sırasında doruk sistolik arteriyel basıncının (<120 mmHg) bağımsız kötü prognoz göstergeleri olduğu belirlenmiştir (47).

6-DYT, PH tedavilerinin etkilerini değerlendirmede Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından kabul edilmiş tek egzersiz sonlanım noktası olmaya devam etmektedir.

2.1.8.4. Biyokimyasal Parametreler

PH hastalarında SağV yetersizliğinin prognozu olumsuz etkilediği daha önceden bilinmektedir. Bu yüzden SağV fonksiyonlarının girişimsel olmayan yöntemler ile izlenmesi giderek önem kazanmaktadır.

Serum ürik asit (ÜA) düzeyi iskemik periferik dokularda oksidatif metabolizma bozukluğunun göstergesidir ve İPAH hastalarında yüksek ÜA düzeylerinin olumsuz sağkalım ile ilişkili olduğu daha önceden gösterilmiştir (48).

Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve B-tipi natriüretik peptid (BNP), miyokard duvar stresine yanıt olarak salınan, vazodilatasyon ve natriüze neden olan protein

yapıda maddelerdir ve SağV yetersizliğinin izlenmesinde bu maddelerin kullanımına gösterilen ilgi daha çok BNP üzerine yoğunlaşmıştır. BNP sentezindeki en son adım, öncülü olan yüksek molekül ağırlıklı proBNP'nin biyolojik olarak aktif olmayan N-terminal segmentine (NT-proBNP) ve düşük molekül ağırlıklı BNP'ye ayrılmasıdır. NT-proBNP'nin yarılanma ömrü daha uzundur ve bu molekül gerek kan dolaşımında, gerekse örnek alındıktan sonra daha stabildir. PH'de başlıca ölüm nedeni SağV yetersizliğidir ve BNP/NT-proBNP düzeyleri SağV işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır. BNP değerinin 180 pg/ml ve NT-proBNP değerinin 1400 pg/ml üzerinde olmasının, uzun dönemde kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (49). Aynı zamanda izlemde NT-proBNP düzeylerinde artış olması da kötü prognozu gösterirken (50), düşük ve stabil ya da azalan BNP/NT-proBNP değerleri başarılı hastalık kontrolünü göstermektedir. PH hastalarında BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri hem başlangıçta risk düzeyi belirlemede, hem de izlemde tedavi etkinliğini değerlendirmek için ölçülen oldukça önemli biyokimyasal parametrelerdir.

PAH ve KTEPH hastalarının dahil edildiği 2 yıllık izlemi içeren bir başka çalışmada, miyokard hasarının göstergesi olarak kabul edilen troponin T yüksekliğinin, ölümcül sonlanım açısından bağımsız tahmin göstergesi olduğu gösterilmiştir (51).

Diğer yandan, PH hastalarında prognostik bilgi verebileceği düşünülen birçok biyobelirteç üzerinde araştırmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir (52-55).

2.1.8.5. Prognoz, Tedavi Hedefleri ve İzlem Stratejisi

PH hastalarının düzenli aralıklarla yapılan kontrollerinde, daha önceden bahsedilen prognostik önemi kabul edilmiş değişkenler üzerinde durulmalıdır. Tedavi kararlarında da semptomları ve egzersiz kapasitesini yansıtan ve sonlanımın tahmin edilmesi açısından önemi olan parametreler temel alınmalıdır. ESC 2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda yer alan prognostik önemi bilinen ve izlemde yaygın biçimde kullanılan bir dizi parametre Tablo 6'da sıralanmıştır. Her görüşmede tablodaki bütün parametrelerin değerlendirilmesi gerekmezken, kılavuza ait uygun değerlendirme ve zamanlamaya ilişkin öneriler Tablo 7'de yer almaktadır. Çeşitli değerlendirmelerde birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilebileceği için, tek bir parametreye dayanmamak son derece önem taşır.

Tablo 6. PH’de hastalığın ağırlık derecesini, stabilitesini ve prognozunu değerlendirmede önemi kabul edilmiş parametreler (56)

Prognoz daha iyi	Prognozda belirleyiciler	Prognoz daha kötü
Yok	Klinik SağV yetersizliği	Var
Yavaş	Semptomların ilerleme hızı	Hızlı
Yok	Senkop	Var
I, II	DSÖ-FS	IV
Daha uzun (>500 m)	6-DYT	Daha kısa (<300 m)
Pik VO ₂ >15 ml/dk/kg	KPET	Pik VO ₂ <12 ml/dk/kg
Normal ya da normale yakın	BNP/NT-proBNP düzeyleri	Çok yüksek ve yükseliyor
Perikard effüzyonu yok, TAPSE >2 cm	TTE bulguları	Perikard effüzyonu var, TAPSE <1.5 cm
SağAB <8 mmHg ve Kİ ≥2.5 l/dk/m ²	Hemodinamikler	SağAB >15 mmHg ve Kİ ≤2 l/dk/m ²

BNP= B-tipi natriüretik peptid; Kİ= kardiyak indeks; 6-DYT= 6 dakika yürüme testi; SağAB= sağ atriyal basınç; TAPSE= triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi; DSÖ-FS= Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı; VO₂= oksijen tüketimi. ESC 2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu’ndan alınmıştır (1).

Klinik ve girişimsel olan/olmayan bulgular temelinde hastaların klinik durumu stabil ve tatmin edici, stabil ancak tatmin edici değil, stabil değil ve kötüleşiyor şeklinde 3 kategoriye ayrılmıştır (1).

- 1. Stabil ve tatmin edici** – Bu durumdaki hastalarda Tablo 6’deki “prognoz daha iyi” sütununda belirtilen koşulların çoğu bulunmalıdır. Özellikle hastada klinik SağV yetersizliği bulguları olmamalı, hasta stabil olarak DSÖ-FS 1 ya da senkopsuz 2 sınıfında olmalı, hastanın bireysel durumuna göre 6-DYT mesafesi >500 m, pik VO₂ >15 mL/dk/kg ve BNP/NT-proBNP plazma seviyeleri normal ya da normale yakın olmalı, perikard effüzyonu olmamalı, TAPSE >2 cm, SağAB <8 mmHg ve Kİ ≥15 l/dk/m² olmalıdır.
- 2. Stabil ancak tatmin edici değil** – Bu durumdaki bir hasta stabil olmasına karşın, durumu kendisi ve tedavisinden sorumlu hekim açısından yeterli düzeyde değildir. Stabil ve tatmin edici durumdaki hastaların tanımında belirtilen ve Tablo 6’nın ilk sütununda yer alan sınırların bir bölümüne ulaşamamaktadır. Bu hastaların yeniden değerlendirilmesi ve tedavisine yönelik bir düzenlemenin yapılması gerekmektedir.

3. **Stabil değil ve kötüleşiyor** – Bu durumdaki hastalarda Tablo 6’deki “prognoz daha kötü” sütununda belirtilen koşulların çoğu bulunmaktadır. Özellikle SağV yetersizliğinde ilerlemeye işaret eden semptom ve bulgular vardır. DSÖ-FS’de 2’den 3’e ya da 3’den 4’e geçiş şeklinde kötüleşme görülmektedir. 6-DYT mesafesi <300 m, pik VO₂ <12 ml/dk/kg’dır. BNP/NT-proBNP plazma seviyeleri yükselmektedir. Perikard effüzyonu vardır ve TAPSE değeri <1.5 cm’dir. SağAB >15 mmHg’dır ve yükselmektedir ya da KI ≤2 l/dk/m²’dir ve düşmektedir. SağV işlevinde bozukluğa işaret edebilecek angina ve senkop başlaması ya da senkop sıklığında artış olumsuz bir prognoz göstergesidir ve düşük debili kalp yetersizliğinin göstergesi olduğu için derhal değerlendirilmelidir. Bu hastalarda supraventriküler aritmiler de görülebilir ve aritmi gelişmesi klinik durumun kötüleşmesine sebep olabilir (28,38,39,41,45,47,49,56).

PH hastalarında üzerinde durulabilecek tedavi hedefleri Tablo 6’nın “stabil ve tatmin edici” tanımında ve “prognoz daha iyi” sütununda sıralanan yaklaşımlardan oluşmaktadır. Hedeflenen değerler ve tedavi hedefleri tek tek hastaların gereksinimleri temelinde uyarlanmalıdır. Tablo 7’de PH hastalarında önerilen izlem stratejileri ve zamanlamalarıyla ilgili öneriler yer almaktadır.

Tablo 7. PH hastalarında önerilen izlem parametreleri ve zamanları

	Başlangıçta (tedavi öncesinde)	3-6 ayda bir	Tedavi sonrası ya da değişiminden 3-4 ay sonra	Klinik kötüleşme halinde
Klinik değerlendirme				
DSÖ-FS	+	+	+	+
EKG				
6-DYT	+	+	+	+
KPET	+		+	+
BNP/NT-proBNP	+	+	+	+
TTE	+		+	+
SKK	+ ^a		+ ^b	+ ^b

DSÖ-FS= Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf; EKG= elektrokardiyografi; 6-DYT= 6 dakika yürüme testi; KPET= kardiyopulmoner egzersiz testi; BNP= B-tipi natriüretik peptid; TTE= transtorasik ekokardiyografi; SKK= sağ kalp kateterizasyonu.

^a Tavsiye edilmektedir, ^b Yapılmalıdır

ESC 2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu’ndan alınmıştır (1).

2.1.9. Tedavi

Geçtiğimiz yıllarda ve yakın süreçte, PH'de var olan ve yeni keşfedilmiş birçok spesifik ilaç tedavisi ve girişimsel yöntemler ile olumlu sonuçlar elde edilmiş olsa da, hastalık tam iyileşme sağlanamayan kronik seyirli olmaya devam etmektedir. Gerek yüksek maliyet, gerekse de ilaçların ve girişimsel tedavilerin potansiyel yan etkileri nedeniyle, PH kılavuzları bu hastaların tedavilerinin multidisipliner bir yaklaşım içerisinde ve deneyimli merkezler tarafından yürütülmesini önemle vurgulamaktadır. 2013 V. Dünya PH Sempozyumu sonrası güncellenen PH tedavi algoritması Şekil 2'de özetlenmiştir. PH hastalarının tedavisi genel önlemler, destek tedavisi, özgül ilaç tedavisi ve diğer tedaviler başlıkları altında özetlenebilir.

2.1.9.1 Genel Önlemler

PAH hastalarına günlük yaşamdaki genel uğraşlar konusunda duyarlı bir yaklaşımla danışmanlık yapılmalıdır. Hastaların ve ailelerin destek gruplarına katılmaya teşvik edilmesi hastalıkla baş etme, özgüven ve geleceğe bakış açılarından yararlı katkılar sağlayabilir.

Yakın zamanda gerçekleştirilmiş randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) sonucunda, egzersiz yapmayan hastalar ile karşılaştırıldığında eğitilmiş PH hastalarının daha yüksek fiziksel aktivite, yorgunluk şiddetinde azalma, 6-DYM, kardiyorespiratuvar fonksiyonlar ve yaşam kalitesinde iyileşmeler bildirilmiştir (57). Bu nedenle 2013 Nice V. PH Sempozyumu'nda egzersiz ve rehabilitasyon için öneri Sınıf I ve Kanıt Düzeyi (KD) A olarak bildirilmiştir.

2009 ESC kılavuzunda, PAH hastalarında gebelikten kaçınılması Sınıf I, KD C olarak önerilmiştir. Yakın zamanda seçilmiş bir grup gebe PAH hastası üzerinde yapılan çalışmada (58) %62 oranında sağlıklı doğum bildirilmiş olsa da, 2013 Nice toplantısında tüm hastalarda gebelikten kaçınılması tavsiyesi üzerine tekrar düşünülmeden önce daha geniş serilerin gerekliliği bildirilmiştir (Sınıf I, KD C).

Hastalar oksijen desteği olmadan 1500-2000 metrenin üzerine çıkmamalıdır. Mümkün olduğunca uzun süreli uçak seyahatlerinden kaçınılmalıdır. DSÖ 3 ve 4 hastalarda ve arteriyel oksijen basıncı sürekli olarak <8 kPa (60 mmHg) olanlarda uçuş sırasında oksijen inhalasyonu uygulanması düşünülmelidir.

Tüm hastalara influenza ve pnömokoksik pnömoni aşuları tavsiye edilmektedir.

2.1.9.2. Destek Tedavisi

Sadece İPAH, KPAH ve anoreksijenlere bağlı PAH hastalarında oral antikoagülasyonu destekleyen kanıtlar mevcuttur, bu hastalarda oral antikoagülasyon önerilir (59). İPAH hastalarında hedef INR (uluslararası normalleştirilmiş oran) 2.0-3.0 arasındadır. KTEPH hastalarında ise oral antikoagülasyon tedavinin temelidir ve INR hedefi 2.0-3.0 arasında olmalıdır.

Dekompanse sağ kalp yetersizliği bulguları; santral venöz basınç artışı, karaciğer konjesyonuna bağlı hepatomegali, assit ve periferik ödemi olan hastalarda semptomları gidermek amaçlı diüretik ve aldosteron antagonistleri verilebilir. Hipovolemi ölümcül olabileceğinden hastalar bu açıdan dikkatlice takip edilmelidir.

Arteriyel kan oksijen basıncı sürekli olarak 8 kPa'nın (60 mmHg) altında olan hastalara günde en az 15 saat süresince >8 kPa'lık bir arteriyel oksijen basıncı elde etmek amaçlı oksijen tedavisi önerilmektedir (60).

Digoksin'in İPAH hastalarında akut olarak kalp debisini iyileştirdiği gösterilmiş olsa da, uzun süreli tedavide etkinliği henüz bilinmemektedir (61). PH hastalarında gözlenen atriyal taşiaritmilerin tedavisinde, ventrikül hızını yavaşlatmak amaçlı digoksin kullanılabilir.

2.1.9.3. Özgül İlaç Tedavisi

Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB) – Sadece İPAH, KPAH ve anoreksijenlere bağlı PAH hastalarına yapılan vazoreaktivite testi sonucu pozitif saptanan olgulara başlanması önerilmektedir. Vazoreaktivite testi pozitif saptanan İPAH hastalarının yaklaşık yarısının uzun süreli KKB tedavisinden fayda gördüğü bildirilmiştir. Bu amaçla en çok kullanılan ajanlar nifedipin, diltiazem ve daha az olarak amlodipindir (33). Bu ajanların İPAH'ta etkinliği gösterilmiş dozları görece yüksektir. Nifedipin günde 120-240 mg, diltiazem ise günde 240-720 mg uygulanmakta, amlodipin dozu ise 20 mg'a kadar çıkılabilmektedir. Tedaviye düşük dozlarda başlanıp, dikkatle ve yavaşça doz artırılarak tolere edilebilen maksimum doza ile devam edilmesi önerilmektedir (33). Tedavi başlandıktan 3-4 ay sonra yeterli klinik yanıt elde

edilemez ise tedaviye diğerk spesifik ilaçlar eklenmelidir. APAH'ta da vazoreaktivite testi yapılabilirken (IIB-C), özellikle DKH ve BDH'de uzun süreli KKB tedavisinin yararı net değildir. Vazoreaktivite testi uygulanamayan ya da negatif yanıt alınan olgularda oluşabilecek şiddetli yan etkiler nedeniyle (hipotansiyon, senkop ve SağV yetersizliği gibi) KKB verilmemelidir.

Prostanoidler – Prostatiklin, endotel hücreleri tarafından üretilen ve bütün damar yataklarında güçlü vazodilatasyona neden olan bir bileşiktir. PAH patogeneğinde, endotel disfonksiyonu sonucunda azalmış prostatiklin sentezine bağlı olarak yeterli vazodilatatör etki oluşmamaktadır (62). PAH tedavisinde, bu etki mekanizmasından yola çıkılarak prostatiklin analogları kullanılmaktadır. Güncel tedavide kullanılan prostatiklin analoglar arasında beraprost, epoprostenol, iloprost ve treprostini yer almaktadır.

Beraprost: Kimyasal açıdan stabil ve oral yoldan aktif ilk prostatiklin analogudur. Avrupa ve ABD'de gerçekleştirilen çalışmalarda egzersiz kapasitesinde kısa süreli (3-6 ay) düzelmeye izlenirken, hemodinamik yarar sağlanmamıştır (63).

Epoprostenol: Yarılanma ömrü 3-5 dakika olan ve kateter aracılığıyla sürekli infüzyon şeklinde uygulanan sentetik prostatiklin analogudur. İPAH ve skleroderma ilişkili PAH hastalarının dahil edildiği 3 randomize klinik çalışmada (RKÇ) semptomlarda iyileşme, egzersiz kapasitesinde artış ve hemodinamik iyileşmeler bildirilmiştir (64). Bir diğerk çalışmada ise İPAH hastalarında sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir ve bu özelliğe sahip ilk PAH spesifik ajandır (65).

İloprost: Stabil formda prostatiklin analogudur. İntravenöz, inhaler ve oral formları mevcuttur. En sık görülen yan etki kızarma ve çene ağrısıdır. İloprost ile yapılmış 2 çalışmada (AIR, STEP) hastaların egzersiz kapasitesi, semptomlar, PVD ve klinik olaylarda iyileşme olduğu gösterilmiştir (66).

Treprostini: Epoprostenol'ün bir trisiklik benzidin analogudur ve kimyasal yapısı oda sıcaklığında uygulamaya yetecek ölçüde stabildir. Treprostini ile yapılmış dünya çapında en geniş RKÇ'de egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve semptomlarda iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (67).

Endotelin Reseptör Antagonistleri (ERA) – PAH hastalarında plazmada ve akciğer dokusunda endotelin sisteminin aktive olduğu gösterilmiştir. Endotelin-1, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde iki ayrı reseptör izoformu olan endotelin-A ve endotelin-B reseptörlerine bağlanarak vazokonstriktör ve mitojen etkiler yaratır. PAH tedavisinde bu reseptörlere bağlanarak endotelin-1'in etkisini nötralize eden ilaçlar arasında; bosentan, ambrisentan, macitentan ve sitaksentan yer almaktadır.

Ambrisentan: Endotelin-A reseptörü için seçici, propanoik asit sınıfından sülfonamid olmayan bir ERA'dır. Ambrisentan bir pilot ve 2 RKÇ'de (ARIES 1 ve 2) değerlendirilmiş ve İPAH, BDH ve HIV enfeksiyonu ilişkili PAH hastalarında semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve klinik tablonun kötüleşmesine kadar geçen süre açılarından etkin olduğu gösterilmiştir (68). Karaciğer toksisitesi diğer ERA'lara göre daha düşük olmakla birlikte, periferik ödem insidansında artış olduğu bildirilmiştir.

Sitaksentan: Oral yoldan etkili seçici bir endotelin-A reseptör antagonistidir. FS 2 ve 3 olan İPAH, BDH ve DKH ilişkili PAH hastaları üzerinde yapılan 2 RKÇ'de, egzersiz kapasitesinde artış ve hemodinamik iyileşmeler gösterilse de yüksek oranda karaciğer toksisitesi izlenmesi nedeniyle 2010 yılında piyasadan geri çekilmiştir (69).

Bosentan: Oral yoldan aktif bir çifte endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonistidir ve sınıfının ilk molekülüdür. Bosentan 5 büyük RKÇ'de (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 ve EARLY) PAH (İPAH, BDH ve Eisenmenger ile ilişkili PAH) hastalarında değerlendirilmiş ve egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıf, hemodinamik durum, ekokardiyografi ve Doppler değişkenleri ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açılarından düzelme sağladığı gösterilmiştir (70-72). Tedaviye günde iki kez 62.5 mg dozunda başlanır, 4 hafta sonra 125 mg dozuna çıkarılır. Geri dönüşümlü ve doz bağımlı karaciğer toksisitesi olasılığı (%10) nedeniyle ayda 1 kez karaciğer fonksiyon testi yapılması önerilir.

Macitentan: Bir diğer oral çifte endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonistidir ve endotelin-A seçiciliğinin endotelin-B'ye kıyasla 50 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Macitentan ile tedavi edilen 742 hastanın dahil edildiği çalışmada (SERAPHIN), PAH hastaları arasında morbidite ve mortaliteyle ilgili birleşik sonlanım noktalarında azalma ve egzersiz kapasitesinde artış bildirilmiştir

(73). PAH tedavisinde Epoprostenol'den sonra sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmiş ikinci ilaçtır.

NO Yolağı Üzerinden Etkili İlaçlar – PAH'taki tedavi yaklaşımlarından bir diğeri ise NO sinyal yolağını hedef almaktadır. NO ile uyarılan çözünebilir guanilat siklaz (sGC), vasküler yatakta vazodilatasyona yol açan cGMP oluşumuna neden olur. Ortamdaki cGMP ise fosfodiesteraz tip-5 (PDE5) enzimi tarafından GMP'ye yıkılır. PAH tedavisinde uzun yıllardır kullanılan fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri (PDE5İ), PDE5 enzim inhibisyonu yaparak ortamdaki cGMP miktarının artışına ve sonuç olarak vazodilatasyona yol açarak etki göstermektedirler (sildenafil, vardenafil, tadalafil).

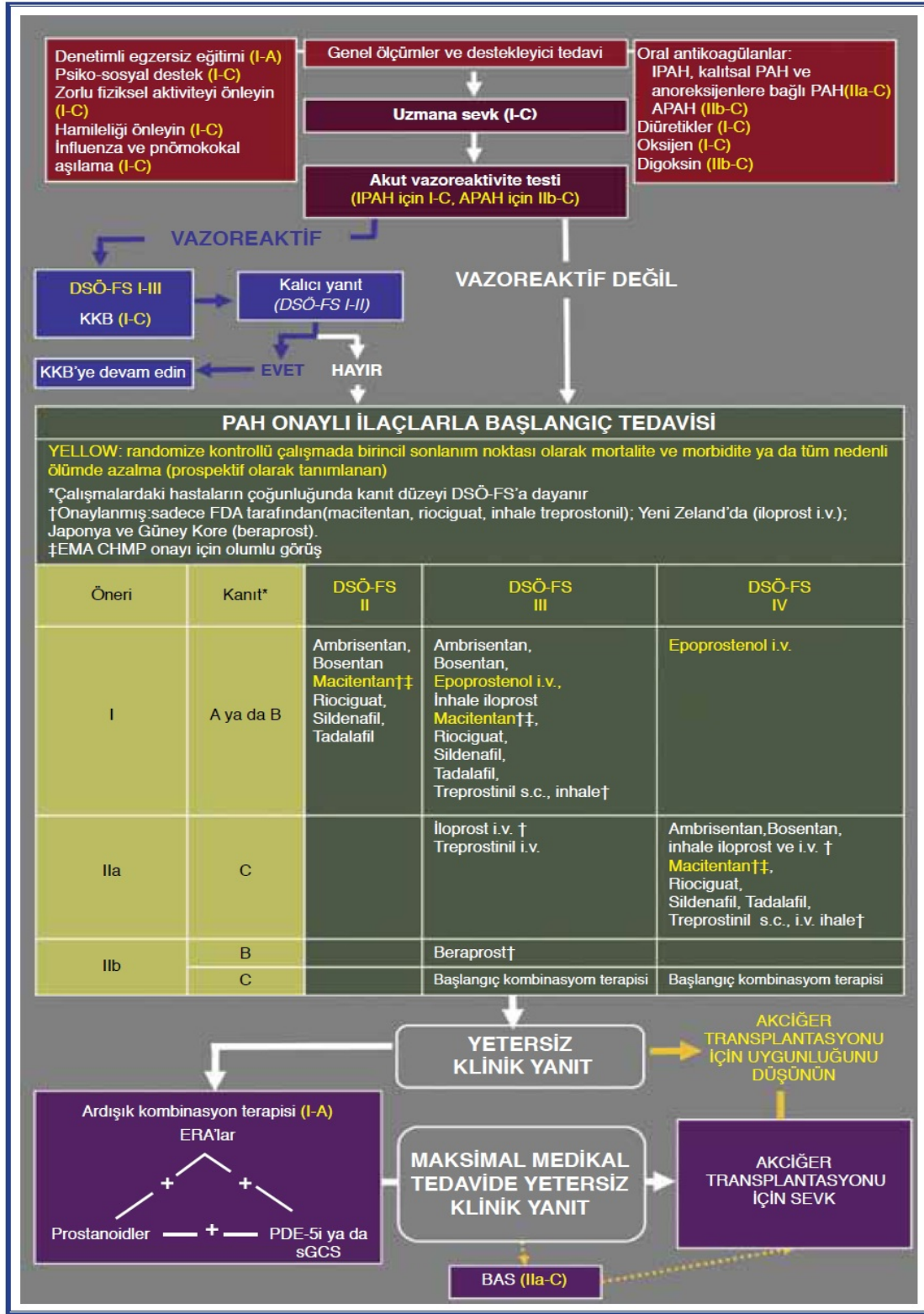
Riociguat: Endojen NO ile birlikte sinerjik etki gösteren ayrıca NO'dan bağımsız bir şekilde sGC'yi uyarıp cGMP oluşumuna yol açan ve sonuç olarak vazodilatasyona neden olan yeni bir ilaçtır. 443 PAH hastası üzerinde yapılmış RKÇ'de (PATENT), 2.5 mg'a kadar çıkılan dozlarda günde 3 defa verilen oral riociguat ile tedavi edilmiş grupta egzersiz kapasitesi, DSÖ-FS ve klinik kötüleşme zamanı üzerine olumlu sonuçlar gösterilmiştir (74). Riociguat, FDA tarafından PAH ve KTEPH için onay almıştır.

Sildenafil: Oral yoldan etkili, aktif, güçlü ve selektif PDE5İ'dir. Sildenafil ile tedavi edilen PAH hastalarında egzersiz kapasitesi, semptomlar ve/veya hemodinamik göstergeler üzerine olumlu sonuçların olduğu, 5 RKÇ ile daha önceden gösterilmiştir (75-78). Sildenafil için onaylanan doz günde 3 kez 20 mg'dır, ancak etkinin 1 yıla kadar sürmesinin sadece günde 3 kez 80 mg dozunda mümkün olduğu gösterilmiştir. Sildenafilin yan etkilerinin çoğu hafif ya da orta şiddetlidir ve esas olarak vazodilatasyona bağlıdır (baş ağrısı, kızarma, epistaksis).

Tadalafil: Günde tek doz alınan, selektif PDE5İ'dir. Tadalafil ile yapılan RKÇ'de (PHIRST), 406 PAH hastasında (%53 hasta bosentan tedavisi altında) egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinamik veriler ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman üzerinde olumlu sonuçlar gösterilmiştir (79).

Vardenafil: Günde iki doz alınan bir diğeri PDE5İ'dir. Vardenafil ile yapılan RKÇ'de (EVALUATION), vardenafil ile tedavi edilen 66 PAH hastasında günde iki doz 5 mg vardenafilin egzersiz kapasitesi, hemodinamikler ve klinik kötüleşme

zamani üzerinde olumlu sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (80). Yan etki profili sildenafil ile benzer olan ilaç, henüz PAH tedavisi için onay almamıştır.



Şekil 2. PAH'ta kanita dayalı tedavi algoritması (Nice, 2013) 2013 yılında toplanan V. Dünya PH Sempozyumu'nun özet makalesinden alınmıştır (4).

2.1.9.4. Kombinasyon Tedavisi

Prostasiklin yolu, endotelin yolu ve NO yolu olmak üzere üç farklı sinyal yolunun dahil olduğu PAH tedavisi için kombinasyon tedavisi çekici bir seçenek haline gelmiştir. Kombinasyon tedavisi ardışık (sequential) ya da başlangıçta kombinasyon (upfront) tedavisi şeklinde uygulanabilir.

2013 Nice V. Dünya PH Sempozyumu'nda kombinasyon tedavisi ile ilgili yeni öneriler ortaya atılmıştır. Ardışık kombinasyon tedavisi, başlangıç monoterapiye yeterli klinik yanıt olmayan PH hastalarında Sınıf I, KD A olarak önerilirken, DSÖ-FS 3 ve 4 olan hastalarda başlangıç kombinasyon tedavisi ise Sınıf IIB, KD C olarak önerilmiştir. Kombinasyon tedavisine (maksimal medikal tedavi) rağmen yeterli klinik yanıtın alınamadığı seçilmiş hasta grubunda balonlu atriyal septostomi (BAS) Sınıf IIA, KD C olarak önerilmiştir (2009 ESC kılavuzunda bu işlem Sınıf I, KD C olarak önerilmekteydi). 2013 V. Dünya PH Sempozyumu'nda öne çıkan bir diğer nokta ise, başlangıç monoterapisine ya da maksimal kombinasyon tedavisine yetersiz klinik yanıt doğrulandıktan hemen sonra, hastaların akciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmesi gerektiği önerisidir.

2.1.10. PAH Merkezinin Tanımı

2009 ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzunda tanı, tedavi ve takip aşamasında PH hastalarına multidisipliner hizmet vermek, tedavi başarısını artırmak ve karmaşık hasta popülasyonunun takibindeki eksiklikleri aradan kaldırmak için iyi bir PAH merkezinin kriterlerini belirlenmiştir (1). PAH merkezinin temel özellikleri;

- Multiprofesyonel bir ekiple (kardiyoloji ve solunum hastalıkları uzmanları, klinik uzman hemşire, radyolog, psikolojik ve sosyal danışmanlık, telefonla başvurulara yanıt uzmanlığını kapsayan) hizmet sunması gerekmektedir.
- Sevk merkezlerinin tanı, tedavi ve takip için uygun olanakları (personelin PH konusunda uzmanlaştığı bir koğu, gerekli uzmanlıkta yoğun bakım birimi, uzmanlık hizmeti verilen ayaktan başvuru servisi, acil bakım, uygun tanısal araçları içeren laboratuvar koşulları) bulunmalıdır.

- Diğer servislere (örn. BDH servisi, aile planlama servisi, pulmoner endarterektomi servisi, akciğer transplantasyon servisi, erişkin DKH servisi) doğrudan bağlantısının olması ve hızlı sevk yolları bulunması gerekmektedir.
- En az 50 PAH ya da KTEPH hastası izlenmeli ve merkeze ayda en az 2 PAH ya da KTEPH bulunduğu belgelenmiş yeni hasta sevk edilmelidir.
- Sevk merkezlerinde PAH hastalarına yılda en az 20 vazoreaktivite testi yapılmalıdır.
- PH'ye yönelik faz II ve III klinik çalışmaları kapsayan ortak klinik araştırmalara katılmalıdır.
- Sağlık çalışanları PH'nin bütün klinik yönleri açısından düzenli eğitilmelidir.
- Ulusal ve/veya Avrupa çapındaki PH hastaları derneği ile bağlantılı olmalıdır.

2.2. Tenascin-C (TNC)

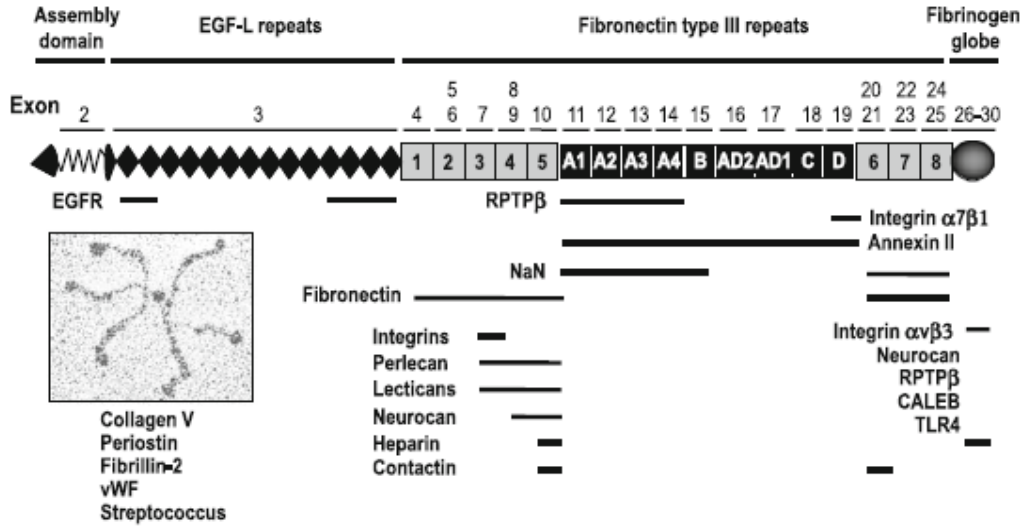
2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Ekstrasellüler matriks (ESM), çok hücreli organizmalarda hücreler arası boşluğu doldurmuş kompleks protein ağlardan oluşan, yapısal destek ve doku organizasyonunu sağlayan anahtar komponenttir (81). Bağ dokusu olarak bilinen bu yapıyı esas olarak proteoglikanlar (%95 polisakkarit, %5 protein) oluşturmaktadır. ESM proteinleri ve yapısal bileşenleri, sağladıkları mekanik desteğin yanında moleküler sinyallerin iletişimi, düzenlenmesi ve hücrel yanıtın organizasyonunda oldukça kritik bir role sahiptirler. Tenascin-C (TNC) büyük bir ESM glikoproteinidir (~300 kDa) ve varlığı 20 yıldan daha önceleri gliomalarda, kas dokusu ve sinir sisteminde keşfedilmiştir. Dolayısıyla bu moleküle zaman içerisinde miyotendinöz antijen, glial/mezenkimal ekstrasellüler matriks antijeni, sitostatin, J1 220/200, nöronektin ve hexabrachion gibi farklı isimler verilmiştir (82). TNC ekstrasellüler matriks glikoproteinleri ailesinin kurucu ilk üyesidir ve çalışmalar en çok bu üye üzerine yoğunlaşmıştır. Ayrıca ECM'de benzer yapısal özelliklere sahip, ailenin diğer üyeleri olan tenascin-X (tavukta tenascin-Y olarak adlandırılır), -R ve -W yer almaktadır. Adı, Ruth Chiquet-Ehrismann tarafından türetilmiştir (83). O zaman gözlenen proteinlerin gelişimsel ifadesini ve lokalizasyonunu yansıtan, İngilizce

kelime köklerinden sağlanan “tendon” ve “nascent”, Latin fiillerin kombinasyonunu “tenere” (tutmak) ve “nasci” (doğmak, büyüme, gelişmek) temsil etmektedir.

2.2.2 Genel Bilgiler ve Yapısı

TNC intakt bir monomer ve heksamere toplanmasıyla oluşan ~300 kDa civarında büyük bir ekstrasellüler matriks molekülüdür (84). İnsanlarda TNC’yi kodlayan gen 9. kromozom (9q33) üzerinde yer almaktadır (85). Multidomain molekülün yapısı; N-terminal montaj domaini ile başlar, bunu EGF-benzeri tekrarlar, sabit ve alternatif olarak eklenen fibronektin tip III tekrarları ve bir C-terminal fibrinojen benzeri globuler domaini takip eder ve her domain farklı bir işleve sahiptir (Şekil 3). $\alpha 9\beta 1$, $\alpha v\beta 3$ ve $\alpha v\beta 6$ integrinler, fibronektin, annexin II ve toll benzeri reseptör 4 (TLR-4) gibi çok sayıda hücre yüzey reseptörleri, TNC’nin ilgili domainlerine bağlanmakta ve çeşitli hücre fonksiyonları tetikleyen çoklu sinyaller iletmektedir. In vitro çalışmalar, TNC’nin hücre adezyonu ve ayrışması arasındaki denge, hücre motilitesi, proliferasyonu, farklılaşması ve sağkalımı gibi özellikleri düzenlediğini göstermiştir (83,84).



Şekil 3. Tenascin C'nin yapısı ve her domainin bilinen bağlantı eşleri (Şekil: Midwood SK, et al. *Advances in tenascin-C biology. Cell. Mol. Life Sci.* (2011) 68:3175-99)

TNC salınımı mikroçevresel faktörler tarafından düzenlenir. TNC, embriyojenik gelişim ve organogenez süresince göç eden hücrelerin yakınında,

epitelyal-mezenkimal etkileşimlerin olduğu bölgelerde ve gelişmekte olan bağ dokusunda yüksek oranda salınır. TNC salınımı birçok erişkin dokuda hemen hemen kaybolurken, normal tendonlarda, osteotendinöz ve miyotendinöz kavşaklarda bol miktarlarda salınmaya devam eder (86). TNC üretimi PDGF, FGF2 ve TGF- β gibi çeşitli büyüme faktörleri tarafından tetiklenir ve salınımı neovaskülarizasyon ve tümöröenez süresince olduğu gibi hasarlı ve yeniden şekillenen dokularda belirgin bir biçimde artmıştır. Ek olarak mekanik stres, TNC sentezini uyaran önemli bir diğer mekanizmayken bu durum tendonlardaki kalıcı yüksek TNC düzeylerini açıklamaktadır. İn vitro koşullarda artmış mekanik stres ile fibroblastlar, düz kas hücreleri ve yenidoğan kardiyomiyositlerinde TNC salınımının belirgin bir biçimde uyarıldığı gösterilmiştir (87).

TNC'nin inflamasyon ve yeniden şekillenmenin izlendiği dokularda güçlü bir şekilde uyarıldığı gösterilmiştir (88). TNC'nin inflamatuvar ve fibrotik süreçlerdeki artan düzeyleri olasılıkla TGF- β gibi salınımını tetikleyebilme yeteneğine sahip büyüme faktörlerinin varlığı ve aktivasyonuna bağlıdır (89). TNC'nin inflamatuvar süreçlerde dramatik olarak uyarıldığı bilinmesine rağmen, inflamasyonun düzenlenmesi ve doku tamirindeki rolü halen daha net anlaşılamamıştır.

TNC salınımı, fibrotik hastalığı olan insan (90,91) ve deneysel modellerdeki (92) fibrozis gelişimi ile yakından ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkili bulgular dışında, TNC çıkarılmış fareler ile yapılan çalışmalar, fibrotik yanıtta aracılıkta TNC'nin kritik bir rolü olduğunu desteklemektedir. Otoimmün hepatit modellerinde TNC kaybı, azalmış hepatik fibrozis ile sonuçlanmıştır (93). Ayrıca bleomisin ile tetiklenen hasar modellerinde, akciğerde fibröz doku depozitlerinden korunulduğu gösterilmiştir (94). TNC yokluğunda fibrozisin azalması, azalmış TGF- β sinyali ile ilişkili bulunmuştur.

Eldeki güçlü kanıtlar, TNC'nin patolojik anjiyogenezdeki rolünü doğrulamıştır. Tümörlerdeki TNC salınımının, anjiyogenez ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (95). İn vitro koşullarda, TNC'nin endotel hücre göçüne sebep olduğu ve göç etmiş endotel hücrelerin, göç etmeyen hücrelere göre daha fazla miktarda TNC salınımına sebep olduğu gösterilmiştir (96). TNC hücre göçü, proliferasyonu ve proinflamatuvar sitokinler ve onkojenik sinyal moleküllerinin indüksiyonu yoluyla hücrel sinyalleri modüle etmektedir. Kanser ilerlemesinde inflamasyonun etkin rolü

de göz önüne alındığında, ortak mekanizmalar her iki olayda TNC tarafından kontrol edilebilir (97).

2.2.3. Kardiyovasküler Sistem ve Tenascin-C

Embriyogenik kalpte prekardiyal mezodermal hücrelerin kardiyomiyositlere farklılaştığı sırada yüksek miktarda TNC salgıladıkları gösterilmiştir. Hücreler sarkomerik proteinleri oluşturduktan sonra ise TNC üretimi durmaktadır (98). Normal yetişkin kalbinde, papiller kasların korda yapıları dışında miyokartta TNC bulunmadığı gösterilmiştir (99). Hasarın olmadığı durumlarda, TNC çıkarılmış farelerin normal kardiyak fonksiyon ve morfolojide olduğu gösterilmiştir (100). Bu durum, TNC'nin kardiyak hemostaz ve yapısal bütünlüğün devamlılığında rol oynamadığını düşündürmektedir. Günümüze kadar TNC'nin kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisini inceleyen çok sayıda hayvan ve insan çalışması gerçekleştirilmiştir.

2.2.3.1. Miyokard İnfarktüsü ve Tenascin-C

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, Mİ'yi takip eden süreçte özellikle fibroblastlardan kaynaklı olmak üzere, infarkt bölgesi ile canlı yeniden şekillenen miyokard arasındaki sınır bölgesinde, iyileşmenin proliferatif fazı süresince geçici olarak TNC salınımı olduğu gösterilmiştir (101,102). İyileşen infarkt dokusunda ortaya çıkan büyüme faktörleri (TGF- β , bFGF ve PDGF gibi), fibroblastlardan TNC sentezini artırabilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca, kardiyak yeniden şekillenme ve fibröz doku depozitlerinin önemli bir düzenleyicisi olan anjiyotensin II'nin, TNC salınımını uyardığı gösterilmiştir (103). Olgunlaşmış skar dokusunda TNC salınımının neredeyse tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir (104).

2.2.3.2. İnfarkt İyileşmesi ve İnfarkt Sonrası Yeniden Şekillenmede Tenascin-C

TNC geni çıkarılmış (knock-out) fareler ile yapılan son deneysel çalışmalarda, reperfüze olmayan Mİ'de TNC sinyalinin zararlı etkileri ortaya çıkarılmıştır. TNC çıkarılmış ve doğal suş farelerde infarkt sonrası benzer sağkalım oranları ve skar boyutları gözlenmiş ancak TNC'nin olmayışı belirgin bir dilate yeniden şekillenme ve diyastolik disfonksiyonun ortaya çıkmamasıyla sonuçlanmıştır. Bu koruyucu etkiler, infarktsız yeniden şekillenen miyokardın belirgin olarak daha az fibrozisi ile

ilişkilendirilmiştir (100). In vitro koşullarda, TNC'nin kardiyak fibroblast migrasyonunu hızlandırdığı, artmış miyofibroblast farklılaşması ile düz kas aktin sentezini artırdığı, kollajen jel kontraksiyonunu tetiklediği ve bunları fibroblast proliferasyonunu etkilemeden yaptığı gösterilmiştir (105). Bu nedenle, TNC'nin yeniden şekillenen infarktli kalp üzerindeki zararlı etkileri, büyüme faktörü ile tetiklenen profibrotik olaylara bağlı olabilir. İnfarkt alanının sınırındaki selektif TNC artışı, yeniden şekillenen alana fibroblast migrasyonu ile lokalize fibrozis ve kötüleşen diyastolik disfonksiyonlara ortam sağlayabilir.

2.2.3.3. Miyokardit, Kardiyomiyopati ve Kalp Yetersizliğinde Tenascin-C'nin Rolü

TNC, kardiyak dokunun inflamasyon ve yeniden şekillenmesi ile ilişkili çeşitli patolojik süreçlerde belirgin bir şekilde artmıştır. Yoğun ancak geçici TNC artışı, viral miyokarditli (106), yüksek basınçlı hipertrofisi olan (107), anjiyotensin II ile tetiklenen kardiyak fibrozise sahip (108) ve tekrarlayan iskemi ve reperfüzyona bağlı iskemik fibrotik kardiyomiyopati (109) fare modellerinde gösterilmiştir. Miyozin ile tetiklenen otoimmün miyokarditli fare modelinde, TNC salınımının çok erken evrede arttığı (hücre infiltrasyonu ve histolojik olarak görülebilir hücre parçalanması öncesinde), aktif faz boyunca devam ettiği ve skar formasyonu ile ortadan kaybolduğu gösterilmiştir. TNC'nin öncelikli olarak interstisyel fibroblastlarca sentez edildiği ve hastalık aktivitesi ile korele olduğu gözlenmiştir (106). Son kanıtlar, TNC'nin miyokard içerisinde yeni damar oluşumuyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Kalp nakli uygulanmış deneysel modellerde, TNC çıkarılmış farelerin kardiyak allogreftlerinin bozulmuş vaskülarizasyon sergilediği gösterilmiştir. Bu durum, TNC'nin postnatal kardiyak anjiyogenezde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir (110).

2.2.3.4. Vasküler Sistem ve Tenascin-C

Kalpdekiyle karşılaştırıldığında, TNC'nin vasküler sistemdeki salınımı daha kompleks olmakla beraber TNC'nin normal vasküler duvarda salınımı genellikle düşük orandadır. TNC'nin yüksek doku düzeyleri intimal hiperplazi, ateroskleroz, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve abdominal aort anevrizmasını içeren çeşitli vasküler hastalıklarda bildirilmiştir (111-117).

Tıkayıcı vasküler hastalıklardaki intimal hiperplazide TNC'nin rolü daha önceden yoğun olarak çalışılmıştır. İntimal hiperplazi, ESM proteinlerinin birikimi ile birlikte vasküler düz kas hücrelerinin aşırı göçü ve proliferasyonu olarak tanımlanmıştır. TNC'nin neointimada erken evrede salınıp progresyonu hızlandırdığı, TNC ortamdan çıkarıldığında ise intimal lezyonlarda gerileme gözlemlendiği bildirilmiştir. TNC geni çıkarılmış iki farklı fare modelinde, intimal hiperplazinin azalmış olduğunun gösterilmesi, TNC'nin bu patolojide aktif rol oynadığını desteklemektedir (111,112).

2.2.3.5. İnsanlarda Kardiyovasküler Hastalıklar ve Tenascin-C

Çeşitli kardiyomiyopatik patolojileri olan hastalarda tutarlı bir şekilde TNC'nin kardiyak salınımında artış olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda Mİ (104), miyokardit (106) ve dilate kardiyomiyopati (118) gibi durumlarda TNC artışı bildirilmiştir. Bunun yanında, kalp yetersizliği olan hastaların yeniden şekillenen kapak yapılarında TNC salınımı bulunmuştur (119). Aort darlığının progresyonu, kapak dokusunda artmış TNC düzeyleri ile ilişkili saptanmıştır (120). Yeniden şekillenen kalpteki TNC salınım paterninin birkaç özelliği, TNC'nin hastalığın aktivitesinde potansiyel bir işaretçi olabileceğini desteklemektedir; 1-) Normal kalpte TNC salınımı önemsiz düzeydedir. 2-) TNC, kardiyak hasarlanmayı takiben hızlı bir artış gösterir ve yeniden şekillenen interstisyel boşlukta depo edilir. 3-) TNC salınımı, inflamatuvar ve fibrojenik aktivite ile korelasyon gösterir ve matür skar dokusunda ortadan kaybolur. 4-) TNC seçici olarak yeniden şekillenen miyokard segmentlerinde lokalize olur.

Koroner bypass cerrahisi uygulanan iskemik kardiyomiyopati hastalarda, revaskülarizasyon sonrası geri dönüşümlü fonksiyonel iyileşme olan segmentlerde TNC salınımının daha yüksek, geri dönüşümsüz fonksiyon bozukluğu olan segmentlerde ise anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (90). Bu bulgular, miyokardın aktif yeniden şekillenmesinde TNC salınımının artmış olduğunu, matür skar dokusu içeren segmentlerde ise TNC'nin bulunmadığını yansıtmaktadır (121). Buna ek olarak miyokarditli hastalarda, TNC salınımı hastalık aktivitesini yansıtan klinik olarak kullanışlı bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Endomiyokardiyal biyopsi (EMB) uygulanan akut miyokarditli hastalarda, inflamasyonun aktif evresinde TNC salınımı tanımlanmışken, iyileşmiş lezyonlarda bu salınımın ortadan kaybolduğu

bildirilmiştir (106). İnfarktüs sonrası yeniden şekillenme ve kalp yetersizliği hastalarında değerlendirilen serum TNC düzeylerinin yararlı bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Akut Mİ hastalarında bakılan serum TNC düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca yüksek serum TNC düzeyi olan hastalarda, 6 ay sonra ventrikül yeniden şekillenme, 2 yıllık takipte ciddi istenmeyen kardiyak olaylar ve olumsuz sağkalım insidansı daha yüksek bulunmuştur (122). Dilate kardiyomiyopati (DKM) hastalarında yükselmiş serum TNC düzeylerinin, BNP ile benzer bir şekilde SolV yeniden şekillenmesi ve kalp yetersizliğine bağlı kardiyak olayların öngörülmesi açısından iyi bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür (123,124). Ayrıca DKM hastalarında serum TNC düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandığı ve kalp yetersizliğinde prognostik önemi bilinen New York Kalp Derneği fonksiyonel sınıfı (NYHA-FS) ve SolV ekokardiyografik parametreleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (123,125). Ek olarak, akut Mİ ve DKM hastalarında, serum TNC düzeylerinin plazma BNP düzeyleri ile beraber değerlendirilmesinin, tek bir biyobelirtece kıyasla daha güçlü bir öngördürücü değerinin olduğu bildirilmiştir. (122,124).

Hipertrofik kardiyomiyopatisi olan 36 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise, serum TNC düzeyi yüksek saptanan grupta, düşük olanlara göre kalp yetersizliğine bağlı olayların daha sık gözlemlendiği bildirilmiş ve TNC düzeyi ile herhangi bir ekokardiyografik parametre arasında ilişkisi saptanmamıştır. Çalışmanın sonunda, hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında serum TNC düzeylerinin kalp yetersizliği açısından yeni bir prognostik biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (126).

Giderek artan sayıda yapılan çalışmalarda, SolV hipertrofisi olan (127), kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrası (128), mekanik dolaşım destek cihazları ile desteklenen (129), kardiyak tutulumu olan musküler distrofi (130) ve kardiyovasküler hastalığı olan kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda (131) serum TNC düzeylerinin, hastalığın seyrinde kullanılabilecek yararlı bir parametre olabileceği bildirilmiştir.

Vasküler sistem ve TNC ilişkisini inceleyen çok sayıda insan çalışması mevcuttur. Üzerine en çok çalışılan konulardan birisi ateroskleroz ile TNC arasındaki

ilişkidir. Ateroskleroz ile birlikte TNC salınımı, akut koroner sendrom ile ilişkili bulunmuştur (110,113). Plak rüptürü ve makrofaj infiltrasyonunun olduğu alanlarda TNC boyanması gözlenmiştir. Hayvan çalışmalarına benzer şekilde, insanlarda TNC salınımı intimal hiperplazi alanlarında (koroner restenoz bölgelerinde veya safen ven greftlerinde), Mİ, ve pulmoner tromboemboli (PTE) gibi patolojilerde gösterilmiştir (101,113,132,160). Vasküler hastalıklar ve TNC konusuna artmış olan ilgi, büyük oranda PH'ye yönelmiştir. PH ve TNC arasındaki ilişki, ilerleyen bölümde detaylı bir şekilde ele alınmıştır.

2.2.4. Pulmoner Hipertansiyon ve Tenascin-C

Daha önce de bahsedildiği üzere ESM proteolizi PAH etiyopatogenezinde suçlanan faktörlerden birisidir (Tablo 2). ESM bileşenlerinin parçalanmasında elastazlar ve matriks metalloproteinazlar (MMP) görev almaktadırlar. Serin elastazlar, MMP'leri aktive eder ve yıkımlarını önlerler. MMP'ler ayrıca güçlü mitojenik kofaktör ve düz kas hücre proliferasyonuna sebep olan TNC salınımını tetiklerler (105). MMP aktivitesini kontrol eden bir diğer faktör ise endojen salınan matriks metalloproteinaz doku inhibitörü'dür (TIMP). Lokal TIMP salınımı, patolojik süreçlerde MMP'nin enzimatik aktivitesini artırarak ya da azaltarak düzenler. MMP-TIMP dengesi ve TNC gibi ESM'nin mitojenik faktörleri, PH patogenezinde oldukça kritik bir önem taşımaktadır.

PAH hayvan modellerinde pulmoner vasküler yatakta elastaz aktivitesinin, hastalığın çok erken dönemlerinden itibaren artmış olduğu gösterilmiş ve hasara karşı ilk yanıtlardan biri olarak kabul edilmiştir (133). İnsanlarda da konjenital kalp hastalığına bağlı PAH gelişen olgularda pulmoner arterlerde elastin yıkımının arttığı gösterilmiştir (134). Üstelik elastaz inhibitörleri ile de hastalık sürecinin baskılandığı gösterilmiştir (135). Kollajenin yıkımı; $\beta 3$ integrinlerin bağlanması, MAP kinaz yolu aktivasyonu ve TNC'nin transkripsiyonu ile sonuçlanır. TNC, pulmoner arter düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu tetikleyici bir etkiye sahip olmakla beraber, vasküler büyüme faktörlerinin ve reseptörlerinin aktivasyonunu da artırmaktadır. TNC'nin hem PAH hayvan modellerinde hem de PAH hastalarında, hasarlanmış veya yeniden şekillenme sürecindeki pulmoner arterlerde salınımının yüksek olduğu gösterilmiştir (114,116). Başka bir çalışmada yüksek doz monokrotalin (MCT) ile tetiklenen PAH ve buna bağlı SağV yetersizliği gelişen farelerin

miyokardiyal biyopsi örneklerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında TNC gen ekspresyonunun ve TNC düzeylerinin anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir (136). Bir başka çalışmada, DKH olan çocuklarda pulmoner arter düz kas hücrelerinde artmış olarak izlenen TNC birikiminin, PAH histopatolojisinde kullanılan Heath ve Edwards sınıflaması (21) ile korele olduğu bildirilmiştir (115). Tüm bunların yanında, MCT ile tetiklenen hipertansif fare modeli ile yapılan başka bir hayvan çalışmasında ise, TNC'nin baskılanması ile düz kas hücre apoptozunun uyarıldığı ve pulmoner vasküler lezyonlarda gerileme sağlandığı gösterilmiştir (137).

PH'de hastalığın ciddiyeti ve prognostik belirteçleri ile korelasyon gösteren, takip ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bazı biyobelirteçler gösterilmiştir. Bunlar arasında en yaygın kullanılanı ve 2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun da önerdiği BNP/NT-proBNP'dir (1). Hastalığın fizyopatolojisi ile ilgili keşfedilen yeni bilgiler, takip ve tedaviye yanıtta kullanılabilecek yeni bir takım biyobelirteçlerin araştırılmasına neden olmuştur. ESM glikoproteinlerinden olan ve hastalığın patogenezinde oldukça büyük bir öneme sahip olduğu gösterilen TNC, son zamanlarda araştırılan bu yeni biyobelirteçlerden birisidir. Günümüze kadar dolaşan plazma TNC düzeyleri ile PH ilişkisini inceleyen insan çalışması sayısı sadece 2 ile sınırlıdır.

2010 yılında yayımlanan ve 36 PH hastası (16 İPAH, 3 APAH, 2 Grup 2, 4 Grup 3 ve 11 KTEPH hastası; 19 erkek, 17 kadın) ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 44 sağlıklı gönüllünün (24 erkek, 20 kadın) dahil edildiği kesitsel bir çalışmada, plazma MMP-2, TIMP-4 ve TNC düzeylerinin, hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesinde kullanışlı bir biyobelirteç olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (53). PH hastalarının plazma MMP-2, TIMP-4, TNC ve NT-proBNP konsantrasyonları, sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılmış ve ek olarak hasta grubu akciğer fonksiyonları, KPET, 6-DYT ve sağ kalp fonksiyonları (SKK ve TTE ile) ile değerlendirilmiştir.

PH grubunda ölçülen plazma TNC düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sağlıklı: 43.8 ± 2.2 ng/ml, PH: 111.2 ± 12.7 ng/ml, $p < 0.0001$). PH grubunda ölçülen TNC düzeylerinin, yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğu gösterilmiştir. PH grubunda hastalar, hastalığın ciddiyetine göre NYHA-FS, sPAB ve SağV hipertrofisi açısından ılımlı ve ağır form olmak üzere iki

alt gruba ayrılmış (ılımlı form: NYHA-FS I-II, sPAB 20-50 mmHg, SağVH 0-1 / ağır form: NYHA-FS III, sPAB >50 mmHg, SağVH 2-3) ve TNC düzeylerinin bu alt gruplar arasındaki karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Hastalar PH etiyojilerine göre Grup 1 ve Grup 2-4 olmak üzere iki alt gruba ayrıldığında ise MMP-2, TIMP-4, TNC ve NT-proBNP düzeyleri açısından her iki alt grup arasında istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir. Çalışmanın sonucunda, sadece TIMP-4 düzeylerinin daha yüksek NYHA-FS ve daha ciddi SağV hipertrofisi gözlenen hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandığı bildirilirken, TIMP-4 ve daha düşük derecede olmak üzere MMP-2 ve TNC düzeylerinin takibinin, PH ilaç tedavisinin doku yeniden şekillenmesi üzerindeki yararlı etkilerinin değerlendirilmesinde yardımcı olabileceği bildirilmiştir.

2014 yılında yayımlanan bir diğer çalışmada ise, 59 pediyatrik PAH hastasında (İPAH ve KPAH; 26 erkek, 33 kadın), yüksek duyarlılıklı troponin T (hsTnT), kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), NT-proBNP, pentraxin-3 (PTX3), çözünebilir ST2 (sST2), anjiyopoetin-2 (Ang-2), MMP-2, TNC, endostatin (ES) ve tirimidin kinaz (TK) plazma düzeyleri ölçülerek, medyan süresi 23 ay olan takip sürecinde hastalığın ciddiyeti ve prognozu ile ilişkileri araştırılmıştır (138). Bakılan biyobelirteçlerden TNC düzeyi ile NYHA-FS kötüleşmesi (I-II-III-IV) arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Başlangıç plazma biyobelirteç düzeyleri, izlemde ölüm gelişen (11 hasta) ve gelişmeyen (48 hasta) hasta gruplarıyla karşılaştırılmış ve TNC düzeyi ölüm gelişen grupta, gelişmeyen gruba göre yüksek bulunmuş olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşılmamıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Amaç

PH hastalarında ölçülen plazma tenascin-C düzeyinin, kontrol grubu ve klinik bulgular ile karşılaştırılarak klinik önemini saptamak ve takip süresince gelişen olaylarla ilişkisi açısından prognostik değerini belirlemek.

3.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, 03/12/2013 tarihinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komitesi onayı (Karar No: 13-11/8) alındıktan sonra, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda, Aralık 2013 ile Temmuz 2014 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırma Bütçesi

Çalışmada kullanılan TNC ELISA kiti ve kite ait sarf malzemesi, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü'ne (BAP) yapılan yazılı başvuru ve alınan onay (Proje No: 14-TIP-003) sonrasında sağlanan araştırma bütçe fonundan karşılanmıştır.

3.4. Ege Üniversitesi PAH Merkezi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı bünyesinde 2008 yılında kurulmuş olan PAH merkezinde hastalar üç kardiyoloji, bir göğüs hastalıkları, bir kalp-damar cerrahisi, bir romatoloji ve iki radyoloji uzmanından oluşan ekip tarafından izlenmektedir. PAH konseyi, PH ön tanısıyla kliniğe yönlendirilen hastaların tanılarının aydınlatılması ve tedavilerine yönelik karar vermek, ayrıca PH tanısı ile izlenmekte olan hastaların takip ve tedavi stratejilerini belirlemek için her hafta cuma günleri kliniğimizde toplanmaktadır. PAH konseyindeki amaç, 2009 ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda önerildiği üzere multidisipliner bir yaklaşımla hastalar için en uygun kararın alınmasını sağlamaktır. Hastalar ile ilgili tüm tedavi ve tanısal yaklaşım kararları, haftalık konsey toplantılarında ortak olarak alınmaktadır.

3.5. Hasta Grubu ve Seçimi

Hasta seçimi, Ege Üniversitesi PAH merkezinde takip ve tedavi altında olan PAH (Grup 1) ve KTEPH (Grup 4) tanılı, 18-75 yaş aralığında olan hastalar arasından

yapıldı. İstisna olarak, Grup 1 APAH grubunda yer alan BDH ve Portal Hipertansiyon ilişkili PAH hastaları, yoğun ekstrapulmoner fibrotik sürecin ve kronik inflamasyonun sebep olabileceği hatalı TNC ölçümleri nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca, çalışma için uygun grupta olan ancak dışlama kriterlerinde yer alan patolojilerden herhangi birine sahip hastalar çalışmaya dahil edilmedi. PAH konseyi tarafından izlenen tüm hastalar ile, tedavi yanıtını ve klinik gidişi değerlendirmek için kılavuzların da önerdiği şekilde 3-4 ayda bir başvurdukları rutin kardiyoloji poliklinik kontrolleri sırasında yüz yüze görüşüldü ve uygun kriterleri karşılayan hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verildi. Katılımı kabul edip bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dahil Edilme Kriterleri

1. Kılavuzda ön görülen kriterler doğrultusunda PAH ve KTEPH tanısıyla kliniğimizde tedavi ve takip altında olan ya da yeni tanı almış olan hastalar
2. 18-75 yaş arasındaki hastalar
3. Bilgilendirilmiş olur formunu okuduktan sonra çalışmaya katılmayı kabul edip imzalayan hastalar

Dışlama Kriterleri

1. BDH ve portal hipertansiyon ilişkili PAH, Grup 2, Grup 3 ve Grup 5 hastalar
2. Malignite öyküsü (kür sağlanmış olsa bile)
3. Aktif enfeksiyon varlığı (İYE, ÜSYE/ASYE, kronik inflamasyon vb.)
4. Geçirilmiş miyokard infarktüsü (Mİ)
5. Hemodinamik olarak anlamlı kalp kapak hastalığı (özellikle kalsifik kapak darlıkları)
6. İskemik ya da iskemik olmayan sol kalp yetersizliği varlığı
7. Gebeler ve gebelik şüphesi olan kadın hastalar
8. Bilgilendirilmiş olur formunu okuduktan sonra çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

Çalışmaya, bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan 45 PH (PAH ve KTEPH) hastası (29 kadın, 16 erkek) alındı. İlk olarak hastaların boy, kilo, demografik verileri sorgulanarak olgu rapor formlarına kaydedildi. Ardından hastalıkları ile ilgili detaylı anamnez bilgileri toplandı. Mevcut şikayetleri (göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, bayılma ve diğer şikayetler), hastalık süresi, tanı alma zamanı, aile öyküsü, DSÖ-FS'leri ve almakta oldukları spesifik ya da destek tedavileri sorgulandı. Fizik bulguları (pretibiyal ödem, assit, juguler venöz dolgunluk, siyanoz ve diğer bulgular) kaydedildi. Hastane veri kayıt sisteminden hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar tetkikleri ve NT-proBNP düzeyleri elde edildi. Mobilize hastalara 6-DYT yapıldı. TTE yapıp ilgili veriler olgu rapor formlarına kaydedildikten sonra, hastaların açlık durumuna bakılmaksızın periferik veninden EDTA'lı tüpe kan örnekleri (3 ml) alınarak 30 dakika içerisinde oda havasında santrifüj edildi (1000 x g, 15 dakika). Pipet aracılığıyla plazma sıvısı izole edildikten sonra ependorf tüplere aktarılıp -80°C'lik soğuk hava dolabına alınarak çalışma gününe kadar muhafaza edildi. Örneklerin alındığı gün çalışmaya dahil edilme günü olarak belirlendi ve hastalar daha sonrasında klinik durumlarına ve tedavilerine müdahale edilmeden takibe alındı. Planlanan 6 aylık izlemin sonunda hasta ve hasta yakınları ile görüşülerek, takip süresince herhangi bir olumsuz olayın (ölüm, senkop, sağ kalp yetersizliği, herhangi bir sebeple hastaneye yatış) yaşanıp yaşanmadığı sorgulandı ve veriler kayıt altına alındı.

3.6. Sağlıklı Kontrol Grubunun Seçimi

Çalışma için planlanan sağlıklı kontrol grubu, kardiyoloji polikliniğine rutin kontrol için başvuran kişilerden ve hastane personeli arasından seçildi. Anamnezinde kronik ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, kronik bir hastalık düşündürecek şikayeti bulunmayan, fizik bakısında olağan, laboratuvar tetkikleri (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, CRP, hemogram, açlık kan şekeri) normal sınırlarda saptanan ve tüm sonuçlarıyla sağlıklı olduğuna karar verilen kişilere çalışma hakkında detaylı bilgi verildi. Çalışmaya, bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan 21 sağlıklı gönüllü dahil edildi (15 kadın, 6 erkek). TTE yapıp ilgili veriler olgu rapor formlarına kaydedildikten sonra sağlıklı gönüllülerin periferik veninden EDTA'lı tüpe kan örnekleri (3 ml) alındı ve hasta grubunda uygulanan benzer prosedürlerden geçirildikten sonra -80°C'lik soğuk hava dolabına alınarak çalışma gününe kadar muhafaza edildi.

3.7. 6 Dakika Yürüme Testi

PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun önerileri doğrultusunda PH hastalarına 3-4 ayda bir yapılan rutin kontrollerde 6-DYT tekrarlanmaktadır. Burada amaç, PH hastalarının tedaviye yanıtını ve egzersiz kapasitesini belirlemektir (1). Çalışmaya dahil edilen hastaların poliklinik kontrolleri sırasında rutin olarak uygulanan 6-DYT'ye ait veriler olgu rapor formuna kaydedildi.

6-DYT, kardiyoloji kliniğinde bu test için ayrılmış ve belli aralıklarla yürüme mesafesi ile işaretlenmiş alanda deneyimli bir hemşire eşliğinde yapıldı. Test yapılacak alanın yürüme sırasında sessizliği ve güvenilirliği sağlandı. Test öncesi hastalar en az 5 dakika dinlendirildikten sonra başlangıç (istirahat) kalp hızı, sistolik ve diyastolik arter basıncı (sol koldan) ve puls oksimetre ile sağ el parmağından oksijen saturasyonu ölçüldü. Bu ölçümler test sonunda da (bitiş) tekrarlandı. Test sonunda yürüme mesafesi ve yürüme zamanı (süresi) kaydedildi. Test sırasında varsa hastanın şikayetleri ve testi yarıda bırakma sebepleri kaydedildi.

3.8. Transtorasik Ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme, kliniğimize ait ekokardiyografi laboratuvarında bulunan GE Healthcare Vivid 7 cihazı ile 1.5-4.3 mHz frekanslı prob kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme hasta sol yan pozisyonda iken parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen ve apikal dört boşluk kesitlerinden, sırtüstü yatar pozisyonda ise subkostal kesitten Amerikan Ekokardiyografi Derneği (ASE) standartlarına uygun şekilde yapıldı (139,140). Bütün olguların ekokardiyografik görüntüleri ve analizleri cihazın dijital hafızasına kaydedildi.

Parasternal uzun eksen penceresinden; sistol fazında aort kapak açıklığı, aort kökü, sol atriyum çapı (SolA) ve sol ventrikül sistol sonu çapı (SolV-SSÇ) ölçülürken, diyastol fazında interventriküler septum kalınlığı (İVS), arka duvar kalınlığı, sol ventrikül diyastol sonu çapı (SolV-DSC) ve SağV genişliği ölçüldü. Renkli Doppler ile varsa aort ve mitral kapak yetersizlikleri değerlendirildi.

Parasternal kısa aks penceresi aort kesitinden sağ ventrikül çıkış yolunun proksimal ve distal çapları (SağV-ÇY1 ve SağV-ÇY2) ve PA çapı ölçüldü. Noktasal akım (pulse wave – PW) Doppler ile pulmoner kapak üzerinden pulmoner akselerasyon zamanı (PAZ) ölçümü yapıldı. Devamlı akım (continious wave – CW)

Doppler ile pulmoner kapak darlığı araştırıldı. Renkli Doppler ile pulmoner kapak yetersizliği değerlendirildi. Midventriküler düzeyden ise sol ventrikül egzantrisite indeksi (D2/D1) ölçümü gerçekleştirildi.

Apikal dört boşluk penceresinden, SağV apikal ve lateral serbest duvarının en iyi görüldüğü ve SağV boşluğunun en geniş alındığı kesitten SağV çapları ölçüldü (SağVÇ1, SağVÇ2 ve SağVÇ3). Yine bu kesitten, sistol sonunda SağV sistolik alanı ve diyastol sonunda SağV diyastolik alanı ölçüldü. SağV'nin fraksiyonel alan değişimi (FAD) değerlendirildi (**FAD (%)** = [SağV diyastolik alanı – SağV sistolik alanı / SağV diyastolik alanı] x 100). Ayrıca bu kesitten, sistol sonunda SağA çapları ve SağA sistol sonu alanı (SağA-SSA) hesaplandı. M-Mode ile triküspit kapak anulusunun SağV lateral duvarı ile birleştiği noktadan TAPSE ölçüldü. PW Doppler ile triküspit ve mitral kapakların diyastolik akım hızları (E, A) ve deselerasyon zamanları (DZ) ölçüldü. Renkli Doppler ile aort, mitral ve triküspit kapak yetersizlikleri değerlendirildi. CW Doppler ile TRV ölçüldü. Basitleştirilmiş Bernoulli denklemi ($P=4xTRV^2$) kullanılarak triküspit kapaktan sistolik basınç gradiyenti hesaplandı. Hesaplanan basınç değeri ile VKİ çapı ve bu venin solunum sırasındaki değişkenliği göz önüne alınarak hesaplanan SağA basıncı toplanarak sPAB değeri bulundu (**sPAB** = $4xTRV^2$ + SağA basıncı)

Apikal dört boşluk penceresinden, doku Doppler yöntemi ile SolV lateral duvarı bazalinden, İVS bazalinden ve triküspit anulusun SağV lateral duvar bileşkesinden akım hızları (S, E', A') ölçüldü. Triküspit anulus ile SağV lateral duvar bileşkesinden alınan doku Doppler akımları ile SağV izovolümetrik gevşeme zamanı (SağV-İVGZ), izovolümetrik kasılma zamanı (SağV-İVKZ) ve ejeksiyon zamanı (SağV-EZ) ölçülerek SağV miyokard performans indeksi (Tei indeksi) (SağV-MPI) hesaplandı (**SağV-MPI** = [SağV-İVKZ + SağV-İVGZ] / SağV-EZ).

Subkostal kesitten M-Mode ile SağV serbest duvar kalınlığı (SağV-SDK), VKİ çapı ve solunumsal değişikliği ölçüldü. VKİ çapı ≤ 2.1 cm ve solunumsal değişiklik >50 ise SağAB 0 mmHg, VKİ çapı ≤ 2.1 cm ve solunumsal değişiklik <50 ise SağAB 5 mmHg, VKİ çapı >2.1 cm ve solunumsal değişiklik >50 ise SağAB 10 mmHg, VKİ çapı >2.1 cm ve solunumsal değişiklik <50 ise SağAB 15 mmHg olarak belirlendi.

3.9. Tenascin-C Düzeylerinin Ölçümü

Plazma TNC düzeylerinin ölçümü, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde çalışan Araştırma ve Eğitim Laboratuvarı'nda (AREL) gerçekleştirildi. Hastalardan EDTA'lı tüpe alınan kan örnekleri (3 ml) 30 dakika içerisinde santrifüj edildikten sonra (1000 x g, 15 dakika) pipet aracılığıyla plazma sıvısı izole edildi ve ependorf tüplerine aktarılıp -80°C'lik soğuk hava deposunda çalışma gününe kadar muhafaza edildi. Çalışma gününde soğuk hava deposundan çıkarılan örnekler oda ısısına getirildikten sonra üretici firmanın önerdiği prosedürlerden geçirildi. TNC düzeylerinin ölçümü için IBL marka Human Tenascin-C (TNC) ELISA Kit (IBL, Gunma, Japan) kullanıldı. Okuma işlemi "Thermo Scientific Multiskan Spectrum" spektrofotometre cihazı ile yapıldı ve elde edilen sonuçlar uygun analizler sonrası hastaların olgu rapor formlarına kaydedildi.

3.10. Hastaların Takibi ve Verilerin Toplanması

Hastalar, kan örneklerinin alındığı günden başlayarak, klinik durumlarına ve tedavilerine müdahale edilmeden takibe alındı. Her hasta için 6 ay süreli takip hedeflendi. 3-4 ayda bir rutin poliklinik kontrollerine gelmeye devam hastalarla görüşülerek klinik durumları ve olumsuz olaylar sorgulandı. Olumsuz olaylar, klinik kötüleşme veya komplikasyonlarla ilgili durumlar olarak nitelendirildi. Bunlara sağ kalp yetersizliği, senkop ve tekrarı, hastaneye yatışlar ve PH ilişkili kardiyovasküler ölüm dahil edildi.

Sağ kalp yetersizliği; ayaklarda şişlik, assit gelişimi, efor kapasitesinde azalma ve diüretik tedavi ile şikayet ve bulguların gerilemesi olarak tanımlandı. Kısa süreli ve geçici olarak tam bilinç kaybı ile kendini gösteren durum senkop olarak tanımlandı. Açıklanacak başka bir nedeni bulunmayan ve ani kardiyak debi düşüklüğü sonucunda geliştiği düşünülen senkop durumları veri olarak kaydedildi. PH'nin altta yatan nedeni ile ilişkili gelişen olaylar arasında yer alan klinik durum kötüleşmesi, sağ kalp yetersizliği ve senkop sonucunda yapılan hastane yatışları veri olarak toplandı. PH ile ilgili olmayan durumlardan dolayı veya tetkik amaçlı gerçekleştirilen hastane yatışları veri olarak değerlendirilmedi.

PH'nin klinik seyri sırasında, hastalığın ağırlaşması ve patofizyolojik olarak hastalıkla ilişkili durumlardan dolayı gelişen ölümler veri olarak değerlendirilirken,

hastalığa bağlı olmayan ölümler ise veri olarak alınmadı. Takip verileri, hastalar kontrollerine geldiklerinde bire bir görüşülerek, hastane veri kayıt sistemi taranarak ve telefon ile aranarak toplandı. Çalışma bitiminde bütün hastalar telefon ile arandı ve son durumları sorgulandı. Ulaşılamayan hastaların yakınları ile iletişime geçildi ve hastanın son durumu, ölüm gerçekleşmiş ise ölüm nedeni hakkında bilgi alındı. Ölüm tarihleri ölen hastaların son izlem tarihi olarak kabul edildi ve olgu rapor formlarına kaydedildi.

3.11. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS for Windows, Version 22, SPSS Inc., USA). Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (ort \pm SS) ile belirtildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile verildi. Sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmasında *student t testi* kullanıldı. Gerekli görülen durumlarda parametrik olmayan testler analize dahil edildi (*Mann-Whitney U* ve *Kruskall Wallis*). Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise *ki-kare testi* kullanıldı. Parametrik veya parametrik olmayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde *Pearson (r)* ve *Spearman (Rho)* bağıntı analizleri kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri

Çalışmaya 45 PH (9 İPAH, 34 DKH ilişkili PAH ve 2 KTEPH) hastası ve 21 sağlıklı kontrol olgusu alındı. Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan olguların hiçbirinde kronik veya akut hastalık şikayet ve bulgusu yoktu. PH grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kreatinin değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri

	PH grubu (n=45)	Kontrol grubu (n=21)	p değeri
Yaş (yıl)	32.33 ± 9.06	32.57 ± 10.46	0.925
Cinsiyet (K/E), (sayı)	29/16	15/6	0.575
Cinsiyet (K/E), (%)	64.4/35.6	71.4/28.6	0.575
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	22.76 ± 6.28	23.88 ± 5.58	0.485
Vücut yüzey alanı (m ²)	1.62 ± 0.24	1.81 ± 0.27	0.007
Hemoglobin (g/dl)	15.24 ± 3.05	13.37 ± 1.51	0.001
Hematokrit (%)	47.21 ± 8.44	39.55 ± 4.05	<0.0001
RDW (%)	17.12 ± 3.16	13.45 ± 0.72	<0.0001
Trombosit (10 ³ /μL)	185.67 ± 82.21	269.57 ± 35.98	<0.0001
Ürik asit (mg/dl)	6.00 ± 2.36	4.19 ± 0.98	<0.0001
Kreatinin (mg/dl)	0.73 ± 0.17	0.74 ± 0.13	0.848
Tenascin-C (ng/ml)	61.90 ± 20.66	13.32 ± 6.35	<0.0001

PH= Pulmoner hipertansiyon; RDW= Eritrosit dağılım genişliği; CRP= C-reaktif protein; K= Kadın; E= Erkek.

Kontrol grubunda trombosit sayısı (p<0.0001) ve vücut yüzey alanı (p=0.007) anlamlı olarak daha yüksek saptanırken, PH grubunda ise hemoglobin (p=0.001), hematokrit (p<0.0001), RDW (p<0.0001), ürik asit (p<0.0001) ve TNC (p<0.0001) değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 8).

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Transtorasik Ekokardiyografi Parametreleri

Hasta grubunda yer alan 3 olguya kompleks konjenital kalp hastalığı (2 olgu trunkus arteriyozus tip 1, 1 olgu trunkus arteriyozus tip 4), 1 olguya morbid obezite (VKİ 50 kg/m²) nedeniyle TTE yapılamadı ve bu olgular ekokardiyografik analizlerden dışlandı. PH ve kontrol grubunun transtorasik ekokardiyografi bulgularını karşılaştırdığımızda aort kökü çapı (p=0.266), SolV-SSÇ (p=0.231) ve

arka duvar kalınlığı (p=0.114) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. PH grubunda SolA (p=0.004), İVS çapı (p=0.002) ve VKİ çapı (p=0.004) anlamlı olarak daha yüksek, SolV-DSC (p=0.021) ise anlamlı olarak daha düşük izlendi. Sağ kalp ile ilgili parametreler açısından bakıldığında SağV genişliği, SağV çapları, SağV-ÇY genişliği, egzantrisite indeksi, SağA-SSA, sPAB, TRV, PA çapı ve SağV-SDK parametrelerinin hepsi PH grubunda anlamlı (p<0.0001) olarak daha yüksek saptanırken FAD, TAPSE, PAZ parametreleri ise yine anlamlı (p<0.0001) olarak daha düşük saptandı. Ayrıca PH grubunda perikardiyal efüzyonlu hasta oranı da anlamlı (p<0.0001) olarak daha yüksekti (Tablo 9).

Tablo 9. Ekokardiyografik bulgularının karşılaştırılması

	PH grubu (n=42)	Kontrol grubu (n=21)	p değeri
Aort kökü çapı (cm)	2.2 ± 0.3	2.1 ± 0.2	0.266
SolA çapı (cm)	3.7 ± 0.6	3.2 ± 0.4	0.004
SolV-SSÇ (cm)	2.6 ± 0.6	2.8 ± 0.3	0.231
SolV-DSC (cm)	4.1 ± 0.6	4.4 ± 0.3	0.021
İVS çapı (cm)	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.002
Arka duvar kalınlığı (cm)	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.114
SağV genişliği (cm)	3.6 ± 0.7	2.3 ± 0.3	<0.0001
Egzantrisite indeksi	1.4 ± 0.2	1.0 ± 0.1	<0.0001
SağVÇ1 (cm)	3.9 ± 0.6	2.7 ± 0.4	<0.0001
SağVÇ2 (cm)	3.9 ± 0.9	2.7 ± 0.3	<0.0001
SağVÇ3 (cm)	7.5 ± 0.9	6.6 ± 0.7	<0.0001
SağV-ÇY1 genişliği (cm)	3.7 ± 0.6	2.8 ± 0.3	<0.0001
SağV-ÇY2 genişliği (cm)	3.1 ± 0.5	2.3 ± 0.3	<0.0001
SağA-SSA (cm ²)	26.7 ± 9.3	12.7 ± 2.9	<0.0001
FAD (%)	29.4 ± 6.6	47.7 ± 5.3	<0.0001
TAPSE (mm)	16.3 ± 2.8	22.9 ± 2.2	<0.0001
sPAB (mmHg)	82.8 ± 22.3	16.8 ± 2.7	<0.0001
TRV (m/sn)	4.2 ± 0.6	1.7 ± 0.2	<0.0001
PA çapı (cm)	3.6 ± 1.5	2.2 ± 0.2	<0.0001
PAZ (msn)	71.8 ± 16.3	119.6 ± 15.0	<0.0001
SağV-SDK (cm)	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.04	<0.0001
VKİ çapı (cm)	1.8 ± 0.5	1.5 ± 0.2	0.004
Perikard efüzyonu (n,%)	13 (%31)	1 (%5)	<0.0001
<p><i>PH= Pulmoner hipertansiyon; SolA= Sol atriyum; SolV-SSÇ= Sol ventrikül sistol sonu çapı; SolV-DSC= Sol ventrikül diyastol sonu çapı; İVS= İnterventriküler septum; SağV= Sağ ventrikül; SağVÇ= Sağ ventrikül çapı; SağV-ÇY= Sağ ventrikül çıkış yolu; SağA-SSA= Sağ atriyum sistol sonu alanı; FAD= Fraksiyonel alan değişimi; TAPSE= Triküs pit anulusun sistolik esneme mesafesi; sPAB= Sistolik pulmoner arter basıncı; TRV= Triküs pit gerikaçış hızı; PAZ= Pulmoner akselerasyon zamanı; VKİ= Vena kava inferior; SağV-SDK= Sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı.</i></p>			

Her iki grubun ekokardiyografik Doppler parametrelerini karşılaştırdığımızda mitral kapak **E** dalga hızı (p=0.005) PH grubunda anlamlı azalmış saptanırken, **A** dalga hızı (p=0.871) ve **DZ** (p=0.304) açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Triküspit kapak **A** dalga hızında (p<0.0001) PH grubunda anlamlı artmış saptanırken, **E** dalga hızı (p=0.844) ve **DZ** (p=0.158) açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Sol ventrikül lateral duvar bazalinden ölçülen doku Doppler parametrelerinden **S** dalga hızı (p=0.002) ve **E'** dalga hızı (p=0.001) PH grubunda anlamlı azalmış saptanırken, **A'** dalga hızı (p=0.461) açısından gruplar arası anlamlı fark izlenmedi. İVS bazalinden ölçülen doku Doppler parametrelerinden **S** dalga hızı (p<0.0001), **E'** dalga hızı (p<0.0001) ve **A'** dalga hızı (p=0.004) PH grubunda anlamlı azalmış saptandı. Triküspit kapak anulusundan ölçülen **S** dalga hızı (p<0.0001), **E'** dalga hızı (p<0.0001) ve **A'** dalga hızı (p=0.007) da PH grubunda anlamlı azalmış saptandı. SağV-MPI ise PH grubunda anlamlı olarak (p=0.005) daha yüksek saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Ekokardiyografideki Doppler bulgularının karşılaştırılması

		PH grubu	Kontrol grubu	p değeri
Mitral kapak	E (cm/sn)	65.5 ± 24.2	82.3 ± 14.4	0.005
	A (cm/sn)	58.1 ± 13.8	57.5 ± 11.9	0.871
	DZ (msn)	163.7 ± 36.5	154.5 ± 24.3	0.304
Triküspit kapak	E (cm/sn)	58.3 ± 17.8	59.2 ± 12.7	0.844
	A (cm/sn)	54.5 ± 21.1	39.9 ± 7.4	<0.0001
	DZ (msn)	150.8 ± 34.9	140.2 ± 20.2	0.158
SolV lateral	S (cm/sn)	7.6 ± 1.8	9.2 ± 1.9	0.002
	E' (cm/sn)	11.2 ± 3.1	14.7 ± 4.3	0.001
	A' (cm/sn)	8.8 ± 3.0	8.2 ± 2.9	0.461
Septum	S (cm/sn)	5.9 ± 1.1	8.4 ± 0.7	<0.0001
	E' (cm/sn)	7.3 ± 2.3	11.1 ± 2.4	<0.0001
	A' (cm/sn)	6.4 ± 1.8	8.4 ± 2.4	0.004
Triküspit anulus	S (cm/sn)	9.8 ± 2.3	13.7 ± 1.4	<0.0001
	E' (cm/sn)	9.9 ± 2.5	14.5 ± 3.7	<0.0001
	A' (cm/sn)	10.9 ± 4.1	13.8 ± 3.5	0.007
SağV-MPI	(-)	0.58 ± 0.22	0.46 ± 0.08	0.005

PH= Pulmoner hipertansiyon; SağV-MPI= Sağ ventrikül miyokard performans indeksi.

4.3. Hasta Grubunun Genel Özellikleri

PH grubundaki hastaları tanılarına göre değerlendirdiğimizde 34 (%76) hastanın DKH'ye bağlı PAH, 9 (%20) hastanın İPAH ve 2 (%4) hastanın KTEPH tanısı vardı (Tablo 11).

Hastaları şikayetlerine göre değerlendirdiğimizde 44 (%98) hastada nefes darlığı, 22 (%49) hastada çarpıntı, 16 (%36) hastada göğüs ağrısı ve 5 (%11) hastada ise senkop şikayeti vardı. Fizik bakı bulgularına göre değerlendirildiğinde 31 (%69) hastada siyanoz, 30 (%67) hastada juguler venöz dolgunluk, 8 (%18) hastada assit ve 7 (%16) hastada pretibiyal ödem bulgusu saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta grubunun genel klinik özellikleri

Pulmoner hipertansiyon alt grupları	n (%)	
İPAH (Grup 1)	9 (20)	
DKH'ye bağlı PAH (Grup 1 - APAH)	34 (76)	
KTEPH (Grup 4)	2 (4)	
Şikayetler		
Çarpıntı	22 (49)	
Göğüs ağrısı	16 (36)	
Nefes darlığı	44 (98)	
Senkop	5 (11)	
Fizik bakı bulguları		
Pretibiyal ödem	7 (16)	
Assit	8 (18)	
Juguler venöz dolgunluk	30 (67)	
Siyanoz	31 (69)	
Fonksiyonel sınıf (DSÖ-FS)	Mevcut	Tanı
DSÖ-FS 1	4 (9)	1 (2)
DSÖ-FS 2	32 (71)	12 (27)
DSÖ-FS 3	6 (13)	29 (64)
DSÖ-FS 4	3 (7)	3 (7)
DSÖ-FS daha iyi (1 ve 2)	36 (80)	-
DSÖ-FS daha kötü (3 ve 4)	9 (20)	-
<i>İPAH= İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; DKH= Doğuştan kalp hastalığı; KTEPH= Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; DSÖ= Dünya Sağlık Örgütü</i>		

Çalışma sırasındaki DSÖ-FS'lerine göre bakıldığında 4 (%9) hasta DSÖ-FS 1, 32 (%71) hasta DSÖ-FS 2, 6 hasta (%13) DSÖ-FS 3 ve 3 (%7) hasta DSÖ-FS 4 olarak değerlendirildi. Hastaların geçmişe yönelik PAH konsey formları incelendiğinde, tanı aldıkları anda 1 (%2) hastanın DSÖ-FS 1, 12 (%27) hastanın DSÖ-FS 2, 29 (%64) hastanın DSÖ-FS 3 ve 3 (%7) hastanın DSÖ-FS 4 olduğu

gözlendi. Ayrıca hastalar hem PH'de tedavi hedeflerinin bu yönde olması hem de FS düzeylerinin kendi içerisinde heterojen dağılım göstermesi nedeniyle mevcut fonksiyonel sınıflarına göre DSÖ-FS daha iyi (DSÖ-FS 1 ve 2) ve DSÖ-FS daha kötü (DSÖ-FS 3 ve 4) olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. 36 (%80) hasta DSÖ-FS daha iyi, 9 (%20) hasta ise DSÖ-FS daha kötü olarak değerlendirildi (Tablo 11).

İlaç kullanımı açısından değerlendirdiğimizde tüm hastalar PAH spesifik tedavi almaktaydı. 40 (%89) hasta ERA (Bosentan ya da Ambrisentan), 15 (%33) hasta PDE5İ (Sildenafil), 5 (%11) hasta prostasiklin analogu (İloprost inhaler ya da Treprostnil SC infüzyon) ve 3 (%7) hasta sGC uyarıcı (Riociguat) tedavisi alıyordu. Hastaların 15'i (%33) ise kombinasyon tedavisi altındaydı. Spesifik tedavi dışında 27 (%60) hasta destek tedavisi alıyordu. 15 (%33) hasta diüretik (Furosemid ve/veya Spironolakton), 15 (%33) hasta K vitamini antagonisti, 7 (%16) hasta dijital, 5 (%11) hasta ACE-I veya ARB ve 6 (%13) hasta KKB veya BB tedavisi almaktaydı (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta grubunun ilaç kullanım özellikleri

	n (%)
Spesifik ilaç kullanımı	45 (100)
Endotelin reseptör antagonisti (Bosentan, Ambrisentan)	40 (89)
Prostasiklin analogu (İloprost inhaler, Treprostnil inf.)	5 (11)
Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri (Sildenafil)	15 (33)
sGC uyarıcı (Riociguat)	3 (7)
Kombinasyon	15 (33)
Destek tedavi	27 (60)
Diüretik (Furosemid, Spironolakton)	15 (33)
K vitamini antagonisti	15 (33)
Dijital	7 (16)
ACE-I/ARB	5 (11)
KKB/BB	6 (13)
<i>sGC= Solubl guanilat siklaz; ACE-I= Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB= Anjiyotensin reseptör blokeri; KKB= Kalsiyum kanal blokeri; BB= Beta bloker.</i>	

4.4. Hasta Grubunun İzlem Verileri

Hasta grubunun ortalama 145.3 ± 36.5 günlük izlem sürecinde 14 (%31) hastada istenmeyen olay gelişti. 11 (%24) hastada sağ kalp yetersizliği, 4 (%9) hastada senkop ve 3 (%7) hastada ölüm gözlenirken 9 (%20) hasta sağ kalp yetersizliği, senkop veya klinik kötüleşme nedeniyle hastaneye yatırıldı. İstenmeyen

olay (ölüm dahil) yaşayan hastaların 7'si (%50) DKH'ye bağlı PAH, 6'sı (%43) İPAH ve 1'i (%7) KTEPH hastasıydı. Ölen 3 hastanın 1'i İPAH diğer 2'si DKH'ye bağlı PAH tanısıyla izlenmekteydi (Tablo 13).

Tablo 13. İzlem sürecinde PH grubunda gelişen istenmeyen olaylar

	n (%)
Tüm olaylar (7 DKH'a bağlı PAH, 6 İPAH, 1 KTEPH)	14 (31)
Sağ kalp yetersizliği	11 (24)
Senkop	4 (9)
Hastaneye yatış*	9 (20)
Ölüm** (2 DKH'a bağlı PAH, 1 İPAH)	3 (7)
* Pulmoner hipertansiyon ilişkili durumlara bağlı yatışlar (SKY, FS kötüleşmesi gibi).	
** Pulmoner hipertansiyon ilişkili ölümler.	

Takip ve tanı süresini değerlendirdiğimizde bütün hastaların tanı alma süresi 283.2 ± 141.1 ay, ölen hastaların tanı alma süresi ise 296.0 ± 264.4 ay olarak izlendi. Bütün hastaların takip süresi 145.3 ± 36.5 gün, ölen hastaların takip süresi ise 49.7 ± 26.3 gün idi (Tablo 14).

Tablo 14. PH grubunun tanı alma ve takip süresi

		Min.	Mak.	Ortalama \pm SS
Tanı alma süresi (ay)	PH grubu (n=45)	0	624	283.2 \pm 141.1
	Ölen hastalar (n=3)	24	552	296.0 \pm 264.4
Takip süresi (gün)	PH grubu (n=45)	26	180	145.3 \pm 36.5
	Ölen hastalar (n=3)	26	78	49.7 \pm 26.3
<i>PH= Pulmoner hipertansiyon; SS= Standart sapma.</i>				

4.5. PH Grubunda Tenascin-C Düzeyleri, Klinik Parametreler ve Laboratuvar Bulgularının İlişkisi

PH grubunda TNC düzeyleri ile ekokardiyografik ve klinik parametrelerin birbirleriyle olan ilişkileri araştırıldı.

TNC düzeyleri ile SağA-SSA ($r=0.368$, $p=0.018$), SağV genişliği ($r=0.314$, $p=0.046$), NT-proBNP ($r=0.504$, $p=0.001$) ve DSÖ-FS ($r=0.323$, $p=0.030$) arasında pozitif ilişki, TAPSE ($r=-0.441$, $p=0.004$) ve FAD ($r=-0.392$, $p=0.011$) arasında ise negatif ilişki saptandı. TNC düzeyleri ile sPAB ($r=0.101$, $p=0.528$), PAZ ($r=-0.278$, $p=0.078$), Trisküspit S ($r=-0.290$, $p=0.066$), SağV-MPI ($r=0.257$, $p=0.105$), Perikardiyal efüzyon ($Rho=0.290$, $p=0.066$), Egzantrisine indeksi ($r=0.170$,

p=0.301) ve **6-DYM** (r=-0.094, p=0.541) arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Ayrıca **TNC** düzeyleri ile **Yaş** (r=0.045, p=0.768) ve **Cinsiyet** (E: 69.45 ± 24.93 / K: 57.74 ± 16.95; p=0.068) arasında ilişki izlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Tenascin-C düzeylerinin sağ ventrikülün ekokardiyografik ve PH klinik parametreleri ile ilişkisi

Ekokardiyografik Parametreler	Tenascin-C	
	r	p değeri
SağV genişliği	0.314	0.046
SağA-SSA	0.368	0.018
SağV-SDK	0.046	0.774
sPAB	0.101	0.528
PAZ	-0.278	0.078
Egz. indeksi	0.170	0.301
TAPSE	-0.441	0.004
FAD	-0.392	0.011
Triküspit S	-0.290	0.066
SağV-MPİ	0.257	0.105
P. efüzyon	0.290*	0.066*
Klinik Parametreler		
DSÖ-FS**	0.323	0.030
6-DYM	-0.094	0.541
NT-proBNP	0.504	0.001
Yaş	0.045	0.768
Cinsiyet	♂ 69.45 ± 24.93, ♀ 57.74 ± 16.95; p=0.068	
* <i>Parametrik olmayan korelasyon analizi ile (Spearman's)</i>		
** <i>DSÖ-FS daha iyi (1-2) ve DSÖ-FS daha kötü (3-4) olarak gruplandırıldığında</i>		
<i>SağA-SSA= Sağ atriyum sistol sonu alanı; SağV= Sağ ventrikül; TAPSE= Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi; sPAB= Sistolik pulmoner arter basıncı; FAD= Fraksiyonel alan değişimi; 6-DYM= 6 dakika yürüme mesafesi.</i>		

TNC düzeylerinin yanında, diğer laboratuvar bulgularının da klinik ve ekokardiyografik parametreler ile ilişkisi araştırıldı.

Ürik asit düzeyleri ile **SağA-SSA** (r=0.428, p=0.005), **SağV genişliği** (r=0.388, p=0.012), **SağV-MPİ** (r=0.325, p=0.038) ve **DSÖ-FS** (r=0.425, p=0.004) arasında pozitif ilişki, **TAPSE** (r=-0.412, p=0.007), **FAD** (r=-0.438, p=0.004), **PAZ** (r=-0.435, p=0.005), **Triküspit S** (r=-0.325, p=0.038) ve **6-DYM** (r=-0.299, p=0.046) arasında ise negatif ilişki saptandı. **Ürik asit** düzeyleri ile **sPAB** (r=0.205, p=0.199), **Egzantrisine indeksi** (r=0.209, p=0.201) ve **Perikardiyal efüzyon** (Rho=0.284, p=0.072) arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

RDW ile sadece **6-DYM** ($r=-0.390$, $p=0.008$) arasında negatif ilişki saptanırken diğer parametreler ile herhangi bir ilişki gözlenmedi.

NT-proBNP düzeyleri ile **SağA-SSA** ($r=0.746$, $p<0.0001$), **SağV genişliği** ($r=0.573$, $p<0.0001$), **SağV-MPI** ($r=0.426$, $p=0.006$), **Perikardiyal efüzyon** ($Rho=0.483$, $p=0.002$), **Egzantriste indeksi** ($r=0.412$, $p=0.010$) ve **DSÖ-FS** ($r=0.828$, $p<0.0001$) arasında pozitif ilişki, **TAPSE** ($r=-0.603$, $p<0.0001$), **FAD** ($r=-0.642$, $p<0.0001$), **PAZ** ($r=-0.500$, $p=0.001$), **Trisküspit S** ($r=-0.410$, $p=0.009$) ve **6-DYM** ($r=-0.601$, $p<0.0001$) arasında ise negatif ilişki saptandı. **NT-proBNP** düzeyleri ile **sPAB** ($r=0.226$, $p=0.160$) arasında herhangi bir ilişki gösterilemedi (Tablo 16).

Tablo 16. Diğer laboratuvar bulgularının sağ ventrikülün ekokardiyografik ve PH klinik parametreleri ile ilişkisi

	Ürik asit		RDW		NT-proBNP	
	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri
SağV genişliği	0.388	0.012	0.081	0.614	0.573	<0.0001
SağA-SSA	0.428	0.005	0.129	0.420	0.746	<0.0001
sPAB	0.205	0.199	-0.034	0.832	0.226	0.160
PAZ	-0.434	0.005	-0.014	0.932	-0.500	0.001
Egz. indeksi	0.209	0.201	-0.075	0.648	0.412	0.010
TAPSE	-0.412	0.007	0.036	0.824	-0.603	<0.0001
FAD	-0.438	0.004	-0.048	0.765	-0.642	<0.0001
Trisküspit S	-0.325	0.038	-0.169	0.290	-0.410	0.009
SağV-MPI	0.325	0.038	-0.124	0.439	0.426	0.006
P. efüzyon	0.284*	0.072*	0.279*	0.077*	0.483*	0.002*
DSÖ-FS**	0.425	0.004	0.240	0.112	0.828	<0.0001
6-DYM	-0.299	0.046	-0.390	0.008	-0.601	<0.0001

* *Parametrik olmayan korelasyon analizi ile (Spearman's)*

** *DSÖ-FS daha iyi (1-2) ve DSÖ-FS daha kötü (3-4) olarak gruplandırıldığında*

RDW= Eritrosit dağılım genişliği; SağA-SSA= Sağ atriyum sistol sonu alanı; SağV= Sağ ventrikül; TAPSE= Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi; sPAB= Sistolik pulmoner arter basıncı; FAD= Fraksiyonel alan değişimi; 6-DYM= 6 dakika yürüme mesafesi.

Ayrıca PH klinik parametrelerinden olan DSÖ-FS ve 6-DYM'nin ekokardiyografik parametreler ile arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, **DSÖ-FS** ile **SağA-SSA** ($r=0.644$, $p<0.0001$), **SağV genişliği** ($r=0.514$, $p=0.001$), **SağV-MPI** ($r=0.607$, $p<0.0001$) ve **Perikardiyal efüzyon** ($Rho=0.525$, $p<0.0001$) arasında pozitif ilişki, **TAPSE** ($r=-0.508$, $p=0.001$), **FAD** ($r=-0.541$, $p<0.0001$) ve **PAZ** ($r=-0.537$, $p<0.0001$) arasında ise negatif ilişki saptandı. **DSÖ-FS** ile **sPAB** ($r=0.172$,

p=0.281), **Egzantrisine indeksi** (r=0.249, p=0.126) ve **Triküspit S** (r=-0.266, p=0.092) arasında herhangi bir ilişki gösterilemedi.

6-DYM ile **TAPSE** (r=0.437, p=0.004), **FAD** (r=0.411, p=0.008) ve **PAZ** (r=0.457, p=0.003) arasında pozitif ilişki, **SağA-SSA** (r=-0.511, p=0.001), **SağV genişliği** (r=-0.345, p=0.027) ve **Perikardiyal efüzyon** (Rho=-0.524, p<0.0001) arasında ise negatif ilişki saptandı. **6-DYM** ile **sPAB** (r=-0.192, p=0.228), **Egzantrisine indeksi** (r=-0.062, p=0.710), **Triküspit S** (r=0.252, p=0.112) ve **SağV-MPI** (r=-0.237, p=0.136) arasında herhangi bir ilişki gösterilemedi (Tablo 17).

PH hastalarında oldukça önemli 2 klinik parametre olan **6-DYM** ile **DSÖ-FS** arasında ise negatif ilişki saptandı (r=-0.621, p<0.0001).

Tablo 17. PH klinik parametrelerinin sağ ventrikülün ekokardiyografik bulguları ile ilişkisi

	DSÖ-FS**		6-DYM	
	r	p değeri	r	p değeri
SağV genişliği	0.514	0.001	-0.345	0.027
SağA-SSA	0.644	<0.0001	-0.511	0.001
sPAB	0.172	0.281	-0.192	0.228
PAZ	-0.537	<0.0001	0.457	0.003
Egz. indeksi	0.249	0.126	-0.062	0.710
TAPSE	-0.508	0.001	0.437	0.004
FAD	-0.541	<0.0001	0.411	0.008
Triküspit S	-0.266	0.092	0.252	0.112
SağV-MPI	0.607	<0.0001	-0.237	0.136
P. efüzyon	0.525*	<0.0001*	-0.524*	<0.0001*
	6-DYM			
	r		p değeri	
DSÖ-FS**	-0.621		<0.0001	
* <i>Parametrik olmayan korelasyon analizi ile (Spearman's)</i>				
** <i>DSÖ-FS daha iyi (1-2) ve DSÖ-FS daha kötü (3-4) olarak gruplandırıldığında</i>				
<i>SağA-SSA= Sağ atriyum sistol sonu alanı; SağV= Sağ ventrikül; TAPSE= Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi; sPAB= Sistolik pulmoner arter basıncı; FAD= Fraksiyonel alan değişimi; 6-DYM= 6 dakika yürüme mesafesi.</i>				

4.6. PH Grubunda İstenmeyen Olaylarla İlişkili Bulgular

PH grubunda istenmeyen olaylar ve ölüm ile laboratuvar bulguları, ekokardiyografik ve klinik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildi.

Laboratuvar bulguları ile istenmeyen olaylar ve ölüm arasındaki doğrusal ilişki incelendiğinde, **NT-proBNP** ile **tüm olaylar** ve **ölüm** arasında (sırasıyla Rho=0.604, p<0.0001; Rho=0.383, p=0.011) pozitif ilişki vardı. **Ürik asit** ve **TNC** düzeyleri ile **tüm olaylar** arasında (sırasıyla Rho=0.357, p=0.016; Rho=0.563, p<0.0001) pozitif ilişki bulunurken **ölüm** ile ilişkileri saptanmadı. **RDW** ve **Trombosit değerleri** ile **tüm olaylar** ve **ölüm** arasında herhangi bir ilişki bulunmadı (Tablo 18).

Tablo 18. İstenmeyen olaylar ve ölüm ile laboratuvar bulguları arasındaki doğrusal ilişki

	Tüm olaylar		Ölüm	
	Rho	p değeri	Rho	p değeri
Ürik asit (mg/dl)	0.357	0.016	0.089	0.560
RDW (%)	-0.085	0.579	0.165	0.280
Trombosit (10 ³ /µL)	0.041	0.791	-0.268	0.076
NT-proBNP (pg/ml)	0.604	<0.0001	0.383	0.011
Tenascin-C (ng/ml)	0.564	<0.0001	0.168	0.270

RDW= Eritrosit dağılım genişliği.

İstenmeyen olay gelişen ve gelişmeyen grup ile laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında, **istenmeyen olay gelişen** grupta **Ürik asit** (7.12 ± 2.20 mg/dl karşı 5.49 ± 2.28 mg/dl, p=0.029), **NT-proBNP** (2033.19 ± 1702.10 pg/ml karşı 467.01 ± 740.03 pg/ml, p=0.005) ve **TNC** düzeyleri (77.78 ± 23.25 ng/ml karşı 54.73 ± 14.88 ng/ml, p=0.003) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. **RDW** ve **Trombosit değerleri** açısından (sırasıyla p=0.540, p=0.992) iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 19).

Tablo 19. Olay gelişimi ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

	Olay gelişen grup (n=14)	Olay gelişmeyen grup (n=31)	p değeri
Ürik asit (mg/dl)	7.12 ± 2.20	5.49 ± 2.28	0.029
RDW (%)	16.69 ± 2.90	17.32 ± 3.30	0.540
Trombosit (10 ³ /µL)	185.86 ± 96.02	185.58 ± 76.92	0.992
NT-proBNP (pg/ml)	2033.19 ± 1702.10	467.01 ± 740.03	0.005
Tenascin-C (ng/ml)	77.78 ± 23.25	54.73 ± 14.88	0.003

RDW= Eritrosit dağılım genişliği.

Ekokardiyografi ve PH klinik parametreleri ile istenmeyen olaylar ve ölüm arasındaki doğrusal ilişki incelendiğinde, **tüm olaylar** ve **ölüm** ile **SağA-SSA** ve

DSÖ-FS arasında (sırasıyla Rho=0.649, p<0.0001 – Rho=0.372, p=0.017; Rho=0.624, p<0.0001 – Rho=0.535, p<0.0001) pozitif, **FAD** arasında (sırasıyla Rho=-0.468, p=0.002; Rho=-0.361, p=0.020) ise negatif ilişki saptandı. **Tüm olaylar** ile **SağV-MPI**, **SağV genişliği** ve **Perikardiyal efüzyon** arasında (Rho=0.470, p=0.002; Rho=0.508, p=0.001; Rho=0.324, p=0.039) pozitif, **PAZ** ve **TAPSE** arasında (sırasıyla Rho=-0.362, p=0.020; Rho=-0.362, p=0.020) negatif ilişki saptanırken, bu parametrelerin **ölüm** ile ilişkileri saptanmadı. **sPAB**, **Egzantrisine indeksi**, **Triküspit S** ve **6-DYM** ile **tüm olaylar** ve **ölüm** arasında herhangi bir ilişki bulunmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Ekokardiyografi ve PH klinik parametreleri ile istenmeyen olaylar arasındaki doğrusal ilişki

	Tüm olaylar		Ölüm	
	Rho	p değeri	Rho	p değeri
SağV genişliği	0.508	0.001	0.171	0.286
SağA-SSA	0.649	<0.0001	0.372	0.017
sPAB	-0.009	0.956	-0.016	0.922
PAZ	-0.362	0.020	-0.272	0.086
Egz. indeksi	0.156	0.344	0.077	0.641
TAPSE	-0.362	0.020	-0.168	0.295
FAD	-0.468	0.002	-0.361	0.020
Triküspit S	-0.231	0.147	0.080	0.619
SağV-MPI	0.470	0.002	0.253	0.110
P. efüzyon	0.324	0.039	0.010	0.951
DSÖ-FS*	0.624	<0.0001	0.535	<0.0001
6-DYM	-0.292	0.051	-0.213	0.160

***DSÖ-FS daha iyi (1-2) ve DSÖ-FS daha kötü (3-4) olarak gruplandırıldığında**
sPAB= Sistolik pulmoner arter basıncı; PAZ= Pulmoner akselerasyon zamanı; TAPSE= Trisküspit anulusun sistolik esneme mesafesi; FAD= Fraksiyonel alan değişimi; SağV-MPI= Sağ ventrikül miyokard performans indeksi; SağA-SSA= Sağ atriyum sistol sonu alanı; DSÖ-FS= Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıf; 6-DYM= 6 dakika yürüme mesafesi.

İstenmeyen olay gelişen ve gelişmeyen grup ile ekokardiyografik ve PH klinik parametreler karşılaştırıldığında, **istenmeyen olay gelişen** grupta **SağV-MPI** (0.79 ± 0.21 karşı 0.52 ± 0.21 , p=0.013) ve **SağA-SSA** (35.5 ± 7.5 karşı 22.6 ± 7.0 , p<0.0001) değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunurken **PAZ** (62.8 ± 12.4 karşı 76.0 ± 16.3 , p=0.013), **TAPSE** (14.7 ± 2.9 karşı 17.0 ± 2.4 , p=0.010) ve **FAD** (24.9 ± 5.6 karşı 31.5 ± 6.0 , p=0.002) değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı. **sPAB**, **Triküspit S**, **Egzantrisine indeksi** ve **6-DYM** açısından (sırasıyla p=0.800, p=0.169, p=0.220, p=0.054) iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 21).

Tablo 21. Olay gelişimi ile ekokardiyografik ve PH klinik parametreleri arasındaki ilişki

	Olay gelişen grup (n=14)	Olay gelişmeyen grup (n=31)	p değeri
SağV genişliği (cm)	4.16 ± 0.69	3.38 ± 0.59	0.001
SağA-SSA (cm ²)	35.5 ± 7.5	22.6 ± 7.0	<0.0001
sPAB (mmHg)	84.2 ± 14.6	82.2 ± 25.3	0.800
PAZ (msn)	62.8 ± 12.4	76.0 ± 16.3	0.013
Egz. İndeksi	1.5 ± 0.2	1.4 ± 0.2	0.220
TAPSE (mm)	14.7 ± 2.9	17.0 ± 2.4	0.010
FAD (%)	24.9 ± 5.6	31.5 ± 6.0	0.002
Triküspit S (cm/sn)	9.1 ± 2.5	10.1 ± 2.2	0.169
SağV-MPI	0.70 ± 0.21	0.52 ± 0.21	0.013
DSÖ-FS	2.8 ± 0.8	1.9 ± 0.4	0.001
6-DYM (m)	341.3 ± 122.9	413.7 ± 66.6	0.054

sPAB= Sistolik pulmoner arter basıncı; PAZ= Pulmoner akselerasyon zamanı; TAPSE= Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi; FAD= Fraksiyonel alan değişimi; SağV-MPI= Sağ ventrikül miyokard performans indeksi; SağA-SSA= Sağ atriyum sistol sonu alanı; 6-DYM= 6 dakika yürüme mesafesi.

5. TARTIŞMA

Pulmoner hipertansiyon (PH), yeni geliştirilen moleküller ve alternatif girişimsel yöntemler ile uygulanan güncel tedavi modalitelerine rağmen, tüm dünyada ve ülkemizde halen morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek seyreden ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Oldukça nadir (milyonda 1-2) olarak görülen bu hastalık, özellikle distal pulmoner arterlerde gözlenen patolojik değişiklikler ve bunun sonucunda SağV yetersizliği ve ölüm ile sonuçlanan PVD artışı ile karakterizedir (20).

Pulmoner hipertansiyon, 20 yıl öncesine kadar tedavisi olmayan ve bu nedenle doğal seyrine bırakılan ölümcül bir hastalık iken, günümüzde uygulanan farklı tedavi seçenekleri ve alınan yanıtlar hastalığa bakış açısını tamamen değiştirmiştir. Tedavi edilmediği takdirde ortalama sağkalım süresinin 2.8 yıl, 5 yıllık sağkalım oranının ise %34 olduğu ve hastaların fonksiyonel sınıfları artıkça sağkalımın da azaldığı daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (38). DSÖ-FS (Tablo 5) sağkalım ve hastalığın ciddiyeti açısından güçlü bir tahmin göstergesi olmaya devam etmektedir. Tedavi edilmeyen İPAH ya da KPAH hastalarında medyan sağkalımın DSÖ-FS 4'te 6 ay, DSÖ-FS 3'te 2.5 yıl, DSÖ-FS 1 ve 2'de ise 6 yıl olduğu gösterilmiştir (38). Güncel kayıtlarda, tedavi altında olan İPAH ve anoreksijenlere bağlı PAH hastalarında 1 yıllık sağkalımın %85.7, 2 yıllık sağ kalımın %69.5 ve 3 yıllık sağkalımın %54.9 olduğu ve geçmiş NIH (National Institutes of Health) kayıtlarına göre bu oranların iyileşmiş olduğu gösterilmiştir (141). Çalışmamızda uzun dönem takip olmaması ve düşük mortalite oranlarına rağmen, literatür ile benzer bir şekilde DSÖ-FS ile istenmeyen olaylar ve ölüm arasında anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 20). Güncel Fransız kayıtlarında PAH tanısı aldıkları sırada hastaların %75'nin DSÖ-FS 3-4 olduğu bildirilirken, farkındalığın artması ve etkili tarama yöntemleri ile yeni tanı sırasında DSÖ-FS 2 olan hastaların oranı %24'ten %44'e ulaşmıştır (9). Kayıkçıoğlu ve Kültürsay tarafından yapılan bir diğer çalışmada, PH'li hastaların %68'inin tanı anındaki fonksiyonel kapasitesinin sınıf 3-4 olduğu bildirilmiştir (18). Çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak tanı anındaki fonksiyonel sınıfın, hastaların %71'inde DSÖ-FS 3-4, %27'sinde ise DSÖ-FS 2 olduğu gözlemlendi. Hastalığın etiopatogenezine ait keşfedilen güncel bilgiler, yeni geliştirilen tedavi modaliteleri ve hastalığın erken evrelerde yakalanıp (DSÖ-FS 1-2) bu dönemde

tedavinin başlanması ile hastaların klinik durumlarının iyileştiğinin ve sağkalımın arttığı gösterilmesi sonucunda (70-72), PH umutsuz hastalıklar listesinden çıkmış ve tedavi edilebilir bir hastalık haline gelmiştir.

Hastalığın klinik gidişini öngörebilmek ve buna yönelik gerekli önlemlerin önceden alınıp uygun tedavi yaklaşımlarının sergilenmesinin önemi oldukça büyüktür. PH ile ilgili yapılan çalışmalar olgunlaştıkça hastalığa yönelik hedefler, kısa vadeli fonksiyonel değişikliklerden uzun dönem sonuçlardaki iyileşmelere doğru yönlenmiştir. Bu durum PH hastalarının tedavisini üstlenen klinisyenlerde, klinik olarak anlamlı ve uzun dönem prognostik belirteçlerin arayışına neden olmuştur.

Yapılan çalışmalarda DSÖ-FS'nin artması, yükselmiş BNP/NT-proBNP, ÜA veya troponin-T düzeyleri, azalmış 6-DYM, ekokardiyografi ile saptanan perikard efüzyonunun varlığı, sağ atriyum alan indeksinin artması, SolV egzantrisine indeksi artışı ve azalmış TAPSE değerleri olumsuz prognostik belirteçler olarak saptanmıştır (38-41,44-51,142). Ayrıca 2009 ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda, bu parametrelerin bir çoğu tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesinde kriter olarak benimsenmiştir (1). Bu parametreler arasında yer alan BNP ve NT-proBNP, PH hastalarında SağV işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtan, uzun dönem sağkalımla ilişkilendirilmiş, hastalığın takibinde ve tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesinde güncel kılavuzlarca kullanımı önerilen biyobelirteçlerdir. Diğer yandan, PH hastalarında prognostik bilgi sağlayabileceği düşünülen daha birçok biyobelirteç üzerinde çalışmalar yapılmıştır (52-55).

Bu çalışmada ise, seçilmiş PH hastalarında ölçülen ve PH patogenezinde oldukça büyük bir öneme sahip olduğu gösterilmiş ve ESM'den salınan plazma TNC düzeylerinin klinik bulgular (fonksiyonel sınıf, 6-dakika yürüme testi, transtorasik ekokardiyografi), laboratuvar tetkikleri (NT-proBNP) ve kısa dönem izlemde gelişen istenmeyen olaylar (ölüm dahil) ile ilişkisini değerlendirmek ve olası bir prognostik biyobelirteç olarak önemini ortaya koymak amaçlanmıştır.

LABORATUVAR BELİRTEÇLERİ

Ürik Asit

Serum ÜA düzeyi, iskemik periferik dokularda oksidatif metabolizma bozukluğunun göstergesidir. Voelkel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İPAH

hastalarında yüksek ÜA düzeylerinin olumsuz sağkalımla bağlantılı olduğu belirlenmiştir (48). Bir başka çalışmada ise, PAH hastalarında ÜA düzeylerinin NYHA-FS ile pozitif, 6-DYM ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiş ve yüksek ÜA düzeylerinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bir prognostik belirteç olabileceği ifade edilmiştir (143). Bizim çalışmamızda da PH grubunda ÜA düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Tablo 8). Ayrıca literatür ile uyumlu bir şekilde, bu yüksekliğin DSÖ-FS ile pozitif, 6-DYM ile negatif (Tablo 16) ve izlem süresince gözlenen istenmeyen olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 18). Çalışmamızda hasta popülasyonunda ÜA düzeylerinin SağV yetersizliğinin ekokardiyografik parametrelerinin birçoğu ile (SağA-SSA, SağV genişliği, TAPSE, PAZ, FAD, SağV-MPI ve Triküs pit S) ilişki içerisinde olduğu düşünülürse, hasta popülasyondaki ÜA yüksekliği sağ kalp yetersizliğine bağlı KD'nin azalması ile ortaya çıkan periferik iskemi ya da diüretik kullanımı (15 hasta diüretik tedavi alıyordu ve kullanmayanlara göre ÜA seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı; 7.3 ± 2.2 mg/dl karşı 5.3 ± 2.2 mg/dl, $p=0.006$) ile açıklanabilir.

NT-proBNP

Günümüzde kardiyak birçok hastalığın seyrinde kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış diğer biyobelirteçler ise BNP ve NT-proBNP'dir. Polipeptid yapıda bulunan bu iki nörohormon vazodilatasyon ve natriürece neden olmakta ve miyokard duvar stresine yanıt olarak salınmaktadır (1). Kalp yetersizliği, akut koroner sendrom, SolV diyastolik disfonksiyonu, AF, hipertansiyon ve kapak hastalıkları gibi kardiyak birçok nedene bağlı yükselebilirken sepsis, pulmoner emboli, PH, KOAH ve hipertiroidi gibi diğer kalp dışı nedenler de bu yüksekliğe neden olabilir (144). PH'de SağV yetersizliği başlıca ölüm nedenidir ve BNP/NT-proBNP düzeyleri SağV işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır (49). Nagaya ve arkadaşları PAH hastalarında başlangıçtaki medyan BNP değeriyle (150 pg/ml) prognozun iyi ya da kötü olduğu hastaların ayırt edilebileceğini göstermişlerdir (145). Fijalkowska ve arkadaşlarının yaptığı ve 55 PH hastasının dahil edildiği bir diğer çalışmada ise, serum NT-proBNP düzeylerinin ≥ 1400 pg/ml olmasının uzun dönem kötü prognoza sahip hastaların tanımlanmasında kullanışlı olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada NT-proBNP düzeyleri ile 6-DYM arasında negatif, DSÖ-FS arasında ise pozitif ilişki saptanmıştır. Ayrıca SağV yüklenme derecesi ve kötü prognoz ile ilişkili ekokardiyografik parametreler ile NT-proBNP düzeyleri karşılaştırılmış ve

SağV/SolV diyastolik alan oranı, SağV çapları, Tei indeksi, VKİ çapı ve perikardiyal efüzyon varlığı ile pozitif, PAZ ile negatif ilişki gösterilmiştir (146). Çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak hasta popülasyonunda ölçülen NT-proBNP düzeylerinin istenmeyen olaylar ve ölüm (Tablo 18), 6-DYM, DSÖ-FS ve sağ ventrikül fonksiyonlarını yansıtan ekokardiyografik parametreler ile (sPAB dışında) ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 16). Sonuçlarımız, PH hastalarında değerlendirilen bazal NT-proBNP düzeylerinin prognozun ön görülmesinde oldukça önemli bir role sahip olduğunu doğrular niteliktedir.

RDW

Rhodes ve arkadaşları yaptığı çalışmalarda, PAH hastalarında aneminin sağkalımı öngördürücü etkisinin yanında, RDW ve serum ferritin düzeyleri ile değerlendirilen demir eksikliğinin, anemi olmasa bile olumsuz sağkalımla ilişkili olduğunu bildirmiştir (147). BMP6 geni tarafından kontrol edilen ve akut faz proteini olarak bilinen Hpcidin'in düzeylerindeki artışın, gastrointestinal sistemden demir emilimini azalttığı daha önceden gösterilmiştir. PAH patogeneğinde BMP sinyal yolağının etkileri düşünüldüğünde, Hpcidin'in PAH'ta görülen demir eksikliği ve buna bağlı RDW artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Rhodes ve arkadaşları 139 İPAH hastası ile yaptığı çalışmada, RDW düzeylerini sağkalımı öngördüren prognostik bir belirteç olarak değerlendirmiştir (148). Çalışmamızda ise RDW düzeyleri ile istenmeyen olaylar ve ölüm arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 18). Bu durum, çalışmamızdaki takip süresinin kısalığı ve mortalite oranının düşüklüğü yanında, hasta popülasyonunun büyük kısmının DKH'ye bağlı PAH (n=34, %76) olması ve bu grupta gözlenen hematolojik parametrelerden İPAH'a göre daha farklı bir mekanizmanın sorumlu olması ile açıklanabilir.

KLİNİK PARAMETRELER

6-DYT

PH hastalarının egzersiz kapasitesini değerlendirmek için en sık kullanılan ve PH ile ilgili yapılan birçok klinik çalışmada birincil sonlanım noktası olarak kabul edilmiş olan tetkik 6-DYT'dir (43). İlk olarak kalp yetersizliği hastalarının egzersiz kapasitesinin objektif değerlendirilmesi için kullanılan bu test, daha sonrasında PH hastalarının değerlendirilmesinde kullanılmak üzere modifiye edilmiştir. Miyamoto

ve arkadaşlarının 43 PAH hastası ile yaptıkları çalışmada, ortalama 21 ay süre ile takip ettikleri hastalarda bazal 6-DYM'nin 332 metrenin altında olması olumsuz sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (44). Aynı çalışmada 6-DYM ile NYHA-FS arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilirken benzer sonuç başka çalışmalarda da gösterilmiştir (44,149). Sitbon ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada, sürekli eporostenol infüzyonu ile tedavi edilen 178 PAH (NYHA III-IV) hastasında uzun süreli sağkalım ile ilişkili faktörler araştırılmıştır ve 250 m ve altında 6-DYM olumsuz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). 2009 ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda 6-DYM'nin 500 metrenin üzerinde olmasının iyi prognozu, 300 metrenin altında olmasının ise kötü prognozu gösterdiği bildirilmiştir (1). Tüm bunların yanında, bu testin yeterliliği PAH alt gruplarında yeterince gösterilememiştir ve testin vücut ağırlığı, cinsiyet, boy, yaş ve hasta motivasyonundan etkilenebileceği öne sürülmüştür (43). Bu nedenle güncel kılavuzda prognozun belirlenmesinde tek bir parametreye bağlı kalmak yerine, klinik değerlendirme, egzersiz testleri, biyokimyasal göstergeler ve ekokardiyografik ve hemodinamik sonuçları kapsayan bir veri grubunun incelenmesi önerilmektedir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu bir şekilde 6-DYM ile DSÖ-FS arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca 6-DYM'nin, PH'de prognostik önemi gösterilmiş laboratuvar belirteçleri (ÜA, RDW ve NT-proBNP) ve sağ ventrikül fonksiyonlarını yansıtan ekokardiyografik parametrelerle (SağA-SSA, SağV genişliği, PAZ, TAPSE, FAD ve perikardiyal efüzyon) anlamlı bir korelasyon içinde olduğu saptanmıştır (Tablo 16 ve 17). Çalışmamızda, popülasyonun büyük çoğunluğunun gençlerden oluşması ve bu yaş grubu için önerilen hedef 6-DYM'ne ilişkin net bir önerinin bulunmaması nedeniyle, 6-DYM ile istenmeyen olaylar ve ölüm arasındaki ilişki doğrusal olarak değerlendirilmiş ve literatürün aksine 6-DYM ile istenmeyen olaylar ve ölüm arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 20). Bu durum takip süresinin kısa olması ve 6-DYT'nin güvenilirliğini etkileyen en önemli unsurlardan biri olan yaşın hasta popülasyonunda düşük olması (yaş 32.33 ± 9.06) ile ilişkili olabilir. Bir diğer neden ise hasta grubunun büyük çoğunluğunun DKH'ye bağlı PAH (n=34, %76) hastalarından oluşması olabilir. Tokgözoğlu ve arkadaşlarının yaptığı ve PH hastalarının tarandığı tek merkezli çalışmada ortalama 6-DYM 184 metre bulunmuş, en yüksek değer (201 metre) DKH'ye bağlı PAH grubunda, en düşük değer (159 metre) ise bağ dokusu hastalıkları ilişkili PAH grubunda elde edilmiştir (150). DKH'ye bağlı PAH hastalarında, sağ ventrikül

fonksiyonlarının daha uzun süre korunduğu ve hastalığın ilerlemesinin diğer PAH gruplarına göre daha yavaş bir seyir izlediği daha önceden gösterilmiştir (151).

Transtorasik Ekokardiyografi

TTE'nin, PAB da dahil olmak üzere sağ kalp hemodinamikleriyle ilgili birçok değişkenin saptanmasına olanak vermesi nedeniyle 2009 ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda PH kuşkusu olan tüm hastalara uygulanması önerilmektedir. PH kuşkusu ile yapılan TTE ile elde edilen veriler kesin tanıyı koydurmasa da, PH olasılığına ilişkin fikir verebilmektedir (Tablo 4). Ayrıca TTE sadece tanı için değil takip ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de oldukça büyük öneme sahiptir (1). Çalışmamızda 45 PH hastasının 42'sine (2 hastada kompleks kalp hastalığı ve 1 hastada morbid obezite olması nedeniyle TTE yapılamadı) TTE yapıldı ve 21 sağlıklı gönüllünün ekokardiyografi bulguları ile karşılaştırıldı. Sonuçlara bakıldığında ise PH grubunda sağ ventriküle ait tüm parametrelerde kontrol grubuna göre yüksek düzeyde anlamlı farklılıklar gösterildi (Tablo 9 ve 10). Ayrıca bakılan bu parametrelerin birçoğu ile PH klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki irdelendi ve ilgili bölümlerde tartışıldı (Tablo 15-17).

Ekokardiyografinin PH prognozunu belirlemedeki yeri, nispeten az miktardaki literatür bilgisine dayanmaktadır ve özellikle klinik sonuçlanımlarda belirleyici olarak sağ ventrikülün fonksiyonel değerlendirmesini temel almaktadır (152). Vonk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, BDH ilişkili PAH hastalarında Tei indeksinin (SağV-MPI) olumsuz sonuçlar açısından öngördürücü bir değer taşıdığı, ancak yüklenme durumlarından ve triküspit yetersizliğinin derecesinden etkilenmesi nedeniyle güvenilir olmadığı bildirilmiştir (153). Olumsuz sağkalım ile ilişkilendirilmiş bir diğer sağ ventrikül fonksiyon parametresi TAPSE'dir. Forfia ve arkadaşlarının 47 PAH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, TAPSE değerinin SağV fonksiyonlarını yansıtan güçlü bir parametre ve olumsuz sağkalımın öngördürücüsü olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada TAPSE değerindeki 1 mm'lik düşüşün, ölüm riskini %17 artırdığı gösterilmiştir (41). 59 İPAH hastasını kapsayan bir başka çalışmada ise TAPSE, FAD, triküspit yetersizliği derecesi, egzantriste indeksi ve VKİ indeksinin bu hastalarda prognostik önemi yanında ve özellikle TAPSE, egzantriste indeksi ve triküspit yetersizliği derecesinin İPAH hastalarının risk sınıflamasında en kullanışlı parametreler olduğu bildirilmiştir (154). Raymond ve

arkadaşlarının 81 PAH hastasında istenmeyen olayların ekokardiyografik parametreler ile ilişkisini inceledikleri diğer bir çalışmada ise, SağA alan indeksinin, egzantrisite indeksinin ve perikardiyal efüzyon varlığının sağkalım açısından prognostik önem taşıdığı bildirilmiştir (39). 2009 ESC PH tanı ve tedavi kılavuzunda ise prognozun değerlendirilmesinde ekokardiyografik olarak TAPSE ve perikardiyal efüzyon parametreleri önerilmiştir (Tablo 6). Çalışmamızda da, takip süresi kısa olsa da hastaların ekokardiyografik bulgularının izlem süresince gözlenen istenmeyen olaylar ve ölüm ile ilişkisi araştırıldı. Her ne kadar ölen hasta sayısı sadece 3 ise de, literatür ile uyumlu bir şekilde FAD ve SağA-SSA ile ölüm arasında anlamlı ilişki bulundu (Tablo 20). Bu ilişki, ölen hastaların ileri evre PAH hastaları olması (2'si DSÖ-FS 4 iken diğeri DSÖ-FS 3) ve diğeri hastalar ile kıyaslandığında sağ ventrikülün hastalığın evresi ile uyumlu olarak ileri düzeyde etkilenmiş olmasıyla açıklanabilir (3 hastanın FAD değerleri tüm grup ortalamasının belirgin altında, SağA-SSA değerleri ise ortalamanın oldukça üstünde gözlemlendi). Takip süresince gelişen tüm olumsuz olaylar açısından bakıldığında ise istenmeyen olaylar ile SağV genişliği, SağA-SSA, TAPSE, FAD, SağV-MPI ve Perikardiyal efüzyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 20). Mevcut bulgular literatür sonuçları ile uyumlu olarak değerlendirildi. Ayrıca bu durum, PH'de hastalığın seyrinde ve olumsuz olaylarda etkilenmiş olan sağ ventrikülün baş rolü oynadığı bilgisiyle de örtüşmektedir.

TENASCİN-C

Bilindiği üzere PH'deki temel patolojik değişikliklerden birisi de, hasar sonrası pulmoner vasküler yatağın yeniden şekillenmesidir. PH etiyo-patogenezinde suçlanan faktörler arasında ESM'nin proteolizi yer almaktadır (Tablo 2). ESM proteolizinde ise elastazlar ve MMP'ler görev almaktadır. Serin elastazlar, vasküler yeniden şekillenme bölgelerinde gösterilmiş MMP'leri aktive etmekte ve yıkımlarını önlemektedirler. PA düz kas hücre kültürlerinde artan MMP aktivitesininin, TNC salınımını tetiklediği daha önceden gösterilmiştir (155). PA'daki hasar sonrası gelişen bu yeniden şekillenme sürecinde, ESM'de yer alan glikoprotein yapıdaki TNC'nin rolü deneysel ve klinik birçok çalışma ile gösterilmiştir. Jones ve arkadaşlarının (1996) MCT ile oluşturulan PAH fare modelleri üzerinde yaptığı çalışmada, hasarlanmış ve yeniden şekillenme sürecindeki PA kesitlerinde MMP aktivasyonu sonucunda, en yoğun olarak neointimal tabakada olmak üzere düz kas hücre

proliferasyonuna eşlik eden TNC depozitleri gösterilmiştir (114). Benzer durum yine Jones ve arkadaşlarının (1997) yaptığı bir başka çalışmada, DKH'a bağlı PAH hastalarının PA kesitlerinde de gösterilmiş ve artan TNC salınımı düz kas hücre proliferasyonu ile ilişkili bulunmuştur (115). Bir diğer çalışmada ise, MKT ile oluşturulan PAH fare modellerinin PA'dan alınan hipertrofik düz kas hücrelerinin kültüründe, TNC'nin baskılanması sonucunda düz kas hücre apoptozunun indüklendiği ve pulmoner vasküler lezyonlarda gerileme gözlemlendiği bildirilmiştir (137). Tüm bu sonuçlar PH'da gözlenen histopatolojik süreçte, TNC'nin oldukça önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir.

PH dışında, TNC ile diğer kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır (156). Patolojik doku biyopsilerindeki TNC salınımını değerlendiren çok sayıda çalışmanın yanında, kardiyovasküler hastalıklar ile dolaşan TNC düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı daha azdır. Bu çalışmalarda üzerinde durulan bir diğer önemli konu ise, ölçülen serum ya da plazma TNC düzeylerinin klinik bulgularla olan ilişkisi ve olası prognostik önemidir. Aso ve arkadaşlarının (2004) yaptığı çalışmada, 31 İdiyopatik DKM hastası ile yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol grubunun serum TNC düzeyleri karşılaştırılmış ve TNC düzeyleri DKM grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca TNC düzeyleri ile NYHA-FS, BNP düzeyleri, SolV ejeksiyon fraksiyonu ve SolV sistol sonu çapları arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir ve prognostik önemini ortaya koymak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (125). 107 DKM hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ve artmış serum TNC düzeylerinin kalp yetersizliği, SolV fonksiyon bozukluğu ve yeniden şekillenme sürecinin ciddiyetini gösterdiği sonucuna varılmıştır (123). Fujimoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılmış 110 DKM hastasının taburculuk sırasında BNP ve TNC düzeyleri ölçülmüş ve hastalar ortalama 22.4 aylık takibe alınmıştır. Sonuç olarak serum TNC düzeylerinin plazma BNP düzeyleri ile beraber değerlendirilmesinin, takipte gelişen istenmeyen olaylar açısından tek bir biyobelirtece kıyasla daha güçlü bir öngördürücü değere sahip olduğu bildirilmiştir (124). Başarılı perkütan girişimin uygulandığı 239 ST segment elevasyonlu Mİ hastasında ölçülen serum TNC düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Hastalarda 5. günde bakılan serum TNC

düzeylerinin belirgin bir şekilde yükseldiği, sonrasında ise kademeli olarak düşüşe geçtiği gösterilmiştir. Ayrıca serum TNC düzeyleri yüksek olan hastalarda 6 ay sonra değerlendirilen SolV fonksiyonlarındaki bozulmanın daha belirgin olduğu ve 2 yıllık uzun dönem takipte ise ciddi istenmeyen kardiyak olaylar ve olumsuz sağkalım insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (122). Tüm bu bulgular, yeniden şekillenme ile seyreden SolV'ye ait patolojilerde TNC'nin oldukça etkin bir role sahip olduğunu ve prognostik bir önem taşıdığını göstermektedir.

Rabinovitch ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, düzeltici operasyon öncesi DKH'a bağlı PAH hastalarının PA'larından doku örnekleri alınmış ve histolojik olarak değerlendirilmiştir. Pulmoner vasküler yataktaki değişikliklerin ciddiyeti histopatolojik olarak derecelendirildiğinde, lezyonların derecesinin prognostik öneme sahip hemodinamik parametreler ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (157). Jones ve arkadaşları ise, 7 DKH'a bağlı PAH hastasının pulmoner vasküler yatağındaki histopatolojik değişiklikleri incelemiş ve TNC birikiminin Heath ve Edwards sınıflaması ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (115). Bu bulgulardan yola çıkılarak, PH'de pulmoner vasküler yataktaki proliferatif etkisi kanıtlanmış TNC'nin, hastalığın ciddiyeti ve prognozu ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızın ortaya çıkış amaçlarından birisi de budur.

Dolaşan TNC düzeyleri ile PH ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde, MCT ile tetiklenen PAH ve buna sekonder SağV yetersizliği gelişen farelerin miyokardiyal biyopsi örneklerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında TNC gen ekspresyonunun ve TNC düzeylerinin anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir. PAH grubunda plazma TNC düzeylerinin de benzer şekilde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve bu düzeylerin doku örneklerinin çıkarılması esnasında yapılan intrakardiyak ultrason ile değerlendirilen SağV hacimleri ile pozitif, SağV ejeksiyon fraksiyonu ile negatif bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (136). Bu durum, yüksek pulmoner basınca karşı SağV miyokardında da TNC aracılı benzer proliferatif süreçlerin gözlemlendiğini ve bu sürecin yoğunluğu ile SağV morfolojisi ve fonksiyonları arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Mevcut çalışma her ne kadar deneysel bir hayvan çalışması olsa da, çalışmamızda da benzer şekilde PH grubunda TNC düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş (Tablo 8) ve TNC düzeyleri ile SağV genişliği arasında pozitif, FAD ile negatif bir korelasyon saptanmıştır (Tablo 15).

Konu ile ilgili yapılmış insan çalışmalarının sayısı ise sadece 2 ile sınırlıdır. Schumann ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yayımlanan ve 36 PH hastası (16 İPAH, 3 APAH, 2 Grup 2, 4 Grup 3 ve 11 KTEPH hastası; 19 erkek, 17 kadın) ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 44 sağlıklı gönüllünün (24 erkek, 20 kadın) dahil edildiği kesitsel bir çalışmada plazma MMP-2, TIMP-4 ve TNC düzeylerinin, klinik parametreler ile olan ilişkisini değerlendirmek dolayısıyla da hastalığın ciddiyetini belirlemedeki rollerini ortaya koymak amaçlanmıştır (53). PH hastalarının plazma MMP-2, TIMP-4, TNC ve NT-proBNP konsantrasyonları, sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılmış ve ek olarak hasta grubu akciğer fonksiyonları, KPET, 6-DYT ve sağ kalp fonksiyonları (SKK ve TTE ile) ile değerlendirilmiştir. PH grubunda ölçülen plazma TNC düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sağlıklı: 43.8 ± 2.2 ng/ml, PH: 111.2 ± 12.7 ng/ml, $p < 0.0001$). PH grubunda ölçülen TNC düzeylerinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğu gösterilmiştir. PH grubunda hastalar, hastalığın ciddiyetine göre NYHA-FS, sPAB ve SağV hipertrofisi açısından ılımlı ve ağır form olmak üzere iki alt gruba ayrılmış (ılımlı form: NYHA-FS I-II, sPAB 20-50 mmHg, SağVH 0-1 / ağır form: NYHA-FS III, sPAB >50 mmHg, SağVH 2-3) ve TNC düzeylerinin bu alt gruplar arasındaki karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Hastalar PH etiyojilerine göre Grup 1 ve Grup 2-4 olmak üzere iki alt gruba ayrıldığında ise MMP-2, TIMP-4, TNC ve NT-proBNP düzeyleri açısından her iki alt grup arasında istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir. Çalışmamıza sadece Grup 1 ve Grup 4 PH hastaları dahil edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda BDH ilişkili PAH, Grup 2 ve Grup 3 hastalarda PH'den bağımsız bir şekilde sağ kalp ve pulmoner vasküler yatak dışı bölgelerden de TNC salınımının olduğu gösterilmiştir (123,158,159). Çalışmamızın bu anlamda spesifik bir PH grubunu içermesi nedeniyle, PH ile TNC arasındaki ilişkinin daha duyarlı bir şekilde değerlendirildiğini düşünmekteyiz.

2014 yılında yayımlanan Chida ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise, yaş ortalaması 11.3 olan 59 pediyatrik İPAH ve KPAH hastasından alınan kan örneklerinde, TNC'yi de içeren PAH ile ilişkili olduğu gösterilmiş 10 biyobelirtecin serum düzeylerine bakılarak hastalığın ciddiyeti ve prognozu arasındaki ilişki prospektif olarak araştırılmıştır (138). Medyan 23 aylık takip sürecinde ölüm gelişen ve gelişmeyen hastaların serum TNC düzeylerine bakıldığında, ölümün izlendiği grupta TNC düzeyleri daha yüksek izlense de, bu yükseklik istatistiksel olarak

anlamlılığa ulaşmamıştır (sırasıyla 115.93 ± 56.15 ng/ml, 91.99 ± 44.04 ng/ml; $p=0.128$). Ayrıca TNC düzeyleri ile NYHA-FS arasında (FS 1/2/3-4 olarak gruplandırıldığında) anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunlar dışında çalışmada TNC düzeyleri ile diğer PH klinik parametreleri (TTE, 6-DYM, NT-proBNP) arasında herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır. Pediyatrik PAH'da erişkinlere göre benzer süreçlerin yanında bir takım klinik ve patofizyolojik farklılıklar gözlenmesi ve mevcut çalışma popülasyonunun sadece pediyatrik grubu ve Grup 1 PAH (İPAH ve KPAH) hastalarını içeriyor olması nedeniyle, çalışmamız ile karşılaştırıldığında sonuçlar arası farklılıkların izlenebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında ise literatür ile benzer bir şekilde TNC düzeylerinin, PH grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu izlendi (sırasıyla 61.90 ± 20.66 ng/ml, 13.32 ± 6.35 ng/ml; $p<0.0001$). Ayrıca PH grubunda TNC düzeyleri **yaş** ve **cinsiyetten** bağımsızdı (sırasıyla $p=0.768$, $p=0.068$). TNC düzeyleri ile sağ ventrikül ekokardiyografik parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde literatür ile uyumlu olarak **sPAB** ve **SağV-SDK** ile TNC düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda ayrıca, sağ ventrikülün morfolojisini ve fonksiyonlarını yansıtan **SağV genişliği**, **SağA-SSA**, **TAPSE** ve **FAD** gibi PH'de prognostik öneme sahip parametreler ile TNC düzeyleri arasında anlamlı ilişki gözlemlendi (Tablo 15). PH klinik parametreleri (DSÖ-FS, 6-DYM, NT-proBNP) ile TNC düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda ise literatürden farklı olarak çalışmamızda TNC düzeyleri ile **DSÖ-FS** arasında anlamlı pozitif ilişki izlendi ($p=0.030$). Bu ilişki **DSÖ-FS daha iyi (1-2)** ve **daha kötü (3-4)** olarak gruplandırıldığında gözlenirken, her bir sınıf tek başına değerlendirildiğinde bu ilişki izlenmedi. Bu durumun FS'ler arasındaki hasta sayısının heterojen dağılımı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz (Tablo 11). Önemi gösterilmiş bir diğer parametre olan **6-DYM** ile TNC düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0.541$). Literatürde böyle bir karşılaştırmaya ait herhangi bir veri olmamasının yanında, hasta popülasyonunun nispeten gençlerden oluşması ve bu nedenle yürüme mesafesi ile ilgili verilerin yeterince objektif olmaması mevcut sonuçları etkilemiş olabilir. İlginç olarak çalışmamızda bazal değerlerdeki prognostik önemi yanında volüm yükü ve miyokardiyal gerilimden etkilendiği bilinen **NT-proBNP** düzeyleri ile TNC düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı ($p=0.001$). Bu ilişki, volüm durumu ve SağV gerilimine bağlı olarak TNC

düzeylerinde de akut bir artışın söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PTE tanısı almış 34 hasta ile 20 sağlıklı gönüllüden ilk 24 saat içerisinde alınan kan örneklerinde, NT-proBNP ile beraber TNC düzeylerinin de PTE grubunda anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.001$) izlenmiş olması bu düşünceyi desteklemektedir (160).

Çalışmamızda her ne kadar takip süresi kısa (145.3 ± 36.5 gün) ve mortalite oranları düşük (3 hasta, %7) olsa da, PH grubunda TNC düzeyleri ile kısa dönem istenmeyen olaylar (sağ kalp yetersizliği, senkop, hastaneye yatış) ve ölüm arasındaki ilişki araştırıldı. **Tüm istenmeyen olaylar** (ölüm dahil) ile TNC düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($Rho=0.564$, $p<0.0001$). Ölçülen TNC düzeyleri, istenmeyen olayların geliştiği hasta grubunda, herhangi bir olayın izlenmediği gruba göre anlamlı olarak daha yüksek izlendi (sırasıyla 77.78 ± 23.25 ng/ml, 54.73 ± 14.88 ng/ml; $p=0.003$). Çalışmamızda literatür ile benzer olarak TNC düzeyleri ile **ölüm** arasında herhangi bir ilişki izlenmedi (Tablo 18). Ancak kısa dönem takipte ölümün sadece 3 hastada gelişmiş olması nedeniyle, mevcut verilerle bu ilişkiyi değerlendirmenin yetersiz olacağını düşünmekteyiz.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, hasta sayısının 45 ile sınırlı olması ve prospektif takip süresinin kısa olması sayılabilir. Daha geniş seriler ve daha uzun bir takip süresiyle, izlemde gelişen istenmeyen olaylar ile bazal TNC düzeyleri arasındaki ilişkiye dair önemli bulgulara ulaşılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmada PH grubunun değişik etiyojilere sahip farklı grupları içermiş olması (İdiyopatik, DKH, KTEPH) grubun homojenizasyonunu etkilemiş olabilir. Bir diğer kısıtlılık ise TNC düzeylerinin sadece kesitsel olarak ölçülmesidir. Takip süresince tekrarlanan TNC düzeyleri ile bazal düzeyler karşılaştırılıp, olası değişikliklerin diğer istenmeyen olaylar, klinik ve laboratuvar parametreleri ile olan ilişkisi araştırılırsa, TNC'nin prognostik önemine dair daha güçlü verilerin elde edilebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın izlemi boyunca, TNC düzeylerini etkileyebilecek bir tedavi değişikliği ya da girişim yapılmamıştır. Çalışmadaki tüm hastalar PAH spesifik tedavi almaktaydı ve izlemde bu hastaların tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı. Oysa yeni tanı alıp spesifik tedavisi yeni başlanan, tedavisinde düzenlemeye gidilen ya da girişimsel bir prosedür uygulanan hastaların bazal TNC düzeyleri ölçülüp, takipte tekrarlanan TNC düzeyleri ile karşılaştırılabilseydi, spesifik tedaviye veya girişime olan yanıtın klinik bulgular eşliğinde değerlendirilmesinde TNC düzey ölçümünün olası yararları konusunda fikir edinilebilirdi.

7. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, PH hastalarında ölçülen plazma TNC düzeyleri anlamlı bir şekilde yükselmiştir ve mevcut veriler ile ilişkisi incelendiğinde, plazma TNC düzeylerinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda, PH’de prognostik önemi gösterilmiş birçok klinik ve ekokardiyografik parametre ile TNC düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu durum, PH hastalarında ölçülen plazma TNC düzeylerinin diğer prognostik parametreler ile birlikte değerlendirildiğinde olumsuz sonuçları öngörmeye faydalı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın literatüre olan üstünlüğü, PH’de prognostik önemi gösterilmiş birçok klinik ve ekokardiyografik parametre ile TNC düzeyleri arasındaki ilişkinin ilk defa bu kadar detaylı bir biçimde araştırılmış olmasıdır. Ayrıca çalışmamız, ölüm dışında kalan PH ile ilişkili istenmeyen olayların (sağ kalp yetersizliği, senkop, hastane yatışları) plazma TNC düzeyleri ile ilişkisini inceleyen ve böyle bir ilişkinin varlığını gösteren tek literatür çalışmasıdır. Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında, PH tanısı alan ve başlangıçta ölçülen plazma TNC düzeyleri daha yüksek olan hastaların, daha agresif bir takip ve tedavi ile izlenmesi gerektiği düşünülebilir. Yine de plazma TNC düzeylerinin, PH hastalarının klinik takibinde ve olumsuz sonuçlanımlarını öngörmeye kullanılacak yararlı bir biyobelirteç olduğunu söyleyebilmek için, daha geniş serilerin daha uzun süreli takip edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. ÖZET

GİRİŞ: Yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden pulmoner arteriyel hipertansiyon'da (PAH) prognostik göstergelerin tedaviyi yönlendirmedeki önemi bilinmektedir. BNP/NT-proBNP gibi bazı biyobelirteçlerin prognostik önemi gösterilmiş ve hastalığın seyrinde rutin kullanıma girmişlerdir. PAH fizyopatolojisinde büyük bir öneme sahip ekstrasellüler matrikste glikoprotein yapıda bulunan Tenascin-C (TNC) düzeyleri ile PAH klinik ilişkisi net değildir. Bu çalışmada PAH hastalarında ölçülen plazma TNC düzeylerinin, hastalığın prognostik belirteçleri ve kısa dönem takipte gelişen istenmeyen olaylar ile ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: PAH merkezimizde takip edilen 45 PAH hastası (yaş: 32 ± 9 , 29'u kadın, 34 doğumsal kalp hastalığına bağlı PAH, 9 idiyopatik PAH ve 2 kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) ile yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 21 sağlıklı gönüllüden alınan kan örneklerinde ELISA yöntemi ile plazma TNC düzeyleri ölçüldü. Ek olarak hastalara eş zamanlı PAH'da prognostik önemi gösterilmiş 6-dakika yürüme testi (6-DYT), sağ ventrikül değerlendirmesini de içeren transtorasik ekokardiyografi işlemi uygulandı ve bazal NT-proBNP düzeyleri ölçüldü. Daha sonrasında hastalar klinik izleme alınarak istenmeyen olayların (sağ kalp yetersizliği, senkop, hastaneye yatış ve ölüm) gelişimi açısından takip edildi. Tüm veriler uygun istatistiksel analizler sonrasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

BULGULAR: PAH hastalarında plazma TNC düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde saptandı (sırasıyla 61.9 ± 20.7 ng/ml'e karşın 13.3 ± 6.4 ng/ml, $p < 0.0001$). TNC düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hasta grubunda TNC düzeyleri ile fonksiyonel sınıf ($r=0.323$, $p=0.030$), sağ atriyum alanı ($r=0.368$, $p=0.018$) ve NT-proBNP ($r=0.504$, $p=0.001$) düzeyleri arasında anlamlı pozitif, fraksiyonel alan değişimi (FAD, $r=-0.392$, $p=0.011$) ve triküspit anüler düzlem sistolik kısalma (TAPSE, $r=-0.441$, $p=0.004$) parametreleri arasında anlamlı negatif ilişki mevcuttu. TNC düzeyleri ile 6-DYT mesafesi arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ($r=0.094$, $p=0.541$). Ayrıca plazma TNC düzeyleri ile takipte gelişen tüm istenmeyen olaylar (ölüm dahil) arasında anlamlı bir ilişki izlenirken, sadece ölüm açısından değerlendirildiğinde herhangi bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $Rho=0.564$, $p < 0.0001$; $Rho=0.168$, $p=0.270$).

SONUÇ ve YORUM: PAH'da plazma TNC düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda prognostik değeri gösterilmiş fonksiyonel sınıf, TAPSE, FAD, sağ atriyum alanı ve NT-proBNP parametreleri ile TNC düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir. Ayrıca takip süresince gelişen PAH ilişkili istenmeyen olaylar ile TNC düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Tüm bu bulgular, PAH hastalarında ölçülen TNC düzeylerinin yeni bir prognostik biyobelirteç olabileceğini düşündürürken, bu ifadenin daha geniş seriler ve daha uzun süreli takip içeren ileri çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Pulmoner hipertansiyon, tenascin-c, biyobelirteç, ekstrasellüler matriks, prognoz.

9. SUMMARY

INTRODUCTION: Prognostic indicators are known to have an important value in guiding treatment of Pulmonary arterial hypertension (PAH) which is associated with high mortality and morbidity. The prognostic importance of some biomarkers like BNP/NT-proBNP has been shown and used in the routine course of the disease. Tenascin-C (TNC) is an extracellular matrix glycoprotein and has a great importance in the pathophysiology of PAH, but the PAH clinical relevance is unknown. In this study, the relationship of plasma TNC levels measured in patients with PAH, disease prognostic markers and adverse events in short-term follow-up were investigated.

MATERIALS AND METHODS: Forty-five PAH patients (age: 32 ± 9 , 29 females, 34 congenital heart disease associated PAH, 9 idiopathic PAH and 2 with chronic thromboembolic pulmonary hypertension) followed in our centre were age and sex matched with 21 healthy volunteers and plasma TNC levels were measured using the ELISA method. In addition, 6-minute walk test (6-MWT), transthoracic echocardiography including the assessment of right ventricle was performed and baseline NT-proBNP levels were measured simultaneously, which are known to have prognostic importance in PAH. Clinical monitoring of patients for the development of adverse events (right heart failure, syncope, hospitalization and death) took place. All data were evaluated using appropriate statistical analysis.

RESULTS: Plasma TNC levels in patients with PAH were significantly higher compared to healthy control group (respectively 61.9 ± 20.7 ng/ml vs. 13.3 ± 6.4 ng/ml, $p < 0.0001$). There was no significant relationship between TNC levels, age and gender. There was a significant positive correlation between TNC levels in the patient group and functional class ($r = 0.323$, $p = 0.030$), right atrial area ($r = 0.368$, $p = 0.018$) and NT-proBNP ($r = 0.504$, $p = 0.001$) levels, whereas there was a significant negative correlation with fractional area change (FAC, $r = -0.392$, $p = 0.011$) and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE, $r = -0.441$, $p = 0.004$). No significant relationship was observed between TNC levels and 6-MWT distance ($r = 0.094$, $p = 0.541$). Also, there was a significant relationship between plasma TNC levels when correlated with all follow-up adverse events (including death), although no relationship was detected when correlated with only death (respectively $Rho = 0.564$, $p < 0.0001$, $Rho = 0.168$, $p = 0.270$).

CONCLUSION: Plasma TNC levels were significantly higher in PAH. There is a significant relation between TNC levels and parameters with proved prognostic value in PAH, such as functional class, TAPSE, right atrial area, FAC and NT-proBNP levels. Also, there was a significant relationship between TNC levels and adverse events associated with PAH during follow-up. All of these data suggest that TNC levels in patients with PAH may be a new prognostic biomarker. Further studies are needed to confirm this statement.

KEY WORDS: Pulmonary hypertension, tenascin-c, biomarkers, extracellular matrix, prognosis.

10. KAYNAKLAR

1. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal* (2009) 30, 2493–2537.
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888–94.
3. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: D42-50
4. Simonneau G, Gatzoulis AM, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34-41
5. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43–S54.
6. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1998 Aug 29;352(9129):719-25.81
7. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987 Aug;107(2):216-23.
8. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary Hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 175:A713.
9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;173:1023–1030.
10. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–109.
11. Phung S, Strange G, Chung LP, Leong J, Dalton B, Roddy J, Deague J, Playford D, Musk M, Gabbay E. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in an Australian scleroderma population: screening allows for earlier diagnosis. *Intern Med J*. 2009 Oct;39(10):682-91.
12. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183–188.
13. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230–268.
14. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531–1536.

15. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Le'vy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531–1536.
16. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–2264.
17. Cihangir Kaymaz, Serdar Kucukoglu, Gul Sagin Saylam, Serdar Kula, Dursun Alehan, Lale Tokgozoglu, Atif Akcevin, Alpay Celiker, Sertac Cicek, and Kemal Baysal. *Circulation* 2012;126:A15373.
18. Kayikçioğlu M, Kültürsay H. Seven years of experience in patients with pulmonary arterial hypertension in Ege University Hospital: diagnostic approach of a single center. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008 Aug;8(4):279-85.
19. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 13-24.
20. Rubin LJ. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75 (Suppl): 51A-54A.
21. Rabinovitch M. Pathophysiology of pulmonary hypertension. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, eds. *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2001. p.1311-46.
22. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Car- diol* 2009;54: S32–42.
23. Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2003;40:865–71.
24. Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (Caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:336–43.
25. Ma L, Roman-Campos D, Austin E, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351–61.
26. Hartness ME, Lewis A, Searle GJ, O'Kelly I, Peers C, Kemp PJ. Combined antisense and pharmacological approaches implicate hTASK as an airway O(2) sensing K(§) channel. *J Biol Chem* 2001; 276:26499–508.
27. Stuart Rich, Valerie V. Mc Laugghin. Pulmonary Hypertension In Braunwald E, Zipes DP, Libby P: *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine* 6th Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 2005:1807-1843.
28. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoeper MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127–132.
29. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680–684.
30. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637–648.
31. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007;28:1187–1189.
32. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;122:1668 – 1673.
33. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Iooos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111: 3105 – 3111.

34. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:55A–62A
35. Seferian A, Helal B, Jais X, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;40:75–83.
36. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105–11.
37. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahearn GS. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78S–92S.
38. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–349.
39. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214–1219.
40. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:1157–1161.
41. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamara E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034–1041.
42. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S40–S47.
43. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–117.
44. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–492.
45. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780–788.
46. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647–652.
47. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319–324.
48. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000;117:19–24.
49. 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;31:202–208.
50. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, Nair D, Denton CP,

- Black CM, Coghlan JG. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27:1485–1494.
51. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzynska L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:844–848.
 52. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008 Aug;32(2):503-12.
 53. Schumann C, Lepper PM, Frank H. Circulating biomarkers of tissue remodelling in pulmonary hypertension. *Biomarkers* 2010 Sep;15(6):523-32.
 54. Giannakoulas G, Mouratoglou SA, Gatzoulis MA. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. A systematic review. *Int J Cardiol*. 2014 Jul 1;174(3):618-23.
 55. Lador F, Soccia PM, Sitbon O. Biomarkers for the prognosis of pulmonary arterial hypertension: Holly Grail or flying circus? *J Heart Lung Transplant*. 2014 Apr;33(4):341-3.
 56. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;114:1417–1431.
 57. Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2013;107:778–84.
 58. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881–5.
 59. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580–587
 60. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Longterm oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493–498.
 61. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787–792.
 62. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–137.
 63. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496–1502.
 64. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485–491.
 65. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapsen VF, Bourge RC, Brundage BH. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
 66. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoeper M, Behr J, Winkler J, Seeger W, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329.

67. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–804.
68. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529–535.
69. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441–447.
70. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–1123.
71. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
72. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353–359.
73. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:809–18.
74. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369: 330–40.
75. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:105-13.
76. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;100:131-8
77. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1488–96.
78. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
79. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–903.
80. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1723–9.
81. Ozbek S, Balasubramanian PG, Chiquet-Ehrismann R, Tucker RP, Adams JC. The evolution of extracellular matrix. *Mol Biol Cell* 2010;21:4300-4305.
82. Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M. Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress. *J Pathol* 2003 Jul;200(4):488-99.
83. Chiquet-Ehrismann R et al. Tenascin: an extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. *Cell* 1986 Oct 10;47(1):131-9.
84. Midwood KS, Hussenet T, Langlois B, Orend G. Advances in tenascin-C biology. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 3175 – 3199.
85. J R Gulcher, D E Nies, M J Alexakos, N A Ravikant, M E Strurgill, L S Marton, K Stefansson. Structure of the human hexabrachion (tenascin) gene. *Proc Natl Acad Sci*

- U S A. Nov 1, 1991; 88(21): 9438-9442.
86. Jarvinen TA, Jozsa L, Kannus P, Jarvinen TL, Hurme T, Kvist M, Pelto-Huikko M, Kalimo H, Jarvinen M. Mechanical loading regulates the expression of tenascin-C in the myotendinous junction and tendon but does not induce de novo synthesis in the skeletal muscle. *J Cell Sci* 116: 857–866, 2003.
 87. Yamamoto K, Dang QN, Kennedy SP, Osathanondh R, Kelly RA, Lee RT. Induction of tenascin-C in cardiac myocytes by mechanical deformation. Role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 274: 21840–21846, 1999.
 88. Fassler R, Sasaki T, Timpl R, Chu ML, Werner S. Differential regulation of fibulin, tenascin-C, and nidogen expression during wound healing of normal and glucocorticoid-treated mice. *Exp Cell Res* 222: 111–116, 1996.
 89. Pearson CA, Pearson D, Shibahara S, Hofsteenge J, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin: cDNA cloning and induction by TGF-beta. *EMBO J* 7: 2977–2982, 1988.
 90. Frangogiannis NG, Shimoni S, Chang SM, Ren G, Dewald O, Gersch C, Shan K, Aggeli C, Reardon M, Letsou GV, Espada R, Ramchandani M, Entman ML, Zoghbi WA. Active interstitial remodeling: an important process in the hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol* 39: 1468–1474, 2002.
 91. Paivaniemi OE, Maasilta PK, Alho HS, Vainikka TL, Salminen US. Epithelial tenascin predicts obliterative airway disease. *J Heart Lung Transplant* 27: 400–407, 2008.
 92. Xia Y, Lee K, Li N, Corbett D, Mendoza L, Frangogiannis NG. Characterization of the inflammatory and fibrotic response in a mouse model of cardiac pressure overload. *Histochem Cell Biol* 131: 471–481, 2009.
 93. El-Karef A, Yoshida T, Gabazza EC, Nishioka T, Inada H, Sakakura T, Imanaka-Yoshida K. Deficiency of tenascin-C attenuates liver fibrosis in immune-mediated chronic hepatitis in mice. *J Pathol* 211: 86–94, 2007.
 94. Zhao Y, Young SL, McIntosh JC. Induction of tenascin in rat lungs undergoing bleomycin- induced pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 274: L1049–L1057, 1998.
 95. Zagzag D, Friedlander DR, Miller DC, Dosik J, Cangiarella J, Kostianovsky M, Cohen H, Grumet M, Greco MA. Tenascin expression in astrocytomas correlates with angiogenesis. *Cancer Res* 55: 907–914, 1995.
 96. Zagzag D, Shiff B, Jallo GI, Greco MA, Blanco C, Cohen H, Hukin J, Allen JC, Friedlander DR. Tenascin-C promotes microvascular cell migration and phosphorylation of focal adhesion kinase. *Cancer Res* 62: 2660–2668, 2002.
 97. Midwood KS, Orend G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. *J Cell Commun Signal*. 2009 Dec;3(3-4):287-310.
 98. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T. Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling. *Histol Histopathol* 19: 517–525, 2004.
 99. Sato I, Shimada K. Quantitative analysis of tenascin in chordae tendineae of human left ventricular papillary muscle with aging. *Ann Anat* 183: 443–448, 2001.
 100. Nishioka T, Onishi K, Shimojo N, Nagano Y, Matsusaka H, Ikeuchi M, Ide T, Tsutsui H, Hiroe M, Yoshida T, Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C may aggravate left ventricular remodeling and function after myocardial infarction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298: H1072–H1078, 2010.
 101. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Nishikawa T, Ishiyama S, Shimojo T, Ohta Y, Sakakura T, Yoshida T. Tenascin-C modulates adhesion of cardiomyocytes to extracellular matrix during tissue remodeling after myocardial infarction. *Lab Invest* 81: 1015–1024, 2001.
 102. Chablais F, Veit J, Rainer G, Jazwinska A. The zebrafish heart regenerates after cryoinjury-induced myocardial infarction. *BMC Dev Biol* 11: 21, 2011.
 103. Mackie EJ, Scott-Burden T, Hahn AW, Kern F, Bernhardt J, Regenass S, Weller A,

- Buhler FR. Expression of tenascin by vascular smooth muscle cells. Alterations in hypertensive rats and stimulation by angiotensin II. *Am J Pathol* 141: 377–388, 1992.
104. Willems IE, Arends JW, Daemen MJ. Tenascin and fibronectin expression in healing human myocardial scars. *J Pathol* 179: 321–325, 1996.
 105. Tamaoki M, Imanaka-Yoshida K, Yokoyama K, Nishioka T, Inada H, Hiroe M, Sakakura T, Yoshida T. Tenascin-C regulates recruitment of myofibroblasts during tissue repair after myocardial injury. *Am J Pathol* 167: 71–80, 2005.
 106. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yasutomi Y, Toyozaki T, Tsuchiya T, Noda N, Maki T, Nishikawa T, Sakakura T, Yoshida T. Tenascin-C is a useful marker for disease activity in myocarditis. *J Pathol* 197: 388–394, 2002.
 107. Xia Y, Lee K, Li N, Corbett D, Mendoza L, Frangogiannis NG. Characterization of the inflammatory and fibrotic response in a mouse model of cardiac pressure overload. *Histochem Cell Biol* 131: 471–481, 2009.
 108. Nishioka T, Suzuki M, Onishi K, Takakura N, Inada H, Yoshida T, Hiroe M, Imanaka-Yoshida K. Eplerenone attenuates myocardial fibrosis in the angiotensin II-induced hypertensive mouse: involvement of tenascin-C induced by aldosterone-mediated inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol* 49: 261–268, 2007.
 109. Dewald O, Frangogiannis NG, Zoerlein M, Duerr GD, Klemm C, Knuefermann P, Taffet G, Michael LH, Crapo JD, Welz A, Entman ML. Development of murine ischemic cardiomyopathy is associated with a transient inflammatory reaction and depends on reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 2700–2705, 2003.
 110. Ballard VL, Sharma A, Duignan I, Holm JM, Chin A, Choi R, Hajjar KA, Wong SC, Edelberg JM. Vascular tenascin-C regulates cardiac endothelial phenotype and neovascularization. *FASEB J* 20: 717–719, 2006.
 111. Yamamoto K, Onoda K, Sawada Y, Fujinaga K, Imanaka-Yoshida K, Shimpo H, et al. Tenascin-C is an essential factor for neointimal hyperplasia after aortotomy in mice. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 737–742.
 112. Hedin U, Holm J, Hansson GK. Induction of tenascin in rat arterial injury: Relationship to altered smooth muscle cell phenotype. *Am J Pathol* 1991; 139: 649–656.
 113. Kenji K, Hironori U, Hideya Y, Michinori I, Yasuhiko H, Nobuoki K. Tenascin-C is associated with coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Circ J* 2004; 68: 198–203.
 114. Jones PL, Rabinovitch M. Tenascin-C is induced with progressive pulmonary vascular disease in rats and is functionally related to increased smooth muscle cell proliferation. *Circ Res* 1996; 79: 1131–1142.
 115. Jones PL, Cowan KN, Rabinovitch M. Tenascin-C, proliferation and subendothelial fibronectin in progressive pulmonary vascular disease. *Am J Pathol* 1997; 150: 1349–1360.
 116. Ihida-Stansbury K, McKean DM, Lane KB, Loyd JE, Wheeler LA, Morrell NW, et al. Tenascin-C is induced by mutated BMP type II receptors in familial forms of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291: L694–L702.
 117. Satta J, Soini Y, Pollanen R, Paakko P, Juvonen T. Tenascin expression is associated with a chronic inflammatory process in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1997; 26: 670–675.
 118. Tamura A, Kusachi S, Nogami K, Yamanishi A, Kajikawa Y, Hirohata S, Tsuji T. Tenascin expression in endomyocardial biopsy specimens in patients with dilated cardiomyopathy: distribution along margin of fibrotic lesions. *Heart* 75: 291–294, 1996.
 119. Schenke-Layland K, Stock UA, Nsair A, Xie J, Angelis E, Fonseca CG, Larbig R, Mahajan A, Shivkumar K, Fishbein MC, MacLellan WR. Cardiomyopathy is associated with structural remodelling of heart valve extracellular matrix. *Eur Heart J* 30: 2254–2265, 2009.

120. Satta J, Melkko J, Pollanen R, Tuukkanen J, Paakko P, Ohtonen P, Mennander A, Soini Y. Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression. *J Am Coll Cardiol* 39: 96–101, 2002.
121. Frangogiannis NG, Shimoni S, Chang SM, Ren G, Shan K, Aggeli C, Reardon MJ, Letsou GV, Espada R, Ramchandani M, Entman ML, Zoghbi WA. Evidence for an active inflammatory process in the hibernating human myocardium. *Am J Pathol* 160: 1425–1433, 2002.
122. Sato A, Hiroe M, Akiyama D, Hikita H, Nozato T, Hoshi T, et al. Prognostic value of serum tenascin-C levels on long-term outcome after acute myocardial infarction. *J Card Fail* 2012; 18: 480 – 486.
123. Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, Sato A, Shimomura H, Tsukada B, et al. Higher serum tenascin-C levels reflect the severity of heart failure, left ventricular dysfunction and remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2007; 71: 327 – 330.
124. Fujimoto N, Onishi K, Sato A, Terasaki F, Tsukada B, Nozato T, et al. Incremental prognostic values of serum tenascin-C levels with blood B-type natriuretic peptide testing at discharge in patients with dilated cardiomyopathy and decompensated heart failure. *J Card Fail* 2009;15: 898 – 905.
125. Aso N, Tamura A, Nasu M. Circulating tenascin-C levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:1468–1470.
126. Kitaoka H, Kubo T, Baba Y, Yamasaki N, Matsumura Y, Furuno T, et al. Serum tenascin-C levels as a prognostic biomarker of heart failure events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 2012; 59: 209 – 214.
127. Franz M, Berndt A, Altendorf-Hofmann A, Fiedler N, Richter P, Schumm J, et al. Serum levels of large tenascin-C variants, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in concentric versus eccentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1057 – 1062.
128. Hessel MH, Bleeker GB, Bax JJ, et al. Reverse ventricular remodelling after cardiac resynchronization therapy is associated with reduction in serum tenascin-C and plasma matrix metalloproteinase-9 levels. *Eur J Heart Fail*. 2007 Oct;9(10):1058-63.
129. Milting H, Ellinghaus P, Seewald M, Cakar H, Bohms B, Kassner A, et al. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 589 – 596.
130. Niebroj-Dobosz I, Madej-Pilarczyk A, Marchel M, Sokolowska B, Hausmanowa-Petrusewicz I. Circulating tenascin-C levels in patients with dilated cardiomyopathy in the course of Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 1533 – 1538.
131. Liabeuf S, Barreto DV, Kretschmer A, Barreto FC, Renard C, Andrejak M, et al. High circulating levels of large splice variants of tenascin-C is associated with mortality and cardiovascular disease in chronic kidney disease patients. *Atherosclerosis* 2011; 215: 116 – 124.
132. Franz M, Brehm BR, Richter P, Gruen K, Neri D, Kosmehl H et al. Changes in extracellular matrix remodelling and re-expression of fibronectin and tenascin-C splicing variants in human myocardial tissue of the right atrial auricle: implications for a targeted therapy of cardiovascular diseases using human SIP format antibodies. *J Mol Histol* 2010;41:39–50.
133. Wigle DA, Thompson Ke, Yablonsky S, et al. AML1-like transcription factor induces serin elastase activity in ovine pulmonary artery smooth muscle cells. *Circ Res* 1998;83:252-63.
134. Rabinovitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:213S-224S.
135. Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M. Elastase and matrix metalloproteinase inhibitors induce regression, and tenascin-C antisense prevents progression of

- vascular disease. *J Clin Invest* 2000;105:21-34.
136. Hessel M, Steendijk P, den Adel B, et al. Pressure overload-induced right ventricular failure is associated with re-expression of myocardial tenascin-C and elevated plasma tenascin-C levels. *Cell Physiol Biochem*. 2009;24(3-4):201-10.
 137. Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M. Regression of hypertrophied rat pulmonary arteries in organ culture is associated with suppression of proteolytic activity, inhibition of tenascin-C, and smooth muscle cell apoptosis. *Circ Res* 1999;84:1223-33.
 138. Chida A, Sato H, Shintani M. Soluble ST2 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide combination. Useful biomarker for predicting outcome of childhood pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2014;78(2):436-42.
 139. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
 140. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63.
 141. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156–63.
 142. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichel N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989;80:353–360.
 143. Bendayan D, Shitrit D, Ygla M, Huerta M, Fink G, Kramer MR. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2003 Feb;97(2):130-3.
 144. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C, Raisakis K, Giannopoulos G, Bouras G, Pyrgakis V, Cleman MW. NT-proBNP: an important biomarker in cardiac diseases. *Clurr Top Med Chem*. 2013;13(2):82-94.
 145. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865–870.
 146. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-1321.
 147. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JS, Wilkins MR (2011) Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart* 97:1054–1060
 148. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR (2011) Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 58:300–309.
 149. Doğan G M, Gürses HN, Demir R, Özyılmaz S, Küçükoğlu S. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda 6 dakika yürüme testi ile egzersiz toleransının değerlendirilmesi. In: *Türk Toraks Derneği 11. Yıllık Bilimsel Kongresi*; 23-27 Nisan 2008; Antalya, Türkiye.
 150. Tokgözoğlu L, Akdoğan A, Okutucu S, Kaya EB, Aytemir K, Özkutlu H. Two years of multidisciplinary diagnostic and therapeutic experience in patients with pulmonary arterial hypertension. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009;37:378-83.
 151. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E,

- Landzberg M, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
152. McLaughlin V, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D73-81 2013 by the American College of Cardiology Foundation.
 153. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, van Riel PL, Verheugt FW, van Dijk AP. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:317–21.
 154. Ghio S, Klersy C, Magrina G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, Pasotti M, Serio A, Campana C, Viganò M. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int Journal of Cardiology* 2010;140:272-278.
 155. Jones PL, Crack J, Rabinovitch M. Regulation of tenascin-C, a vascular smooth muscle cell survival factor that interacts with the alpha v beta 3 integrin to promote epidermal growth factor receptor phosphorylation and growth. *J Cell Biol* 1997;139:279–293.
 156. Golledge J, Clancy P, Maguire J, Lincz L, Koblar S. The role of tenascin-c in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res.* 2011 Oct 1;92(1):19-28.
 157. Rabinovitch M, Haworth SG, Vance Z, Vawter G, Castaneda AR, Nadas AS, Reid LM. Early pulmonary vascular changes in congenital heart disease studied in biopsy tissue. *Hum Pathol.* 1980 Sep;11(5):499-509.
 158. Löfdahl M, Kaarteenaho R, Lappi-Blanco E, Tornling G, Sköld MC. Tenascin-C and alpha-smooth muscle actin positive cells are increased in the large airways in patients with COPD. *Respir Res.* 2011 Apr 15;12:48.
 159. Inoue K, Jinnin M, Hara Y, Makino K, Kajihara I, Makino T, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Serum levels of tenascin-C in collagen diseases. *J Dermatol.* 2013 Sep;40(9):715-9.
 160. Celik A, Kocyigit I, Calapkorur B, Korkmaz H, Doganay E, Elcik D et al. Tenascin-C may be a predictor of acute pulmonary thromboembolism. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:478–493.