



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

PULMONER HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
SERUM NT-proBNP ve sST2 DÜZEYLERİNİN
PROGNOSTİK DEĞERİ

Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Merve KAYADURMUŞ KAVUN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cemşit KARAKURT

MALATYA-2019



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

PULMONER HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
SERUM NT-proBNP ve sST2 DÜZEYLERİNİN
PROGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve KAYADURMUŞ KAVUN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cemşit KARAKURT

MALATYA-2019

İnönü Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; **Merve Kayadurmuş Kavun'un "Pulmoner Hipertansiyonlu Hastalarda Serum NT-proBNP ve sST2 Düzeylerinin Prognostik Değeri"** konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık** tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / / 2020

imza
Ünvanı, Adı ve soyadı
Üniversitesi Jüri Başkanı

imza
Ünvanı, Adı ve soyadı
Üniversitesi (Tez Danışmanı) Üye

imza
Ünvanı, Adı ve soyadı
Üniversitesi Üye

imza
Ünvanı, Adı ve soyadı
Üniversitesi Üye

imza
Ünvanı, Adı ve soyadı
Üniversitesi Üye

O N A Y

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun .../.../20... tarih ve 20.../..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

İmza
Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Sınıflandırma	4
2.1.4. Patofizyoloji	4
2.1.5. Etiyoloji	12
2.1.6. Klinik.....	16
2.1.7. Tanısal tetkikler	17
2.1.8. Prognoz.....	19
2.1.9. Tedavi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3.1. Çalışma Protokolü.....	29
3.2. Kullanılan Yöntemler.....	29
3.3. İstatistiksel Analiz.....	31
3.4. Etik Kurulu İzni.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Hasta Grubunun Değerlendirilmesi.....	32
4.1.1. Hasta Grubunun Hemodinamik Değerlendirme ve Kardiyak Kateterizasyon Bulguları	37
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri.....	38
4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun NT-proBNP Düzeyleri.....	38

4.4. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun sST2 Düzeyleri.....	39
4.4.1. Ortalama Pulmoner Arter Basıncı (OPAB) ile sST2 ve NT-proBNP Arasındaki İlişki.....	40
4.4.2. Satürasyon ile sST2 ve NT-proBNP Arasındaki İlişki.....	40
4.4.3. Pulmoner Vasküler Rezistans (Rp) / Sistemik Vasküler Rezistans (Rs) ile NT-proBNP ve sST2 Arasındaki İlişki	40
5. TARTIŞMA.....	41
5.1. NT-proBNP	43
5.2. Soluble ST2.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
KAYNAKLAR	46



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden çok Őey öğrendiğim, her zaman desteğini hissettiğim tez danışmanı değerli hocam Prof. Dr. Cemşit KARAKURT baŐta olmak üzere asistanlık eğitimimde emeiği olan tüm bölüm hocalarıma, varlıklarıyla hayatıma anlam katan sevgili eŐim Dr. Öğr. Üyesi Yusuf KAVUN ve aileme sonsuz teşekkür ederim.



ÖZET

Pulmoner Hipertansiyonlu Hastalarda Serum NT-proBNP ve sST2 Düzeylerinin Prognostik Değeri

Giriş ve Amaç: sST2'nin kardiyak fibrozisi gösteren bir belirteç olması nedeniyle çocuklarda sağ kalp yetersizliği ve mortalitenin önemli bir göstergesi olduğu ve PHT için biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda PHT tanılı çocuk hastaların serum sST2 düzeyleri incelenerek PHT tanı ve prognozunda kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Kasım 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim dalında gerçekleştirildi. PHT ile takipli 23 hasta ile polikliniğe üfürüm, göğüs ağrısı gibi şikâyetlerle başvuran; fizik muayene bulguları, elektrokardiyogram ve ekokardiyogram bulguları normal olarak değerlendirilen 30 sağlıklı çocuk çalışmaya dâhil edildi. Hasta ve kontrol grubu olgularından rutin poliklinik kontrolleri esnasında sST2 ve NT-proBNP düzeyleri için biyokimya tüplerine 3 mililitre kan örneği alındı ve 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. *Biotec* marka sinergy H1 model biyokimya otoanalizöründe immünotürbidimetrik yöntemle; NT-proBNP, *Siemens immulate-2000* model cihazda kemilüminesans yöntemle; sST2 düzeyleri "*Human sICAM-1 Elisa Kit RayBiotech Inc. USA*" kiti kullanılarak *ELISA* yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması 13.9 yıl (5.5-18), kontrol grubunun yaş ortalaması 9.6 yıl (3-17) idi. Serum sST2 düzeyleri hasta grubunda 1469.26 ± 510.9 pg/mL iken kontrol grubunda 1151.30 ± 655.99 pg/mL tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu sST2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0.057$). Serum NT-proBNP düzeyleri hasta grubunda 763.73 ± 2432.67 pg/mL iken kontrol grubunda 51.71 ± 30.08 pg/mL tespit edildi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre NT-proBNP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0.01$).

Sonuçlar: Çalışmamızda diğer çalışmalara paralel olarak NT-proBNP düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Önceki çalışmalarda sST2'nin PHT'li hastalarda biyobelirteç olarak kullanımı ile ilgili olumlu sonuçlar elde edemesine rağmen çalışmamızda sST2'nin PHT'li hastalarda biyobelirteç olarak kullanımının güvenilir olmadığını tespit ettik. Bu konu ile ilgili çalışmalar sınırlı olması nedeniyle sST2'nin PHT'li hastalarda biyobelirteç olarak kullanımı açısından değerlendirilmesi için daha geniş hasta serisi ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: PHT, NT-proBNP, sST2, prognoz

ABSTRACT

Prognostic Value of Serum NT-proBNP and sST2 Levels in Patients with Pulmonary Hypertension

Aim: sST2 is an indicator of cardiac fibrosis, it has been suggested that it is an important indicator of right heart failure and mortality in children and may be a novel biomarker for prognostic indicator in children with PHT. Aim of this study is serum sST2 levels and NT-proBNP levels were evaluated in pediatric patients with PHT and investigated for its utility as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pulmonary hypertension.

Materials and Method: The study was conducted between November 2018 and October 2019 in the Department of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, İnönü University. 23 patients followed with PHT and 30 healthy childrens were evaluated in pediatric cardiology clinic due to different complaints such as murmur and chest pain; All patients and control group were evaluated with electrocardiography, and echocardiography after physical examination. For sST2 and NT-proBNP levels, 3 milliliters of blood samples were taken into biochemistry tubes and centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes. *Biotec* brand sinergy H1 model biochemistry autoanalyser by immunoturbidimetric method; NT-proBNP, Siemens immulate-2000 model device by chemiluminescence method; Soluble-ST2 levels “*Human sICAM-1 Elisa Kit RayBiotech Inc. USA*” kit and *ELISA* method. The results were expressed in pg/mL.

Results: The mean age of the patient group was 13.9 (5.5-18), years and the mean age of the control group was 9.6 years (3-17). Serum sST2 levels were 1469.26±510.9 pg/mL in the patient group and 1151.30±655.99 pg/mL in the control group. There was no statistically significant difference between sST2 levels in the patient group compared to the control group (p: 0.057). Serum NT-proBNP levels were 763.73±2432.67 pg/mL in the patient group and 51.71±30.08 pg/mL in the control group. NT-proBNP levels were significantly higher in the patient group compared to the control group (p <0.01).

Conclusion: In this study, NT-proBNP levels were found to be significantly higher in the patient group in parallel with previous studies. Although previous studies conducted in literature showed positive results regarding the use of sST2 as a biomarker in patients with PHT, we found that the use of sST2 as a biomarker in patients with PHT was not reliable. As studies on this subject are limited, further studies with larger patient series are needed to evaluate sST2 as a biomarker in PHT patients.

Keywords: PHT, NT-proBNP, sST2, prognosis

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ALK1	: <i>Activin receptor like kinase 1</i>
ANP	: Atriyal/A tipi natriüretik peptit
APAH	: Diğer hastalıklarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
ASD	: Atriyal septal defect
BDH	: Bağ dokusu hastalığı
BMPR2	: <i>Bone morphogenetic protein receptor type 2</i>
BNP	: Beyin/B tipi natriüretik peptit
CAV1	: <i>Caveolin-1</i>
CNP	: C tipi natriüretik peptit
DKH	: Doğumsal kalp hastalıkları
DNP	: D tipi natriüretik peptit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDCF	: Endotel kaynaklı konstriktör faktör
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
EKG	: Elektrokardiyogram
ENG	: Endoglin
EVE	: Endojen vasküler elastaz
FPAH	: Ailevi pulmoner hipertansiyon
FS	: Fonksiyonel sınıflama
HRCT	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
IL-1	: İnterlökin-1
IL-33	: İnterlökin-33
IPAH	: Primer (İdiopatik) pulmoner hipertansiyon
KCNK3	: <i>Potassium channel subfamily K member 3</i>
KKB	: Kalsiyum kanal blokörü
KKH	: Konjenital kalp hastalıkları
KPET	: Kardiyopulmoner egzersiz testi
MMP	: Matriks metallo proteinaz
NO	: Nitrik oksit
NPR	: Natriüretik peptit reseptör
PAB	: Pulmoner arter basıncı

PAF	: Trombosit uyarıcı faktör
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PDA	: Patent duktus arteriyozus
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PFO	: Patent foramen ovale
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
PKUB	: Pulmoner kapiller uç basıncı
PVD	: Pulmoner vasküler direnç
PVOH	: Pulmoner vasküler obstrüktif hastalık
PVR	: Pulmoner vasküler rezistans
RV	: Sağ ventrikül
SAB	: Sağ atriyal basınç
SMAD9	: <i>Mothers against decapentaplegic 9</i>
TAPSE	: <i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TBX4	: <i>T-box transcription factor 4</i>
TGA	: Büyük arter transpozisyonu
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü β
TPG	: Transpulmoner gradyan
TTE	: Transtorasik ekokardiyogram
TxA2	: Tromboksan A2
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VSD	: Ventriküler septal defekt
VYA	: Vücut yüzey alanı
YD-PPH	: Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Pulmoner vaskülaritede oluşan değişiklikler	7
Şekil 2. PHT’de endotelinin rolü	8
Şekil 3. Endotel kaynaklı gevşetici (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör (EDCF) faktörler arasındaki denge	9
Şekil 4. Endotel trombosit etkileşimi	10
Şekil 5. Soldan sağa geçişli DKH’ye eşlik eden PAH’ın olası patogenezi	13
Şekil 6. Soldan sağa geçişli DKH’de oluşan PAH’ın patogenezi	14
Şekil 7. Soldan sağa geçişli DKH’de oluşan PAH’ın patogenezi	15
Şekil 8. Natriüretik peptitlerin molekül yapısı	23
Şekil 9. PHT ve kontrol gruplarının NT-proBNP düzeyleri.....	38
Şekil 10. PHT ve kontrol gruplarının sST2 düzeyleri	39

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Pulmoner hipertansiyonun güncel klinik sınıflaması	6
Tablo 2. Pulmoner hipertansiyon	14
Tablo 3. PAH risk değerlendirmesi	20
Tablo 4. DSÖ PHT fonksiyonel sınıflandırması	24
Tablo 5. Grupların cinsiyete göre sınıflandırılması	32
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri	32
Tablo 7. Hastaların Klinik Özellikleri.....	34
Tablo 8. Hasta grubunun kardiyak kateterizasyon ve hemodinamik değerlendirme bulguları	37
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun NT-proBNP düzeyleri	38
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun soluble ST2 düzeyleri.....	39
Tablo 11. Ortalama PAB ile sST2 ve NT-proBNP arasındaki ilişki.....	40
Tablo 12. Satürasyon ile sST2 ve NT-proBNP arasındaki ilişki	40
Tablo 13. Rp / Rs ile sST2 ve NT-proBNP arasındaki ilişki	40

1. GİRİŞ

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) çeşitli nedenlere bağlı olarak ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) 25 mmHg'nin üzerine çıkması durumudur. PHT (pulmoner hipertansiyon); çocukluk çağıının tüm yaşlarında saptanabilen pulmoner vasküler direnç artışına bağlı sağ kalp yetmezliğine yol açarak ölümlü sonuçlanabilen bir durumdur. Çocuklarda soldan sağa şantlı konjenital kalp hastalıkları (KKH), akciğer parankim hastalıkları, kollajen doku hastalıkları ile çok sayıda hastalık PHT'ye yol açabilmektedir (1).

PHT hastalarında tedavi öncesi prognozun değerlendirilmesi oldukça önemli ve tedavinin belirlenmesi açısından yol göstericidir. Pulmoner hipertansiyonda prognostik faktörler ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olup, bu faktörler arasında BNP ve NT-proBNP seviyeleri sağ ventrikül (RV) disfonksiyonunun ağırlık derecesi arasında ilişki olduğu saptanmıştır. BNP >180 pg/mL ve NT-proBNP >1400 pg/mL olması, prognostik açıdan kötüleşmeyi gösterdiği saptanmıştır (2). NT-proBNP'nin kararlı bir serum düzeyine sahip olması, yarı ömrünün daha uzun olması (120 dk), serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz) daha az etkilenmesi, gece ve gündüz varyasyon göstermemesi, NT-proBNP'yi proBNP'den daha üstün kılmaktadır (3).

BNP'nin hastalığın erken döneminde normal düzeylerde olması, obez hastalarda daha düşük saptanması, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yanlış pozitif çıkması nedeniyle bazı hastalarda kullanımı kısıtlanabilmektedir. Bu sebeple PHT tanı ve takibinde yol gösterici olması için yeni belirteçlerle ilgili çalışmalar devam etmektedir (4,5,6).

Mekanik zorlanmaya yanıt olarak kardiyomiyositler ve fibroblastlar tarafından salgılanan interlökin-1 (IL-1) reseptör ailesinin bir üyesi olan sST2, birçok kardiyovasküler hastalıkta miyokardiyal fibrozis ve yeniden yapılanmanın yeni bir biyobelirteci olarak kullanılabilmesine dair çalışmalar mevcuttur (7). Yapılan çalışmalarda kronik ve akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda serum sST2 düzeyleri sağ ventrikül yetmezliğinin varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili olarak artmış ve mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (8,9).

Bu sonuçlar, sST2'nin kardiyovasküler hastalıklarda güçlü ve güvenilir bir prognostik biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, güncel çalışmalar esas olarak sol kalp yetmezliğinde sST2'nin değerine odaklanmaktadır.

sST2'nin PAH tarafından indüklenen sağ kalp yetmezliği çalışmaları dünya çapında çok azdır. Çocukluk ağı PAH'lı hastalarda Chida ve arkadaşları sST2 ve NT-proBNP kombinasyonunun klinik durumu ve sonucu tahmin etmede yararlı bir biyobelirteç olduğunu bulmuşlardır (10). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Carlomagno ve arkadaşları, PAH hastalarında serum sST2'nin arttığını ve sağ ventrikül (RV) dilatasyonu ve sistolik disfonksiyonu ile korele olduğunu bulmuşlardır (11).

Ülkemizde interlökin-1 reseptör aile yesi olan soluble ST2'nin ocuk hastalarda PHT takibinde bir biyobelirteç olarak kullanımını konusunda bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızın amacı pediatri kardiyoloji bölümümüzde PHT tanısı ile takip edilen hastaların sST2 ve NT-poBNP plazma seviyelerinin incelenerek pulmoner hipertansiyon tanı ve prognozunda bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

2.1.1. Tanım

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon 1891 yılında Dr. Ernst Von Romberg tarafından pulmoner arter kan basıncının yüksek olması şeklinde tanımlanmıştır (12). Pulmoner vasküler direnç (PVD) artışından sağ kalp yetersizliğine kadar ilerleyebilen pulmoner hipertansiyon, morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek, kronik bir hastalıktır (13). Sağlıklı bireylerde ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) 20 mmHg'nin, pulmoner vasküler rezistans (PVR) ise 2 Woods Unite/m²'nin altındadır. PHT'de ise ortalama PAB istirahat halinde ≥ 25 mmHg olarak tanımlanır (14). Egzersiz esnasında ise PHT tanısı için bu değer ≥ 30 mmHg'ye çıkmaktadır. Ancak, bazı çalışmalarda ortalama PAB'nin > 25 mmHg ve pulmoner vasküler rezistansın (PVR) ≥ 3 Woods Unite/m² olması hipertansiyonun hemodinamik göstergesi olarak ileri sürülmektedir (14).

PHT'de, pulmoner kapiller damarlarda dilatasyon ve damar duvarında kalınlaşma, interstisyel ödem, alveolar hemoraji, gözlenirken pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve intimal fibrozis görülür. Post-kapiller pasif PHT'de ortalama PAB - ortalama PKUB (pulmoner kapiller uç basıncı) olarak tanımlanan transpulmoner gradyan (TPG) ≤ 15 mmHg ve PVR normal sınırlardadır. Post-kapiller reaktif PHT'de ise TPG > 15 mmHg ve PVR artmıştır (15, 16).

2.1.2. Epidemiyoloji

Pediyatrik popülasyonda PHT prevalansı, hastaların tanınması ve sağ kalımının artması nedeniyle artmaktadır. Dünya üzerinde pulmoner hipertansiyondan etkilenen birey sayısının 25 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Hollanda'dan gelen verilerde idiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu için çocuklarda yıllık insidans milyonda 0,7 iken nokta prevalansı milyonda 4.4'tür. KKH ile ilişkili PAH için ise insidans milyonda 2,2 ve nokta prevalans milyonda 15.6'dır (17). Puberte öncesi her iki cinsten eşit olarak görülen PHT; puberte sonrası bayanlarda daha çok görülmektedir (oran:1.7/1) (19).

Pulmoner hipertansiyonun sekonder nedenlerinden Eisenmenger sendromu,

kolajen doku hastalıkları, tromboembolik pulmoner hipertansiyon prognozu en kötü hızlı ilerleyen hastalıklardır. Atriyal ve ventriküler aritmiler ile sağ kalp yetmezliği bulguları da prognozu kötüleştirir (20).

Doğumsal kalp hastalıklarının en korkulan komplikasyonu PAH olmakla beraber defektlerin düzeltilmesi PAH'ın engellenmesi açısından önem taşır. Tüm konjenital kalp hastalıklarının %15 (%10-18)'inde PAH geliştiği tahmin edilmektedir (21). Türkiye'de yapılan ve 2012'de Amerikan Kalp Derneği bilimsel toplantısında sunulmuş olan *Turkish Congenital Heart Disease Pulmonary Hypertension Study*" (THALES) çalışmasında 3 ay ile 79 yaş arasında, %58'i kadın 1034 doğumsal kalp hastalığı ilişkili PAH hastası kaydedilmiş olup bu hastaların %48.6'sında Eisenmenger sendromu tespit edilmiştir (22).

2.1.3. Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü'nün organize ettiği Primer Pulmoner Hipertansiyon Konferansı 1973 yılında düzenlenmiştir ve pulmoner hipertansiyonun ilk etiyolojik olarak sınıflandırılması burada gerçekleşmiştir. Buna ek olarak "Evian-Venice" sınıflandırması 1998 ve 2003 yıllarında düzenlenen diğer konferanslarda incelenmiştir (23). Bu konferanslar sonrasında Dana Point'te 2008'de düzenlenen 4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda hastalık beş grupta sınıflandırılmıştır (24). Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu ise 2013 senesinde Fransa'nın Nice şehrinde düzenlenmiştir. Bu sempozyumda bazı alt gruplarda düzenlemeler yapılmasına rağmen önceki klinik sınıflamanın genel yapısının devam ettirilmesi şeklinde karar alınmıştır (25). Kalıtsal PAH alt grubuna yeni bulunan gen mutasyonları dâhil edilmiştir. Bunlar *mothers against decapentaplegic 9* (SMAD9), *caveolin-1* (CAV1), *potassium channel subfamily K member 3* [KCNK3) genlerinden oluşmaktadır (26, 27, 28). Yenidoğanın persistan PHT'si her 1000 yenidoğandan ikisinde görülen ciddi bir hastalık olması ve diğer PHT alt gruplarından farklılıklar içerdiği için, 2013 yılında grup 1'den çıkartılıp 1'' olarak düzenlenmiştir.

2.1.4. Patofizyoloji

Fetal dönemde pulmoner vasküler yatakta ciddi anatomik ve fonksiyonel farklılıklar mevcuttur. Fetal evrede düşük oksijen saturasyonuna bağlı vazokonstriksiyon, havalanmamış alveoller ile kollabe damarlar ve pulmoner arterlerdeki kas tabakasının daha kalın olması nedeniyle PVR yüksektir. Doğum sonrası

alveollerin oksijen ile dolması sonucu vazokonstriksiyonun yerini vazodilatasyon alır. Buna bağlı olarak PVR'de düşüş görülür (29). $PVR = \text{Pulmoner arter basıncı} - \text{Pulmoner ven basıncı/akım}$. Vasküler direncin, pulmoner akımın veya her ikisinin birlikte artması pulmoner hipertansiyona yol açar. PAH patolojisinde en önemli faktör PVR'dir. PVR PAH mortalite ve morbiditesinde önemli rol oynar (21).

Düşük vasküler dirençli dolaşıma sahip olması ve pulmoner kan akımındaki 3-4 kat artışlarda dahi pulmoner arter basıncında önemli bir değişiklik olmadan uyum sağlayabilmesi pulmoner damar yatağının en önemli özelliğidir. Fakat pulmoner damar yatağında anatomik ya da fonksiyonel sebeplere bağlı oluşan direnç artışı pulmoner kan akımına uyum yeteneğini bozar, buna bağlı olarak pulmoner arter basıncı yükselir. Pulmoner kan akımına olan direncin başlıca belirleyicileri; pulmoner arterlerin lümen çapı ve lümeni açık arter sayısıdır. Bu nedenle pulmoner arterlerde vazokonstriksiyon ya da damar duvarında olan yapısal değişiklikler sonucunda ortaya çıkan damarlarda daralma ve tıkanma pulmoner damar direncinin yükselmesine yol açabilir (30).

Patogenezleri farklı olmasına karşın, PAH tiplerinin çoğunda hemodinamik bulgular ile pulmoner damarlardaki yapısal (remodeling) ve fonksiyonel değişiklikler benzerlik gösterir (30).

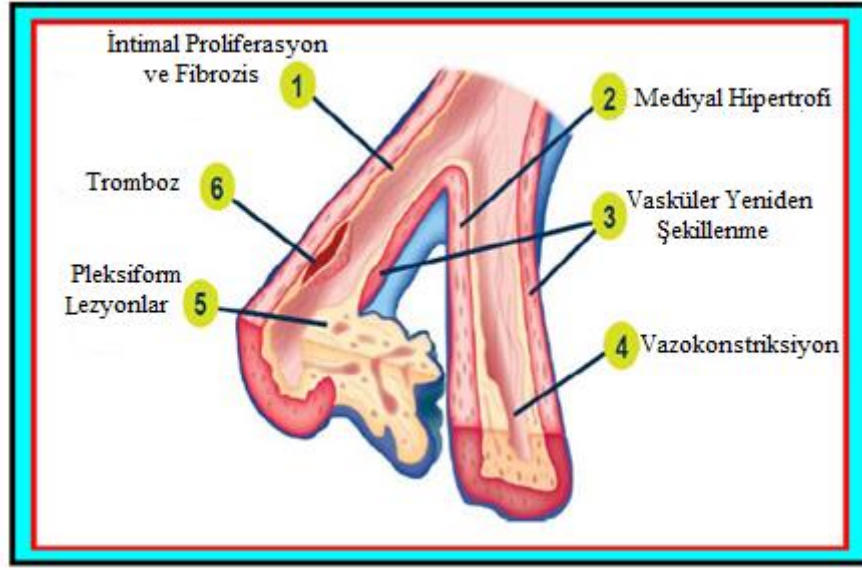
Bu değişiklikler başlıca;

- Periferik küçük arterlerin sayısında azalma,
- Vazokonstriksiyon,
- İleri evrelerde trombüs oluşumu,
- İntimada proliferasyon,
- Periferik küçük arterlerde mükülarizasyon: nonmükülar arterlerin mükülar hale gelmesi, mükülar arterlerin kas tabakasında kalınlaşma şeklindedir (Şekil 1).

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyonun güncel klinik sınıflaması (14)

<p>1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)</p> <p>1.1. İdiyopatik PAH</p> <p>1.2. Kalıtsal PAH</p> <p>1.2.1. BMPR 2</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</p> <p>1.4.2. HIV enfeksiyonu</p> <p>1.4.3. Portal hipertansiyon</p> <p>1.4.4. Doğumsal kalp hastalıkları</p> <p>1.4.5. Şistozomiyaz</p> <p>1' Pulmoner veno oklüzif hastalık ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz</p> <p>1'' Yenidoğannın persistan pulmoner hipertansiyonu</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 hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon</p> <p>3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı</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</p> <p>5. Mekanizmaları belirsiz veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon</p> <p>5.1. Hematolojik hastalıklar: Kronik hemolitik anemi, myeloproliferatif hastalıklar, splenektomi</p> <p>5.2. Sistemik hastalıklar: Sarkoidoz, pulmoner histiyositoz, lenfanjiyoleyomiyomatozis</p> <p>5.3. Metabolik hastalıklar: Glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları</p> <p>5.4. Diğer: Tümöral tıkanıklıklar, kronik böbrek yetersizliği, segmental PHT</p>
--

Kısaltmalar: BMPR2: *Bone morphogenetic protein receptor type 2*; ALK1: *Activin receptor like kinaz 1*, ENG: *Endoglin*; SMAD9: *Mothers against decapentaplegic9*, CAV1: *Caveolin1*, KCNK3: *Potassium channel subfamily K member 3*

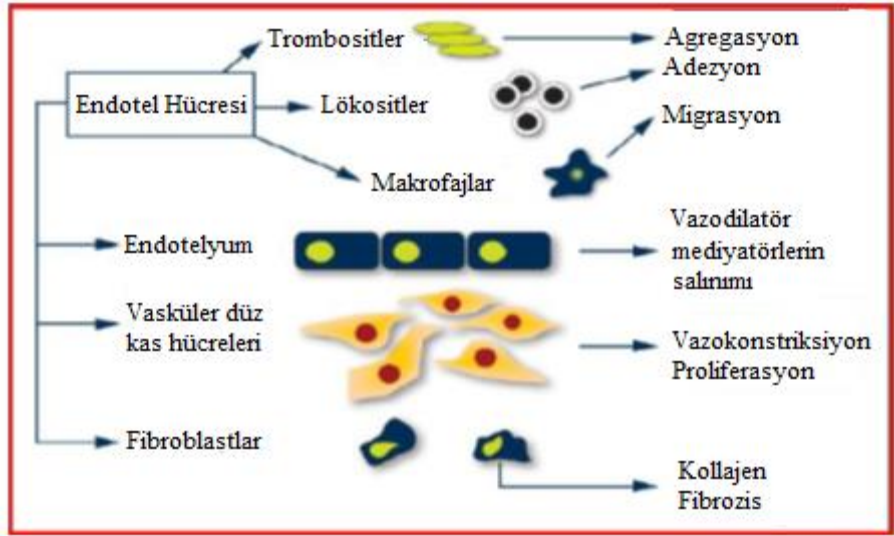


Şekil 1. Pulmoner vaskülaritede oluşan değişiklikler (31)

2.1.4.1. Endotel İşlev Bozukluğu

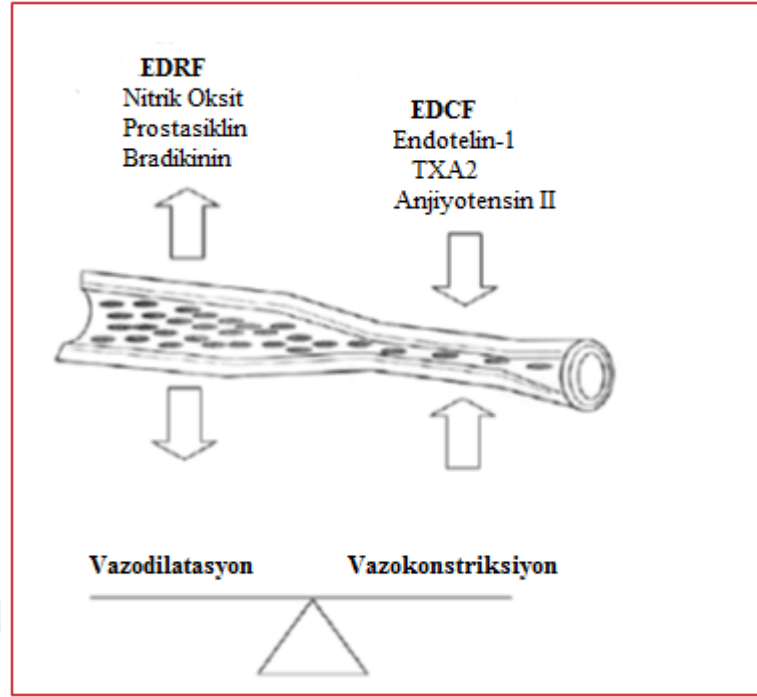
Endotel sentezlediği moleküllerle vücut homeostazının sürdürülmesinde rol alan en küçük endokrin organdır. Endotel hücrelerinde görülen fonksiyon bozukluklarının PAH patogenezinde etkin rol oynayabileceği PAH'lı hastaların akciğer biyopsilerinin elektron mikroskopunda incelenmeleri sonucunda tespit edilmiştir.

PAH'lı hastalarda pulmoner arter endotel hücrelerinde von Willebrand faktör salınımı artar. Bu olay şekil 2'de görüldüğü gibi trombositlerin hasarlı endotel hücrelerine yapışmasına, mikrotrombüs oluşumuna ve vazoaaktif maddelerin salınımına yol açar. Elde edilen bu veriler, ilaçlar, toksinler, hipoksi, artmış akım ve basınç, gibi etkenler sebebiyle endotel hücrelerinde oluşan hasarın PAH patofizyolojisinde önemli rolü olduğunu göstermektedir (32, 33, 34, 35).



Şekil 2. PHT’de endotelinin rolü (15)

Endotel hücreleri şekil 3’te de görüldüğü gibi serotonin, endotelin-1 ve tromboksan gibi vazokonstriktif ve proliferatif mediyatörler ile nitrik oksit (NO) ve prostasiklin gibi vazodilatör ve anti- proliferatif etkili mediyatörler sentezleyip salgılar. Pulmoner damar duvar hasarı, endotel hücrelerinde işlev bozukluğuna neden olur. Endotel işlev bozukluğu vazokonstriktör mediyatörlerin artışı, vazodilatör mediyatörlerin azalması ile sonuçlanır. Vazokonstriktör mediyatörlerin artışı pulmoner vasküler intima ve adventisya tabakalarında proliferasyon, pleksiform lezyonlar, tromboz ve düz kaslarda hipertrofiye neden olur. Sonuç olarak pulmoner vasküler direnç artar ve pulmoner arter basıncı yükselir (36, 37, 38).

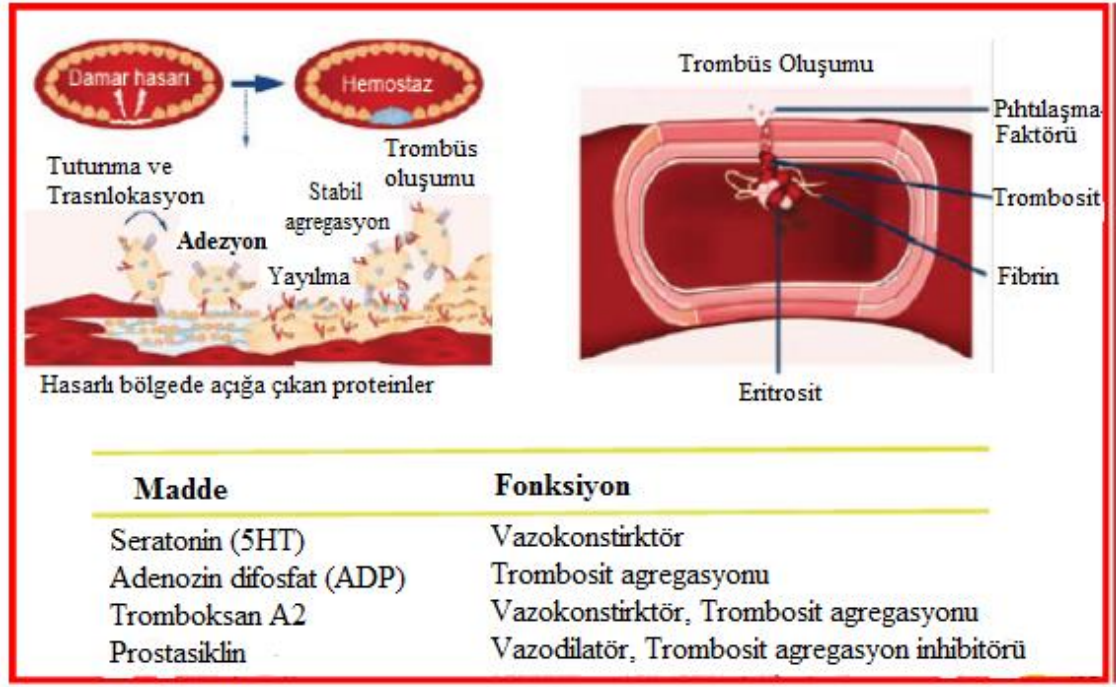


Şekil 3. Endotel kaynaklı gevşetici (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör (EDCF) faktörler arasındaki denge (39).

2.1.4.2 Trombositler ve Tromboz

Endotel hasarı sonucu endotel trombosit etkileşimi artmakta ve trombüse yatkın bir yüzey oluşmaktadır. Bu mekanizma ile oluşan trombüs lümen daralmasına yol açarak PVR'de artışa neden olur. Ek olarak şekil 4'te de görüldüğü gibi endotel trombosit etkileşimi sonrası trombositlerden salınan prokoagülan, vazoaktif ve mitojenik mediyatörler vazokonstriksiyona ve damar duvarında yeniden yapılanmaya yol açar. Serotonin (5-HT), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), TxA2 tromboksan A2 (TxA2), trombosit uyarıcı faktör (PAF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) salınan başlıca mediyatörlerdir (40).

Son yıllarda serotoninin düz kas hücresi üzerine güçlü vazokonstriktör ve mitojenik etkileri keşfedilmiş ve buradan yola çıkarak yapılan son çalışmalarda deneysel hipoksik PHT'de serotonin geri alım inhibitörlerinin etkili olduğu bulunmuştur (41).



Şekil 4. Endotel trombosit etkileşimi (31)

2.1.4.3. Genetik

Pediyatrik PAH'nın %21'inin genetik etiolojisi olduğu tahmin edilmektedir (42). *Transforming growth factor-β* (TGF-β) süper ailesi PAH patogenezinde sorumlu tutulan başlıca faktördür. Bu aile TGF-β1-3, *bone morphogenetic proteinler*, aktivinler, büyüme ve farklılaşma faktörleri gibi değişik işlevli mediyatörlerden oluşur. Bu mediyatörler sitokinlerin kontrolünde ve yapımında, endotelin sentezinde, bağ dokusu gelişiminde, iyon kanallarının düzenlenmesinde, anjiyogenezde ve embriyogenezde rol almaktadır. Ek olarak pulmoner vasküler iç dengenin korunmasında da rol alırlar. 1997 yılında PHT geninin 2q31-32 bölgesinde yerleştiği bulunmuştur ve 2000 yılında TGF süper ailesinden BMP2 reseptör (BMPR-II) mutasyonları tespit edilmiştir (43). Bu mutasyonlar ailevi PAH'da %50-60 hastada, idiyopatik PAH'da ise %10-30 hastada görülmüştür. Bu sonuçlar PHT patogenezinde başka genlerin de rolü olabileceğini desteklemektedir. PHT düşük penetranslı otozomal dominant geçiş gösterir. Bu mutasyonlar sonucunda protein kinaz aktivasyonu oluşur. Buna bağlı olarak, vazoaktif mediyatörlerin antiproliferatif ve apoptotik etkinliği kaybolur ve endotel hücre apoptozise direnç geliştirir (44).

Yapılan araştırmalarda *Activin receptor like kinase 1* (ALK-1) reseptöründe ve endoglin (ENG) tip 3 reseptöründe görülen mutasyonlar, kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile ilişkili PAH'a sebep olduğu tespit edilmiştir (45).

Yapılan son genetik çalışmalarda PAH ile ilişkili yeni gen mutasyonlarının tanımlanması edinsel PAH'ın da patogenezinde genetik faktörlerin rol alabileceğini ortaya koymuştur (46).Yakın dönemde yayınlanan bir çalışmada konjenital kalp hastalıklarına sekonder PAH gelişen 106 hastanın %5.6'sında BMPR2 mutasyonu saptanmıştır (44).

Zhu ve arkadaşları yakın zamanda idiyopatik ve kalıtsal PAH'lı yetişkinlerin ve çocukların genetik analizlerini karşılaştırdıkları çalışmada BMPR2'de ve diğer bilinen PAH risk genlerinde benzer patojenik mutasyon sıklıklarını gözlemladiler. Ek olarak pediyatrik PAH için TBX4 (*T box transcription factor 4*)'te mutasyonlar tespit ettiler (42). TBX4; kalpte, ekstremitelere, akciğer ve trakeanın mezenkiminde eksprese edilen T-box gen ailesinde bir transkripsiyon faktörünü kodlar.

TBX4'ün mutasyonları veya silinmesi, pediyatrik-başlangıçlı PAH ile ilişkilidir (47, 48, 49).

Yakın dönemde tanımlanan iki yeni mutasyondan biri *Caveolin-1* (CAV1) denilen, akciğer endotel hücrelerinde bol miktarda bulunan bir membran proteini olan kaveolayı kodlayan gendeki mutasyondur (50). Diğerisi ise KCNK3 olarak adlandırılan ve pH duyarlı potasyum kanalı süper ailesi K üye-3'ü kodlayan gendeki mutasyondur (51). KCNK3'ün hipoksiye duyarlı olup, istirahat membran potansiyelinin ve pulmoner vasküler tonusun sağlanmasıyla ilişli olduğu tespit edilmiştir.

2.1.4.4 Proteoliz

KKH'ye sekonder PHT gelişen hastaların yapılan patolojik incelemelerinde elastaz aktivitesindeki artış gösterilmesiyle ekstrasellüler matriksin proteolizinin PAH patogenezinde rol aldığı tespit edilmiştir. Hasara uğrayan damar endoteli bazı serum faktörlerinin subendotelyal alana sızmasına yol açarak endojen vasküler elastaz (EVE) aktivasyonuna neden olur. EVE matriksi yıkarken matriks metallo proteinazlarını da (MMP) aktive eder ve yıkım daha da artar. Elastaz inhibitörlerinin hayvanlarda PAH gelişimini durdurduğunun gösterilmesiyle bu teori önem kazanmıştır (52).

2.1.4.5 Anjiyogenez

PAH patogenezinde anjiyogenez üzerindeki araştırmalar özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üzerinde yapılmıştır. VEGF etkisini VEGFR-1 ve VEGFR-2 adlı reseptörleriyle gösterir. VEGF B'nin PAH'da patojenik olduğu, endotelial hücre çoğalmasında ve pleksiform lezyonların oluşmasına yol açtığı VEGF A'nın ise PAH'dan koruyucu olduğu tespit edilmiştir (53, 54, 55).

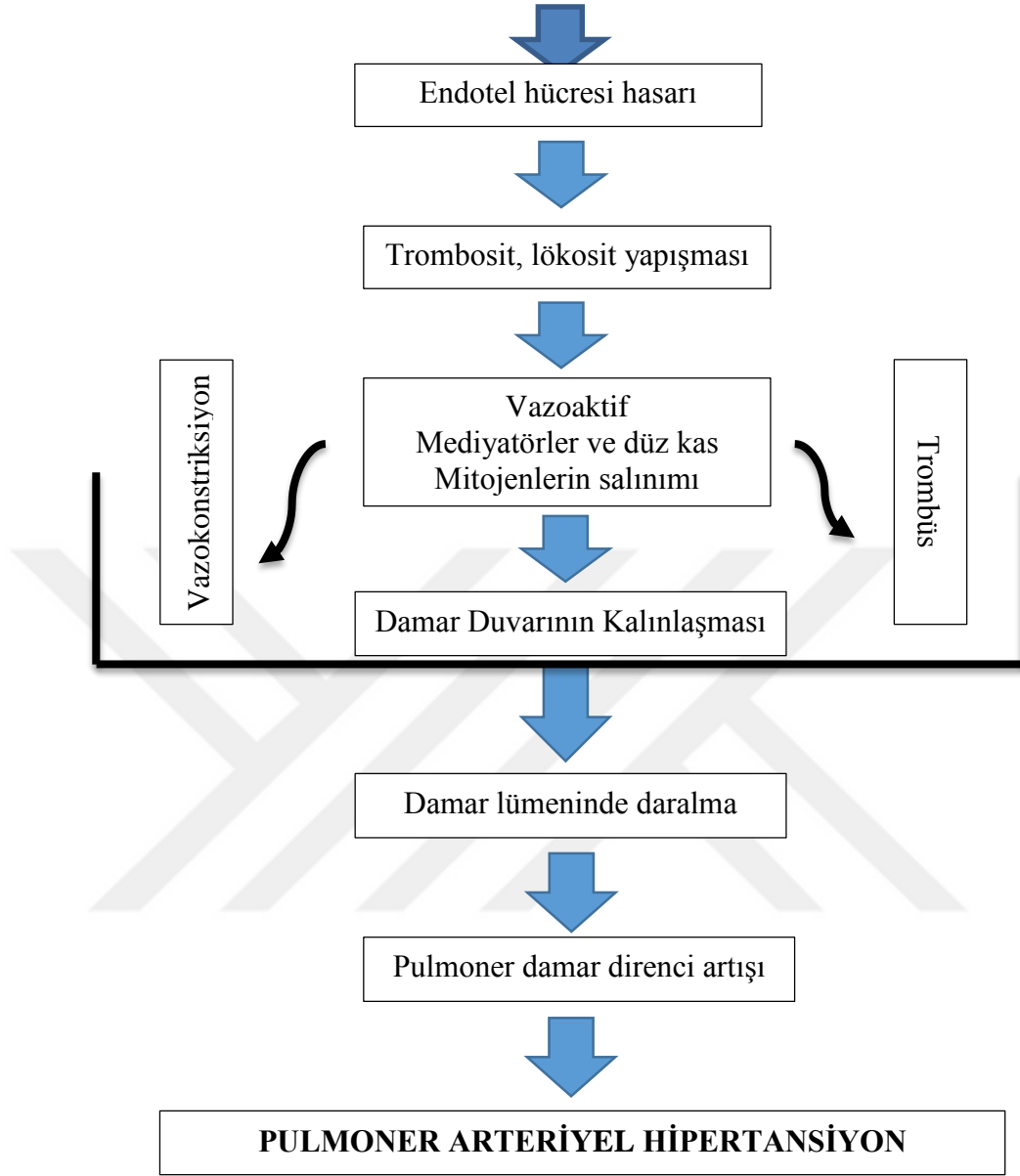
Pulmoner vasküleritenin yeniden yapılanmasında diğer büyüme faktörleri de rol almaktadır. *Platelet derived growth factor, epidermal growth factor, basic fibroblast growth factor, insulin-like-growth factor-1* yeniden yapılanmada yer alan diğer büyüme faktörleridir (56).

2.1.5. Etiyoloji

2.1.5.1. Asiyantik DKH'ye Bağlı PAH

Soldan sağa geçişli KKH'da pulmoner kan akımı şanta bağlı olarak artar. Buna bağlı olarak pulmoner arter basıncında artış meydana gelir. Bu mekanizmayla ortaya çıkan pulmoner hipertansiyona hiperkinetik PAH denir. Doğum sonrası soldan sağa şantlı KKH'da PVR düşüşünü artmış pulmoner kan akımına bağlı kompensatuvar mekanizma ile oluşun PVR artışı izler (şekil 5-7; Tablo 2).

Yüksek akım ve artmış basınca bağlı damar duvarının gerilmesi



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

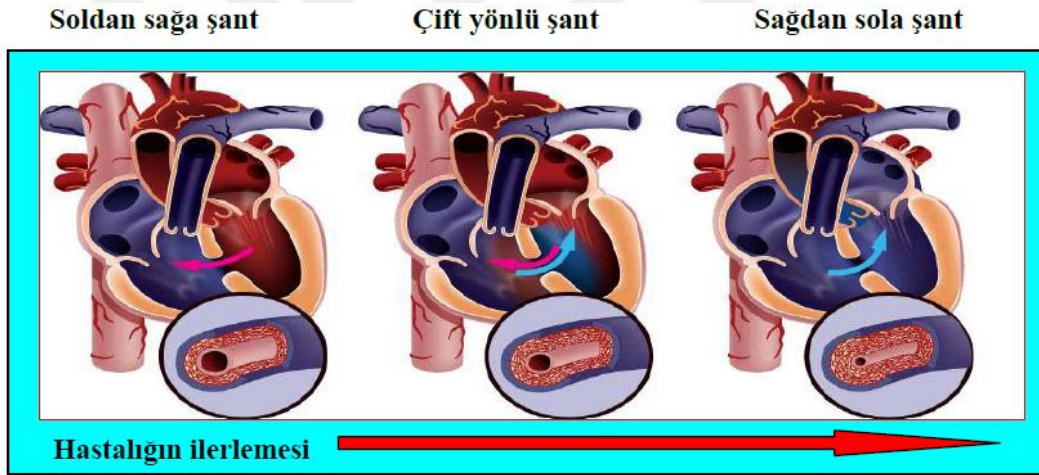
Hiperkinetik PAH vazokonstriktör maddelerin fazla salınımı gibi vasküler endotelin vazodilatasyon mekanizmasındaki bozukluklar sonucu oluşur. Vasküler yapısal değişiklikler sonucu zamanla lümen daralması ve buna bağlı olarak PVR'de artış oluşur. Hiperkinetik PAH'da kısa süre içinde neden ortadan kaldırılabiliyorsa pulmoner arteriollerdeki değişiklikler normale döner. Geniş soldan sağa şanlı defektler onarılmazlarsa pulmoner vasküler yatakta geri dönüşümsüz patolojiler meydana gelir. PVR'de progresif artış sonucu kardiyak sol sağ şantın yönü şekil 6'da da görüldüğü gibi tersine döner ve siyanoz gelişir. Bu duruma Eisenmenger sendromu veya Pulmoner

Vasküler Obstrüktif Hastalık (PVOH) adı verilir. Cerrahi onarım bu aşamada artık mümkün değildir. Eisenmenger sendromu süt çocukluğu ile erişkin yaş arasında herhangi bir dönemde gelişebilir (57, 58, 59, 60).

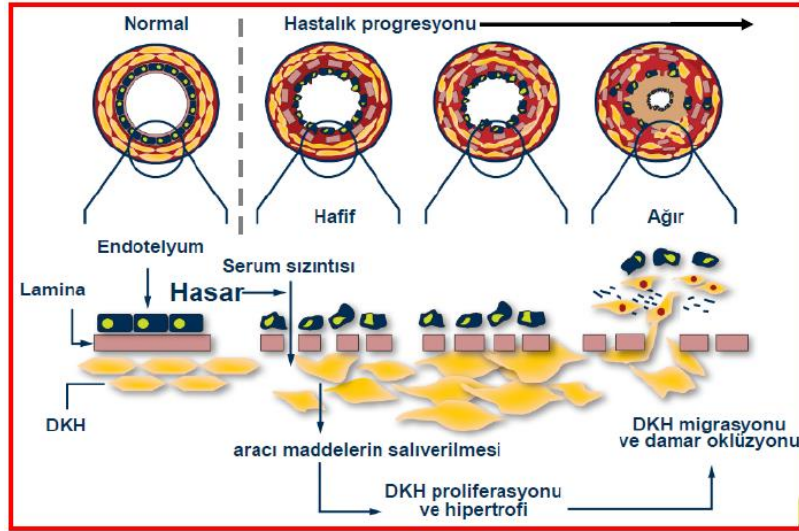
Tablo 2. Pulmoner hipertansiyon hemodinamik sınıflandırma (61).

1-Hiperkinetik PAH (reversible) ASD, VSD, PDA	$P = F \times r$
2-Pulmoner vasküler obstrüktif PAH (irreversible) Primer PHT, Eisenmenger sendromu	$P = f \times R$
3-Pulmoner venöz hipertansiyon (reversible) Mitral darlığı, Sol kalp yetmezliği	$P = f \times R$

P: Pulmoner arter basıncı; F: Yüksek pulmoner kan akımı; r: Normal pulmoner rezistans; f: Normal pulmoner kan akımı; R: Yüksek total pulmoner rezistans.



Şekil 6. Soldan sağa geçişli DKH'de oluşan PAH'ın patogenezi (1)



Şekil 7. Soldan sağa geçişli DKH’de oluşan PAH’ın patogenezi (62)

KKH’da PAH oluşma riski açıklığın yeri ve büyüklüğü ile de ilgilidir. ASD gibi pre-triküspit defektler VSD ve PDA gibi post-triküspit defektlerden daha düşük PAH’a neden olurlar ve daha çok erişkin dönemde PAH’a neden olurlar. Defektin büyüklüğü arttıkça PAH gelişme riski artar ve daha kısa sürede gelişir. VSD çapı <1.5 cm olan hastalarda PAH gelişme riski %3 iken büyük VSD’lerde bu oran %50 ye çıkar.

ASD’li hastalarda PAH insidansı ASD’nin çeşidine göre değişir. Sinüs venozus tipi ASD’lerde sekundum ASD’ye kıyasla pulmoner hipertansiyon gelişme riski daha yüksektir. Ayrıca Down sendromlu çocuklarda KKH varlığında PAH oluşma riski diğer hastalardan daha yüksektir.

Sadece opere olmamış vakalarda değil opere olan hastalarda da PAH gelişme riski vardır. Atriyal switch ameliyatlarında Mustard prosedürü yapılan 60 hastanın 4’ünde (%7) geç dönem izlemlerinde PAH geliştiği bildirilmiştir. Siyanotik KKH’da kan akımını artırmak için yapılan palyatif şantlar da PAH’a yol açabilmektedir (63). Ek olarak ASD ve VSD’ye kronik akciğer hastalıklarının eklenmesi pulmoner hipertansiyon oluşum riskini artırır (64).

2.1.5.2. Siyanotik DKH’ye Bağlı PAH

Siyanotik soldan sağa şanlı KKH’da pulmoner damar yatağında akımdaki artışa bağlı olarak PAH oluşmaktadır. Ayrıca yüksek pulmoner akımın etkileriyle birlikte siyanotik KKH’da PAH oluşumundan hipervizkozite, bronkopulmoner kollaterallere bağlı pulmoner hipoksemi ve mikrotrombüsler de rol oynar (65).

Tek ventrikül, büyük arter transpozisyonu (TGA), trunkus arteriyozus gibi siyanotik doğumsal kalp hastalıklarında da erken cerrahi girişim yapılmazsa PAH görülür (65, 66).

2.1.5.3. Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu (YD-PPH)

Fetal hayatta sağ atriyumdaki kanın %10'u akciğerlere gider. Geri kalan ise PDA ve patent foramen ovale (PFO) yolu ile kalbin sol yarımına geçerek sistemik dolaşıma katılır. Presentada gaz ve besin maddeleri değişimi yapılarak kalbin sağ tarafına gelir (67). Doğum sonrası akciğerlerin havalanması ve vazodilatasyona bağlı olarak akciğere gelen kan 10 kat artar ve sistemik dolaşım ile eşitlenir. Pulmoner vasküler rezistans doğum sonrası düşmeye başlar. Fetal dönemde PDA ve PFO ile oluşan sağdan sola şant önce soldan sağa döner sonra yok olur (68, 69). Doğum sonrası pulmoner vazodilatasyonun gerçekleşmemesine bağlı olarak PDA ve PFO'ya bağlı sağdan sola şantların devam etmesine persistan pulmoner hipertansiyon denir (67). Yenidoğan yoğun bakımda yatan hastalar arasında görülme sıklığı % 2 toplumda görülme sıklığı 1000'de 1'dir (26).

2.1.5.4. Primer (İdiyopatik) Pulmoner Hipertansiyon (IPAH)

Pulmoner kapiller uç basıncının normal, pulmoner vasküler direncin yüksek olduğu, PAB'da artışa neden olabilecek herhangi bir etken saptanmayan klinik duruma IPAH denir (70, 71, 72). Son yapılan araştırmalarda pediatrik yaş grubunda IPAH insidansı milyonda 0.48 olarak tespit edilmiştir (4).

2.1.5.5. Ailevi Pulmoner Hipertansiyon (FPAH)

Yapılan çalışmalarda ailevi PAH'da kemik morfojenik protein reseptörü tip II (BMPR II) geninde ve ALK-1 geninde oluşan mutasyonların rol aldığı tespit edilmiştir (73, 74). 2q33, 2q31, 2q31 kromozomlarında oluşan bu mutasyonlar vasküler düz kasların kontrolsüz proliferasyonuna yol açarlar (75).

2.1.6. Klinik

PAH erken dönemde bulgu vermemekle birlikte zamanla gelişen bulgular hastanın yaşına göre farklılık gösterir. Küçük çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği kalp yetmezliği görülürken büyük çocuklarda, baş dönmesi, çarpıntı, egzersizle tetiklenen dispne, halsizlik başlıca belirtilerdir. İleriki dönemlerde senkop, öksürük göğüs ağrısı, gibi spesifik olmayan bulgular görülür (76). Semptomların başlamasından

taniya kadar geçen süre ortalama 2 senedir. Kardiyak oskültasyonda, triküspit yetersizliğine bağlı triküspit odakta duyulan sistolik üfürüm, S2'de sertleşme, pulmoner yetersizliğe ait diyastolik üfürüm PAH'daki başlıca fizik muayene bulgularıdır. İleri evrelerde görülen siyanoz, jügüler venöz distansiyon, periferik ödem, hepatomegali ve asit diğer fizik muayene bulguları arasında sayılabilir (77).

2.1.7. Tanısal tetkikler

2.1.7.1 Elektrokardiyogram (EKG)

EKG'de PHT'yi düşündüren birçok bulgu izlense de duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olmasından dolayı tarama amaçlı kullanılmaz (78). EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi, sağ aks ve sağ atriyum dilatasyonuna bağlı amplitüdü artmış P dalgası (P pulmonale) gibi bulgular görülebilir. İPAH'lı hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %79'unda sağ aks sapması %87'sinde sağ ventrikül hipertrofisine ait EKG bulguları görülmüştür (76). Pulmoner hipertansiyonda ventriküler aritmiler nadir görülürken ileri evrede atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, gibi supraventriküler aritmilerin gözlenmesi prognozun kötüleştiğinin göstergesidir (79).

2.1.7.2. Telekardiyogram

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda altta yatan nedenlere bağlı olarak sağ atriyum ve sağ ventrikülde dilatasyon, PVOH gelişen olgularda santral pulmoner arterde dilatasyon periferik kan damarlarında budanmış ağaç manzarası görülen radyolojik bulgulardır. Bunun yanı sıra telekardiyogram PHT'ye neden olan akciğer hastalıklarının saptanmasını kolaylaştırır. Ancak telekardiyogram bulguları hastalığın derecesini yansıtmaz (76).

2.1.7.3. Transtorasik Ekokardiyogram (TTE)

PHT tanı ve takibinde daha yaygın kullanılabilen ve tekrarlanabilen yöntemlerin başında gelen TTE, noninvaziv ve nispeten ucuz bir tetkiktir. Ekokardiyogram sağ kalp yapılarının hemodinamisi hakkında bilgi vererek pulmoner hipertansiyondan şüphelenilen hastaları tarama, tanı konulan hastaları takip, tedavi ve prognozun belirlenmesinde kullanılır (80). Ayrıca TTE ile PHT etiyojisinde rol oynayan nedenler saptanabilir. Sağ atrium ve sağ ventrikül boyutu pulmoner arterlerde genişleme, görülür ve konjenital kalp hastalıkları, sağ ventrikül fonksiyonları perikardiyal efüzyon kapak morfolojileri, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonu hakkında bilgi verir. PHT'li

hastalarda görülen interventriküler septum distorsiyonu, sağ atriyal genişleme triküspit anülüsün sistolde apikale yer değiştirmesi “TAPSE” (*tricuspid annular plane systolic excursion*), sağ ventrikül hipertrofisi ve trabekülasyonu, sağ ventrikül dilatasyonu TTE ile tespit etmek mümkündür (81).

2.1.7.4. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (HRCT)

PHT'nin en önemli belirtisi pulmoner arter çapında genişleme olması nedeniyle HRCT'de bu çap artışının tespiti PHT'nin ciddiyeti hakkında bize fikir verebilir. Pulmoner arter (PA) alanı, PA ile bronş çapı oranı, PA ile venin çap oranı ile ana PA'nın aort çapına oranının PHT ciddiyeti ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır (82). Ana PA çapının > 2.86 cm olması PAH tanısı için duyarlılık %69 özgünlük %100'dür (83). Ayrıca, HRCT akciğer parankimini ayrıntılı bir şekilde görüntüleyerek PHT gelişiminde rol alan interstisyel akciğer hastalığı ve amfizem gibi akciğer hastalıklarının tespit edilmesini sağlar. HRCT'de tespit edilen interlobüler septumlarda kalınlaşma, sentrilobüler buzlu cam görüntüsü, interstisyel ödem değişiklikleri pulmoner veno okluzif hastalığı akla getirir (84).

2.1.7.5. Kardiyak Manyetik Rezonans (Kardiyak MR)

Kardiyak MR sağ ventrikül yapısı ve fonksiyonu hakkında bilgi vererek pulmoner hipertansiyon tanısına yardımcı olur. Kardiyak MR'da gözlenen, RV diyastol sonu hacim artışı ve sol ventrikül diyastol sonu hacim azalması prognozun kötüleştiğini gösterir (85).

2.1.7.6. Kan Testleri ve İmmünoloji

PHT ön tanıli hastalarda biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, hemogram bakılmalıdır. Karaciğer yetmezlikli hastaların %2'sinde PAH gelişir. Ayrıca PAH'lı hastalara tiroid hastalığı sık eşlik etmektedir. Etiyolojide rol alan HIV, hepatit ve bağ dokusu hastalıkları tespiti için seroloji bakılmalıdır (86). PHT'li hastalarda sağ ventrikül yetersizliğini gösteren NT-proBNP plazma düzeyleri hem tanıda hem de takipte tedavi etkinliğini değerlendirmede rolü olan belirteçlerdir (16).

2.1.7.7. Kalp Kateterizasyonu (SKK) ve Vazoreaktivite Testi

PAH tansında altın standart kalp kateterizasyonudur. PHT tanısı, hemodinamik bozukluğun derecesini tespit etmek ve pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini test etmek için kalp kateterizasyonu yapılmalıdır. Kalp kateterizasyonu sağ-sol kalp

kateterizasyonu şeklinde yapılmalıdır. Kalp kateterizasyonu ile sistolik PAB, diyastolik PAB, ortalama PAB, sağ ventrikül basıncı, sağ atriyum basıncı, PKUB kardiyak debi (en az 3 kez ölçülmeli) ile süperior vena kava, sistemik arter ve PA kanlarındaki oksijen satürasyonu ölçülür (87).

Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda kalp kateterizasyonu bulguları; ortalama PAB >25 mmHg, PKUB <15 mmHg, PVR >3 Wood Unite/m², sağ atriyum basıncında yükselme, kardiyak atım hacminde azalma. kardiyak indekste azalmadır (87).

PHT'li hastalarda kalsiyum kanal blokörü (KKB) tedavisinden yarar görebilecek hasta grubunu tespit etmek için, konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH'lı hastalarda operabiliteyi değerlendirmek için kalp kateterizasyonu esnasında vazoreaktivite testi yapılmaktadır (88, 79). Bu test için akut vazodilatör etkili nitrik oksit, epoprostenol veya prostasiklin kullanılmaktadır (89).

Kalp debisinin değişmediği veya arttığı durumlarda ortalama PAB'da ≥ 10 mmHg azalma ile mutlak ortalama PAB ≤ 40 mmHg olması durumunda vazoreaktivite testi pozitif kabul edilir (89). Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH'lı hastalarda PVR 6-8 Wood Unite/m² arasında ise vazoreaktivite testi yapılmalıdır. Akut pulmoner vazoreaktivite testi sonrası kardiyak debide değişim olmadan ortalama pulmoner arter basıncında ve PVR'de % 20 den fazla düşüş ile birlikte PVR'nin 6 Wood Unite/m²'nin altına inmesi durumunda akut pulmoner vazoreaktivite testi pozitif olarak değerlendirilir (modifiye Barst kriteri).

2.1.8. Prognoz

PHT tanısı konulan hastalarda öncelikle hastanın klinik durumunun değerlendirilmesi gerekir. Hastanın klinik durumu ilk tedavinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve gerekli durumlarda tedavide bir üst basamağa geçilmesinde belirleyici bir rol üstlenir (16). PHT'de etiyolojik faktörler prognoz belirlenmesinde önemli rol oynar.

PHT hastalarında sağ kalım süresi en uzun ve prognozu en iyi olan grup konjenital kalp hastalığına bağlı PHT hastaları iken sağ kalım süresi en kısa ve prognozu en kötü olan grup ise bağ dokusu hastalığına (BDH) bağlı PAH ve primer PHT'dir (90, 91). PHT prognozunda rol alan bir diğer etken yaş olmakla birlikte <14 ve >65 yaş kötü prognozu göstermektedir (92).

Altıncı Dünya PH Sempozyumu'nda PHT düşük orta yüksek risk kriterleri şeklinde gruplandırılmıştır. Bu kriterler mikst venöz oksijen satürasyonu, NT-proBNP,

Dünya Sağlık Örgütü-Fonksiyonel Sınıflaması, altı dakika yürüme mesafesi, kardiyak indeks olarak belirlenmiştir. Bu kriterler baz alınarak orta ve yüksek risk grupları tanımlanmıştır (93). Düşük risk grubu; ≥ 3 düşük risk kriteri ve yüksek risk kriteri yokluğu orta risk grubu; düşük veya yüksek riske ilişkin tanımların yerine getirilememesi yüksek risk grubu; kardiyak indeks veya SvO₂ içeren ≥ 2 yüksek risk kriteri olarak tanımlanmıştır.

Beyin natriüretik peptid miyokard duvar stresine cevap olarak salgılanan vazodilatasyon ve natriürece sebep olan protein yapıda bir moleküldür. BNP sentezinin son basamağındaki öncül molekül olan yüksek molekül ağırlıklı proBNP'nin aktif olmayan N-terminal segmenti NT-proBNP'dir. NT-proBNP yarılanma ömrü uzun olması ve kan dolaşımındaki değerinin daha stabil olması nedeniyle proBNP'den daha üstündür BNP/NT-proBNP kan seviyeleri sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunu yansıtmaktadır. PHT en önemli ölüm sebebi sağ ventrikül yetersizliği olması nedeniyle BNP/NT- proBNP PHT'de prognostik faktör olarak kullanılmaktadır (67).

Tablo 3. PAH risk değerlendirmesi (93).

Prognoz kriterleri	Düşük risk değişkenleri	Orta risk değişkenleri	Yüksek risk değişkenleri
A DSÖ-FS	I,II	III	IV
B 6DYM	> 440 m	165-440 m	< 165 m
C Natriüretik peptid	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/ml	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/ml	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/ml
Sağ atriyal basınç (SAB)	SAB < 8 mmHg	SAB 8-14 mmHg	SAB > 14 mmHg
D Kardiyak İndeks (KI)	KI $\geq 2,5$ L/dk/m ²	KI 2-2,4 L/dk/m ²	KI < 2 L/dk/m ²
SvO ₂	SvO ₂ > %65	SvO ₂ %60-65	SvO ₂ < %60

Kısaltmalar: SvO₂: Mikst venöz oksijen saturasyonu, BNP: B-tipi Natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal proBNP, DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü-Fonksiyonel Sınıf, 6DYM: Altı Dakika Yürüme Mesafesi

2.1.8.1. Biyobelirteçler

Soluble ST2

İnterlökin 33 (İL-33) reseptörü olan soluble ST2 (sST2) ingilizceden *stimulation gene 2* (gen 2'in uyarımı) baş harflerinden oluşmaktadır. İmmün ve inflamatuvar

cevabın düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan sST2 IL-1 reseptör ailesinin bir üyesidir (94).

sST2'nin iki izoformu vardır: ST2-L (membrana bağlı bir reseptör) ve sST2 (kan akımında bulunabilen çözülmüş form) dir. Miyokard yüklenmesi miyokard infarktüsü, akut kalp yetersizliği sol ventrikül volüm ve tansiyon yüklenmesi gibi durumlarda IL-33 arttığı ve ST2L'ye bağlanarak anjiyotensin 2 ve fenilefrini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Ayrıca genetik olarak modifiye ST2'si olan farelerin daha fazla kardiyak fibrozisi olduğu görülmüş ve bu sonuç ST2 IL-33 sisteminin kardiyoprotektif rolünü desteklemiştir (95, 96, 97).

sST2 seviyeleri yükseldiğinde IL-33'ü bağlayarak IL-33'ün ST2L reseptörü üzerindeki faydalı etkisini ortadan kaldırır. Buna bağlı olarak kardiyak fibrozis oluşur. Bu özelliğinden dolayı yüksek sST2 düzeyi kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde kötü prognozun bir belirteçidir (98).

sST2'nin kalp yetmezlikli hastalarda oluşabilecek olumsuz sonuçları veya ölümü öngörebilen bir biyobelirteç olduğu tespit edilmiştir (94).

sST2, IL-33 için bir tuzak reseptör gibi davranarak ve ST2L/IL-33 bağlanmasına engel olur. ST2L/IL-33 birlikteliği kardiyak stres ve iskemik hasara uğrayan hücrelerde antifibrinolitik antihipertrofik ve antiapoptotik etki oluşumunu sağlar. sST2 ise ST2L/IL33 birlikteliğini önleyerek bu protektif etkiyi yok eder (99, 100).

ST2'nin ana kaynağı hasar oluşmuş kardiyak fibroblastlar ve kardiyomiyositler olsa da miyokard dışı hücrelerden de salınabilir. Bunlara örnek olarak çeşitli immün sistem hücreleri ve vasküler endotel hücreleri verilebilir. IL-33/ST2L kompleksinin pulmoner fibrozis astım, inflamatuvar bağırsak hastalıkları kolajen doku hastalıkları gibi T helper 2 yanıtı ile ilişkili hastalıklarda rol aldığı tespit edilmiştir (101, 102). Plazma normal ST2 değeri 18 ng/mL iken 35ng/mL'den yüksek değerler herhangi bir hastalığın kötü prognozunun belirteçidir. Plazma ST2 düzeyi böbrek fonksiyon bozukluğu, yaş ve vücut kitle indeksi gibi faktörler ile değişmez (103, 98, 104).

Natriüretik Peptitler

Natriüretik peptidler, sıvı elektrolit dengesini, kan basıncını ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon grubudur. Atriyal/A tipi natriüretik peptit (ANP), beyin/B tipi natriüretik peptit (BNP), C tipi natriüretik peptit (CNP), D tipi natriüretik peptit (DNP) ve ürodilantin şeklinde adlandırılmış beş üyeden oluşur (105).

Otuz iki amino asitten oluşan bir polipeptit olan BNP'yi kodlayan gen birinci kromozomun kısa kolundadır. BNP'yi kodlayan gen hemen hemen tüm dokularda bulunsa da en fazla kalp dokusunda bulunmaktadır (106).

Asıl salgılanma yeri ventrikül miyokard dokusu olan BNP'nin kardiyak fibroblastlardan da salındığı tespit edilmiştir. BNP ventrikül duvar gerilimine sekonder salgılanmaktadır. Volüm yüklenmesi ve kalpte duvar gerilimi artışı ile salınımı artmaktadır (107, 108, 109).

Natriüretik peptitler etkilerini hedef organlardaki natriüretik peptit reseptör-A (NPR-A) ve natriüretik peptit reseptör-B (NPR-B), natriüretik peptit reseptör-C (NPR-C) isimli reseptörler üzerinden gösterirler. Bu reseptörler insan vücudunda böbrek, kalp, düz kas, böbrek üstü bezi ve santral sinir sisteminde bulunmaktadır. Transmembranöz protein yapısında olan A ve B tipi reseptörler guanilat siklaz aktivasyonu ile hücrede cGMP seviyesini arttırlar. ANP ve BNP NPR-A'ya CNP ise NPR-B reseptörü aracılığı ile etkisini gösterir (106). NPR-C ise natriüretik peptitlerin fizyolojik lizozomal degradasyon yoluyla yıkımında rol oynar. Natriüretik peptitlerin konsantrasyonunda büyük çaplı artışların oluşumunu önler (106, 110, 111, 112, 113, 114). Natriüretik peptitler vasküler düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyon yaparlar. Bunun sonucunda kan basıncı ve ventriküler ön yük azalır. Ayrıca kardiyak ve vasküler hücrelerde antiproliferatif ve antifibrinolitik etkieri de mevcuttur. Glomerüllerde afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstriksiyonu oluşturarak GFR'yi yükseltirler. Aynı zamanda renin, anjiyotensin II ve aldosteron düzeylerini baskılayarak su ve sodyum emilimini önlerler. Sempatik sistemi inhibe ederek kardiyak dolum basıncını azaltırlar (115).

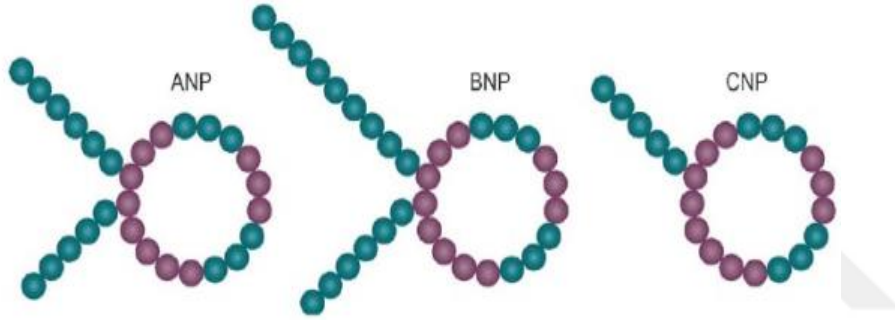
BNP; idiyopatik PAH, akut pulmoner emboli ile ilişkili PAH, bağ dokusu hastalığına bağlı PAH, konjenital sistemik-pulmoner şantlara bağlı PAH ve Gaucher hastalığı tedavisine bağlı PAH gibi pulmoner hipertansiyon tiplerinde artar (116).

Kan BNP seviyesinin hemodinamik parametreler egzersiz kapasitesi ve DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) fonksiyonel sınıflaması ile korele olduğu tespit edilmiştir (116).

60 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada bazal BNP düzeyi bakılarak 3 ay sonra tekrar BNP değeri ölçülmüş. Bu çalışmanın sonucunda bazal BNP'nin mortalite açısından bağımsız bir belirteç olduğu ve bazal BNP'nin prognostik değerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (117). Son dönemlerde BNP'nin N-terminal parçası olan NT-proBNP alternatif bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (116). Kaplan-Meier analizinde NT-proBNP seviyesi yüksek vakaların sağ kalımlarının, düşük düzeydekilere

göre daha kısa olduğunu tespit etmiştir (118). Ek olarak NT-proBNP vakaları ciddiyetine göre gruplandırmak için de kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada fonksiyonel sınıflamaya göre ayrılan hastalarda bütün gruplar arasında NT-proBNP seviyeleri farklı tespit edilmiştir. Bu sonuç NT-proBNP seviyelerinin vakaları hastalığın ciddiyetine göre gruplandırmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir (119).

Yapılan bir çalışmada vazodilatör tedavi alan PHT vakalarında BNP seviyelerinin pulmoner hemodinamiklerin ve egzersiz kapasitesinin gelişimine paralel seyrettiği gösterilmiş. Bu çalışma BNP'nin tedaviye cevabı izlemde kullanılabilirliğini ispatlamıştır. Ancak BNP düzeyleri ventrikül duvarında yüksek strese bağlı salındığı için PHT'nin ilerleyen dönemlerinde artmaktadır. Bu nedenle BNP düzeylerinin normal olması hastada PHT'yi ekarte ettirmez (116).



Şekil 8. Natriüretik peptitlerin molekül yapısı (105)

Troponin T

Troponinler miyokardın ince aktin filamentlerinin düzenleyici proteinleridir. Kardiyak miyosit membran hasarı troponinlerin açığa çıkmasına sebep olur. Troponinlerin serum düzeyleri çeşitli testlerle periferik kanda ölçülebilir. Yapılan çalışmalarda, troponin T yüksekliği kötü prognozlu PHT ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada şiddetli PHT'li hastalarda troponin T yüksekse kalp hızı daha fazla, oksijen saturasyonu daha düşük, NT-proBNP değeri daha yüksek, altı dakika yürüme mesafesi daha kısa saptanmıştır. Ek olarak troponin I yüksek tespit edilen PHT'li hastaların 6, 12 ve 24 aylık mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada PHT'li hastalarda tedavi ile troponin saptanamaz düzeylere düşmüş, fakat hastalık ilerledikçe troponin tekrar artmıştır. Sonuç olarak serum troponin T ve I seviyeleri, PHT prognoz

takibinde kullanılabilir. Ancak sol kalp hastalığı ve böbrek fonksiyon bozukluğu PHT'li hastalarda troponin T seviyelerinin yorumlanmasında karışıklığa yol açabilir (120).

Endotelin- 1

PHT'li hastalarda kan endotelin düzeyleri artmıştır. IPAH'lı 21 vaka ile yapılan bir çalışmada endotelin düzeylerinin sağ atriyum basıncı ve pulmoner arter oksijen saturasyonu ile korele olduğu tespit edilmiştir (116).

Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)

Yapılan çalışmalarda IPAH'lı hastaların kan ADMA seviyesi sağlıklı kontrol grubundan yüksek tespit edilmiştir (121). Ayrıca Kaplan Meier analizinde ortanca değer üstündeki ADMA düzeylerine sahip PHT'li hastaların sağ kalım sürelerinin ortanca değer altındaki hastalardan daha kısa olduğu tespit edilmiştir (116).

Normal pulmoner basınca sahip ancak KKH olan hastaların PHT olması durumunda plazma ADMA seviyeleri normalden yüksektir (122).

Tablo 4. DSÖ PHT fonksiyonel sınıflandırması (123)

Sınıf I	PHT'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	PHT'si olan ve buna bağlı hafif fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar: Hasta dinlenme sırasında rahattır. Olağan fiziksel aktiviteler beklenenin üzerindedir. Dispne, halsizlik, göğüs ağrısı veya bayılma hissine neden olur.
Sınıf III	PHT'si olan ve buna bağlı belirgin fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar: Hasta dinlenme sırasında rahattır. Olağan düzeyin altında fiziksel aktivite beklenenin üzerindedir. Dispne, halsizlik, göğüs ağrısı veya bayılma hissine neden olur.
Sınıf IV	PHT'si olan ve semptomlar gelişmeden hiçbir fiziksel aktivitede bulunamayan hastalar: Bu hastalarda sağ kalp yetersizliği bulguları vardır. Dispne veya halsizlik dinlenme sırasında bile gözlemlenebilir. Her türlü fiziksel aktivitede semptomlar artar.

2.1.8.2. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET)

KPET istirahat ve egzersiz esnasında aerobik kapasitesini ve ventilatuvar verimsizliliği ölçerek, PHT prognozu ile ilgili bilgi verir. PHT'li vakalarda hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak egzersizdeki maksimal oksijen kullanımında azalma olur (124).

2.1.8.3. Fonksiyonel Sınıf (FS)

Sağ kalım açısından en güçlü tahmini gösterge Tablo 4'te de açıklandığı gibi Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan fonksiyonel sınıflamadır (1).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmaya göre FS II grubundaki hastalarda sağ kalım %80 iken FS III'te % 72 ve FS IV'te % 53 olarak tespit edilmiştir (125).

2.1.8.4. Hemodinami

Pulmoner arter oksijen saturasyonu, kardiyak output, PVR, vazoreaktivite yanıtı ve sağ atriyal basınç (SAB) gibi kardiyopulmoner hemodinamiyi simgeleyen belirteçler aynı zamanda hastalığın prognozu hakkında da bilgi verir. PAB hastalığın şiddeti arttığı durumlarda sağ ventrikül yetersizliğine bağlı düşme eğilimi gösterdiği için hastalığın son evrelerinde güvenilir bir prognostik belirteç değildir (16). Yapılan araştırmalarda sistemik arter basıncı (SAB) ve ortalama PAB'ın artması ve kardiyak indeksin (KI) düşmesinin mortalite için önemli bir belirteç olduğu tespit edilmiştir (126, 127).

2.1.9. Tedavi

Yıllar içerisinde birçok tedavi yöntemi bulunmuş olsa da PHT günümüzde tam kür sağlanamayan hastalıklardandır. İlaçların yüksek maliyete sahip olması ve girişimsel tedavilerin yan etkilerinden dolayı hastaların üst düzey merkezlerde tedavi edilmesi önerilmektedir. PHT tedavisi genel önlemler, özgül ilaç tedavisi, destek tedavisi, kombinasyon tedavisi ve diğer tedaviler şeklinde incelenebilir (128).

2.1.9.1. Genel Önlemler

PHT'li hastalara mutlaka influenza ve pnömokoksik pnömoni aşılı önerilmelidir. Ayrıca DSÖ-FS 1 hastalarına egzersiz ve rehabilitasyon önerilmelidir. Hastalara gebelikten kaçınmaları önerilmelidir (16).

2.1.9.2. Destek Tedavisi

Sınıf III ve IV olan hastalara uçak seyahatlerinde oksijen desteği verilmelidir. PHT'ye sekonder kalp yetmezliği gelişen hastalarda diüretik ve aldosteron antagonistleri verilebilir (129).

2.1.9.3. Özgül İlaç Tedavisi

Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB):

Pulmoner arter düz kas hücresinde kalsiyum artışını önleyerek etki eder. Vazoreaktivite testi pozitif olan idiyopatik pulmoner hipertansiyonlu hastalara kalsiyum kanal blokerleri başlanması önerilmektedir. KKB'ye yanıt çocuklarda erişkinlere göre daha fazla olup bu yanıt zamanla negatifleşebilmektedir. Özellikle KKH ve bağ dokusu hastalığına sekonder gelişen PHT'li hastalarda KKB tedavisinin yararı kanıtlanmamıştır (16). Ayrıca KKB'leri infantlarda negatif inotropik etki oluşturabileceği için bir yaş altı hastalarda kullanımı önerilmemektedir (130).

Prostanoidler:

PHT'de prostasiklinler pulmoner arteriyel yatakta prostaglandin I reseptörleri üzerinden etki ederek vazodilatasyonu sağlarlar. İloprost, beraprost, treprostinil, epoprostenol, ve seleksipag tedavide kullanılan başlıca prostasiklin analoglarıdır (131).

Beraprost oral yoldan aktif olan ve kimyasal açıdan stabil ilk prostasiklin analogudur. Avrupa'da yapılan araştırmalarda egzersiz kapasitesinde kısa süreli (3-6 ay) düzelme gözlenirken, hemodinamik açıdan faydası olmadığı tespit edilmiştir (131).

Epoprostenol IPAH ve skleroderma ile ilişkili PHT hastaları ile yapılan 3 randomize kontrollü çalışmada semptomlarda gerileme, egzersiz kapasitesinde artış tespit edilmiştir (132).

İloprost inhaler, intravenöz ve oral formları bulunmaktadır. Yapılan iki randomize kontrollü çalışmada PVR'de düşme, egzersiz kapasitesinde artış, semptomlarda azalma, tespit edilmiştir (133, 134).

Treprostinil epoprostenolün bir trisiklik benzidin analogudur. Treprostinil hem intravenöz yoldan, hem de subkütan yoldan uygulanabilir. Treprostinil üzerine yapılan büyük randomize kontrollü bir çalışmada; egzersiz kapasitesi, hemodinamik durumda düzelme ve semptomlarda azalma sağlandığı tespit edilmiştir.

Treprostinil diolamine (Orenitram®) yeni bir oral prostasiklin analogudur. İlacın yarı ömrü yaklaşık 4.5 saattir. Bu nedenle doz ayarlaması günde iki kez olacak şekilde hesaplanır.

Endotelin Reseptör Antagonistleri

Endotelin sisteminin PHT'li hastalarda aktive olduğu tespit edilmiştir. Endotelin-A ve endotelin-B olmak üzere iki ayrı reseptörü olan Endotelin-1 pulmoner vasküler

düz kas hücrelerinde bu reseptörlere bağlanarak vazokonstriksiyona neden olur. PHT hastalarında kullanılan başlıca endotelin reseptör antagonistleri bosentan, ambrisentan, macitentandır (135).

Ambrisentan endotelin-A reseptör antagonistidir. Ambrisentan üzerine yapılan (ARIES 1 ve 2) iki randomize kontrollü çalışma ve bir pilot çalışmada IPAH, bağ dokusu hastalığı ve HIV enfeksiyonu ile ilişkili PAH hastalarında klinik tablonun kötüleşmesine kadar geçen süreyi uzattığı tespit edilmiştir (136).

Sitaksentan oral yol ile kullanılır. Seçici bir endotelin-A reseptör antagonistidir. IPAH ve BDH ve KKH ile bağlantılı PAH hastaları ile sitaksentan üzerine yapılan iki iki randomize kontrollü çalışmada (STRIDE 1 ve 2) egzersiz kapasitesinde artış ve hemodinamik iyileşmeler tespit edilmesine rağmen karaciğer toksisitesi görülmesi nedeniyle 2010 yılında piyasadan çekilmiştir (137).

Bosentan oral yol ile kullanılan bir endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonistidir ve bu sınıfta üretilen ilk ilaçtır. İdiyopatik, BDH ve Eisenmenger sendromu ile bağlantılı PAH hastaları ile bosentan üzerine yapılan beş randomize kontrollü çalışmada klinik tablonun kötüleşmesini geciktirdiği tespit edilmiştir (138, 139, 140, 141, 142). Karaciğer toksisitesi olasılığı %10 olması nedeniyle bosentan kullanan hastalarda ayda bir kez karaciğer fonksiyon testi bakılmalıdır.

Macitentan yeni bir endotelin reseptör antagonistidir. Bosentan gibi, ET-1'in iki ana reseptöründeki etkilerini bloke eder. Bununla birlikte, macitentan, bosentandan daha az hepatotoksisite sergilemektedir. Oral uygulanan macitentanın yarı ömrü 15 saattir (143, 144).

NO Yolağı Üzerinden Etkili İlaçlar

Nitrik oksit çözünür guanilat siklaz'ı uyarır. Çözünür guanilat siklaz cGMP oluşumunu sağlar. cGMP artışı vazodilatasyon yaparak etki eder. Fosfodiesteraz tip-5 (PDE5) cGMP'yi yıkarak GMP'ye dönüştürür. Tedavide kullanılan başlıca fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri sildenafil, tadalafil, vardenafildir. Bunlar PDE5'i inhibe ederek cGMP artışını ve sonuç olarak da vazodilatasyonu sağlarlar (145).

Riociguat PAH için ilk FDA onaylı çözünür guanilat siklaz (sGC) uyarıcısıdır. sGC'nin endojen NO'ya duyarlılığını artırır. Ek olarak riociguat, NO'dan bağımsız olarak indirgenmiş sGC'nin aktivitesini artırır. sGC'yi uyarıp cGMP oluşumuna yol açan ve sonuç olarak vazodilatasyona neden olan yeni bir ilaçtır. 443 PHT hastası ile yapılmış randomize kontrollü çalışmada oral riociguat ile tedavi edilen grupta egzersiz

kapasitesi üzerine olumlu sonuçlar elde edilmiştir (146).

Sildenafil oral yol ile kullanılan seçici fosfodiesteraz tip-5 inhibitörüdür. Sildenafil üzerine yapılan beş randomize kontrollü çalışmada PAH hastalarında egzersiz kapasitesini arttırdığı tespit edilmiştir (147, 148, 149, 136).

Tadalafil selektif fosfodiesteraz tip-5 inhibitörüdür. 406 PHT hastası ile tadalafil üzerine yapılan randomize kontrollü çalışmada (PHIRST), egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinamik veriler üzerinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir (16).

Vardenafil fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü olan vardenafil üzerine 66 PHT hastası ile yapılan randomize kontrollü çalışmada (EVALUATION), egzersiz kapasitesi ve hemodinamik veriler üzerinde olumlu sonuçlar tespit edilmiştir (150).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Protokolü

Çalışmamız, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında prospektif kesitsel bir araştırma olarak 2018–2019 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı polikliniğinden pulmoner hipertansiyon tanısıyla takipli 3-18 yaş aralığındaki çocuk ve adölesan olgular çalışmamızın hasta grubunu oluşturdu. Muayene esnasında enfeksiyon bulgusu olan ve kalp dışı kronik hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubuna aynı yaş grubunda pediyatrik kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı yakınması veya masum üfürüm nedeniyle başvuran, herhangi bir sistemik hastalığı ve enfeksiyonu olmayan, fizik muayene, elektrokardiyogram, telekardiyogram ve ekokardiyogram bulguları normal olarak değerlendirilen çocuklar dâhil edildi.

Çalışmaya alınan olguların detaylı anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Tüm olguların yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut yüzey alanı (VYA), tanıları, tanı tarihleri, aldıkları tedaviler ve tedavi süreleri kaydedildi. PHT'li olgular DSÖ Fonksiyonel Sınıflaması kriterlerine göre değerlendirildi. Bu kriterlere göre hastaların 20'si Sınıf II ve 3'ü Sınıf I, olarak sınıflandırıldı.

3.2. Kullanılan Yöntemler

Olguların antropometrik ölçümleri (boy, kilo, vücut kitle indeksi, VYA) Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocukları için geliştirdiği büyüme eğrilerine göre değerlendirildi. (Neyzi O.,2008). Vücut yüzey alanı Mosteller formülü ile hesaplandı.

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

Hasta ve kontrol grubu olgularından rutin pediyatrik kardiyoloji poliklinik kontrolleri esnasında sST2 ve NT-proBNP düzeyleri için 3 mililitre kan örneği alındı. Kan numuneleri 30 dakika içerisinde, 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi.

Kan numuneleri çalışma gününe kadar eksi 80°C'de bekletildi. Çalışma gününde sST2 düzeyleri *Biotec synergy H1* model biyokimya otoanalizöründe; NT-proBNP, *Siemens immulate-2000* model cihazda kemilüminesans yöntemle; Soluble-ST2 düzeyleri "*Human sICAM-1 Elisa Kit RayBiotech Inc. USA*" kiti kullanılarak ELISA ("*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*") yöntemi ile orjinal kitler kullanılarak hesaplandı Sonuçlar pg/mL olarak verildi.

EKG'ler *V4R-Cardioline Digital* marka cihazı ile standart 12 derivasyon olarak çekildi. EKG'ler pediyatrik kardiyoloji uzmanı tarafından sağ ventrikül hipertrofisi bulguları (V1'de dominant R dalgası, V5 veya V6'da dominant S dalgası, sağ aks sapması), sağ atriyum dilatasyon bulgusu (P pulmonale), aritmiler açısından incelendi.

Çekilen telekardiyogramlar sağ atriyum ve sağ ventrikülde dilatasyon, santral pulmoner arterde dilatasyon periferik kan damarlarında budanmış ağaç manzarası, kalp-göğüs oranında artış gibi bulgular açısından çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Ekokardiyografi, "*General Electric Medical Systems*" firmasının (Amerika Birleşik Devletleri) Vivid 7 Pro marka ekokardiyografi cihazı ile 3, 5, 7 MHz'lik probalar ile çekildi. Ölçümlerde, parasternal uzun eksen, kısa eksen, suprasternal apikal dört boşluk, beş boşluk ve subkostal pozisyonlarda görüntüler alınarak M-mod, 2-boyutlu ve doppler ekokardiyografik incelemeler ile hemodinami değerlendirildi. Tüm ölçümlerde *American Society of Echocardiography* önerileri ve Silverman çalışması referans alındı (151).

Pulmoner Hipertansiyon tanısı ile izleme alınan olgulara kalp kateterizasyonu yapıldı. Kateter anjiyografi işleminde, lidokain ile lokal anestezi, midazolam (intravenöz olarak 0.1 mg/kg) ile premedikasyon yapılarak femoral ven ve arterlere perkutan teknikle girilip, uygun çap ve uzunlukta kateterler kullanılarak kalp boşlukları ve damarlardan basınç kayıtları ve kanlar alındı. Bu işlemler sonucunda bazal hemodinamik ölçümler yapılarak sağ atriyum basıncı, diyastolik, sistolik ve ortalama pulmoner arter basınçları, sistemik arter basınçları, pulmoner akım, sistemik akım, akımlar oranı, pulmoner rezistans, sistemik rezistans ve rezistanslar oranı hesaplandı (152). Gereken hastalara inhaler iloprost ile akut pulmoner vazoreaktivite testi yapılarak hemodinamik ölçümler tekrarlandı. Kateter anjiyografi esnasında pulmoner vasküler reaktivite testi pozitif ve negatif olanlar şeklinde iki alt grupta değerlendirildi. Pulmoner vasküler reaktivite testinde kardiyak debide düşme olmadan ortalama PAB, PVR ve Rp/Rs değerlerinde % 20'den fazla düşme pozitiflik kriteri olarak kabul edildi. Hasta grubuna kateter anjiyografi ile eş zamanlı TTE yapılmıştır.

Pulmoner ve sistemik damar dirençleri aşağıdaki formüllere göre hesaplandı (153).

$$PVR = \frac{\text{Ortalama PAB} - \text{Sol Atriyum Basıncı}}{Qp (\text{Pulmoner Akım})}$$

$$SVR = \frac{\text{Ortalama Aort Basıncı} - \text{Sağ atriyum basıncı}}{Qs (\text{Sistemik Akım})}$$

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin değerlendirilmesi SPSS for Windows version 17.0 yazılım programı ile yapıldı. Tüm verilere Shapiro-Wilk testi ve Histogram analizi yapılarak verilerin dağılımının normal dağılımlı olup olmadığı tespit edildi. Normal dağılımlı veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler ortanca (median) ve minimum, maksimum değer olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan veriler açısından gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Normal dağılımlı değişkenlerde gruplar arası karşılaştırma Bağımsız İki Örneklem T testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayısı ile belirlendi. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

3.4. Etik Kurulu İzni

Çalışma öncesinde Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 2019/01 protokol numarası ile onay alındı. Çalışmaya alınan tüm hastaların ve sağlıklı çocukların aileleri çalışma ile ilgili bilgilendirilerek onam formu imzalatıldı. Yapılan power analizinde $\alpha=0.05$ $1-\beta(\text{güç})=0.80$ alındığında Pulmoner hipertansiyonlu çocuklarda NT-proBNP sST2 ilişkisinin pozitif olması için en az 23 hasta ve kontrol grubu alınması gerektiği hesaplandı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim dalında takip edilmekte olan ve pulmoner arteriyel hipertansiyon nedeniyle tedavi alan 23 hasta ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı çocuk alındı. Pulmoner arteriyel hipertansiyon grubunda yer alan hastaların ortalama yaşı 13.9 olup 5.5 ile 18 yıl arası arasında değişmekteydi. Hasta grubunda yer alan çocukların 12'si kız (% 52.1) , 11'i erkek (% 47.9) idi. Kontrol grubunda yer alan çocukların ortalama yaşı 9.6 yıl olup 3-17 yıl arasında değişmekteydi. Kontrol grubunda yer alan çocukların 14'ü kız (% 46.6), 16'sı erkek (% 53.4) idi (Tablo 6). Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5-6).

Tablo 5. Grupların cinsiyete göre sınıflandırılması

		Cinsiyet		
		Kız	Erkek	Toplam
Hasta Grubu	Sayı	12 (%52.1)	11 (%47.9)	23 (%100)
Kontrol Grubu	Sayı	14 (%46.6)	16 (%53.4)	30 (%100)

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n:23)	Kontrol (n:30)	
Yaş (Yıl)	16.0 (5.5-19)	9.5 (3-17)	0.001
Boy Uzunluğu (cm)	142.92± 23.72	133.05 ± 23.52	0.26
KILO (KG)	37.8 (11.4-78)	29 (14-62)	0.1
VYA(kg/m ²)	1.24 (1-2)	1.03 (1-2)	0.08
Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	77.91 ± 23.72	133.05 ± 23.52	0.14
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	64.08 ± 7.83	66.70 ± 8.59	0.95
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	102 (90-137)	111 (87-135)	0.14

Değerler ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi

4.1. Hasta Grubunun Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hasta grubuna toplam 23 hasta dâhil edildi. Hasta grubunun 3'ü (%13) Primer PHT, 5'i (%21.7) opere VSD post rezidüel PHT, 2'si (%8.6) opere PDA post rezidüel PHT, 5'i (%21.7) komplet AVSD ile ilişkili PHT, 2'si (%8.6) tek

ventrikül ile ilişkili PHT 1'i (%4.3) opere ASD post rezidüel PHT, 1'i (%4.3) opere paraşüt mitral kapak sol taraf ile ilişkili PHT tanısıyla takipliydi. Hastaların 7'sinde (%30.4) Eisenmenger Sendromu (5'i AVSD 1'i tek ventrikül 1'i inlet sol ventrikül) mevcuttu. Eisenmenger sendromu ile takipli 2 hastada Down sendromu mevcuttu.

PHT ile takipli 23 hastanın 14'ü Bosentan, 1'i Bosentan+Tadalafil+İloprost 1'i Bosentan+Tadalafil 1'i Bosentan+İloprost kullanmaktaydı (Tablo 7).



Tablo 7. Hastaların Klinik Özellikleri

Hasta No	Yaş (Yıl)	Cins	Kilo (kg)	Boy (cm)	VYA	Satürasyon	Tanı	Fonk. Sınıf	Telekardiyogram	EKG	Tedavi	Tedavi Süresi (Yıl)
1	7,5	K	16	110	0,69	97	OPERE PDA	1	KARDİYOMEGALİ	NORMAL	KAPTOPRİL+ FURASEMİD	6
2	12	K	34	125	1,08	76	KOMPLET AVSD + EİSENMENDER	2	PULMONER VASKÜLARİTRDE BELİRGİNLEŞME	SAĞ AKS	BOSENTAN	2
3	17	K	67	159	1,72	97	AVSD+SEKUNDUM ASD+ EİSENMENDER	2	PULMONER VASKÜLARİTRDE BELİRGİNLEŞME	SAĞ AKS	BOSENTAN	3
4	13	K	38	147	1,24	96	KOMPLET AVSD	1	SAĞ ATRİYUMDA GENİŞLEME	P PULMONALE	-	-
5	5,4	K	11,4	90	0,53	97	OPERE PARAŞÜT MİTRAL KAPAK + MİTRAL DARLIK	2	KARDİYOMEGALİ	NORMAL	KAPTOPRİL+ FURASEMİD+ ALDAKTON	1
6	18	K	66	169	1,76	99	PRİMER PHT	1	NORMAL	NORMAL	BOSENTAN	4
7	18	E	57,8	147	1,24	90	KOMPLET AVSD +EİSENMENDER	2	PULMONER VASKÜLARİTRDE BELİRGİNLEŞME	SAĞ VENTRİKÜL HİPERTROFİ BULGULARI	BOSENTAN	1
8	10,5	K	36,6	132	1,15	93	PRİMER PHT	2	NORMAL	NORMAL	BOSENTAN	1
9	17	E	54,5	167,5	1,59	96	PRİMER PHT	1	PULMONER VASKÜLARİTRDE BELİRGİNLEŞME	NORMAL	BOSENTAN+ TADALAFİL	2

Hasta No	Yaş (Yıl)	Cins	Kilo (kg)	Boy (cm)	VYA	Satürasyon	Tanı	Fonk. Sınıf	Telekardiyografi	EKG	Tedavi	Tedavi Süresi (Yıl)
10	7	K	14,7	107	0,66	97	OPERE VSD	2	KARDİYOMEGALİ	NORMAL	BOSENTAN	1
11	16	E	60	169	1,67	97	OPERE VSD	2	NORMAL	NORMAL	BOSENTAN	6
12	18	E	54,5	149	1,5	79	KOMPLET AVSD+ EİSENMENGER	2	PULMONER VASKÜLARİTRDE BELİRGİNLEŞME	SAĞ VENTRİKÜL HİPERTROFİ BULGULARI	BOSENTAN	10
13	18	E	78	171	1,92	95	GENİŞ VSD+ SEKUNDUM ASD	2	NORMAL	NORMAL	İLOPROST+ KAPTOPRİL	5
14	18	E	78	178	1,96	97	OPERE VSD	2	NORMAL	NORMAL	TADALAFİL+ BOSENTAN	7
15	13	E	30	134	1,05	96	KOMPLET AVSD EİSENMENGER	2	KARDİYOMEGALİ	SAĞ VENTRİKÜL HİPERTROFİ BULGULARI	BOSENTAN	9
16	18	K	40	155	1,37	95	OPERE VSD	2	PULMONER VASKÜLARİTRDE BELİRGİNLEŞME	NORMAL	BOSENTAN+ TADALAFİL+ İLOPROST	7
17	7,5	E	18	118	0,76	80	TGA+DOUBLE İNLET SOL VENTRİKÜL + EİSENMENGER	2	KARDİYOMEGALİ	SAĞ AKS	BOSENTAN	4
18	9,5	E	23,5	122,5	0,89	80	PULMONER BANDİNG YAPILMIŞ TEK VENTRİKÜL + TGA SEKUNDUM, PRİMUM ASD	2	KARDİYOMEGALİ	SAĞ VENTRİKÜL HİPERTROFİ BULGULARI	SİLDENAFİL SPİRONOLAKTON + DİGOKSİN	9

Hasta No	Yaş (Yıl)	Cins	Kilo (kg)	Boy (cm)	VYA	Satürasyon	Tanı	Fonk. Sınıf	Telekardiyografi	EKG	Tedavi	Tedavi Süresi (Yıl)
19	13	K	30	137	1,06	97	PDA	2	PULMONER VASKÜLARİTRDE BELİRGİNLEŞME	NORMAL	BOSENTAN+ İLOPROST	1
20	18	K	52	165	1,54	96	SAĞ PULMONER ARTER AGENEZİ +SAĞ ARKUS AORTA	2	KARDİYOMEGALİ		BOSENTAN	1
21	12	K	33	140	1,13	83	ÇİFT ÇIKIŞLI SAĞ VENTRİKÜL	2	KARDİYOMEGALİ	SAĞ AKS	BOSENTAN	1
22	16	E	36	130	1,14	88	OPERE ASD TGA	2	KARDİYOMEGALİ	NORMAL	BOSENTAN	10
23	17	E	51	165	1,52	83	TEK VENTRİKÜL EİSENMENGER	2	PULMONER VASKÜLARİTEDE BELİRGİNLEŞME	SAĞ VENTRİKÜL HİPERTROFİ BULGULARI	BOSENTAN	2

4.1.1. Hasta Grubunun Hemodinamik Değerlendirme ve Kardiyak

Kateterizasyon Bulguları

Kardiyak kateterizasyon uygulanan 23 hastada; yapılan invaziv ölçümlere ait veriler Tablo 8’de verilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalarda PAB ortama basıncı ≥ 25 mmHg üzerinde idi. Hemodinamik değerlendirmede, ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB) 62.04 ± 19.7 mmHg (26-99) ve ortalama aort basıncı (DAO) 75.41 ± 12.83 (43-91) mmHg idi. Akımlar oranı (Qp/Qs) 1.09 ± 0.988 (0.2-3.9) idi. Pulmoner vasküler direnç (Rp) 13.04 ± 9.45 Uxm² (1.7-38.8), sistemik direnç (Rs) 21.80 ± 10.9 Uxm² (4.69-45.06), Rp / Rs 0.72 ± 0.84 (0.13-1.9) idi. 11 hastaya pulmoner vazoreaktivite testi yapıldı. Bu hastalar arasında vazoreaktivitenin 9’unda negatif olduğu, 1’inde kısmen geri dönüşlü pulmoner arter hipertansiyonu olduğu bulundu.

Tablo 8. Hasta grubunun kardiyak kateterizasyon ve hemodinamik değerlendirme bulguları

Hasta	QP/QS	RP/RS	OPAB	DAO	QP2/QS2	RP2/RS2	OPAB2	DAO2	VRT
1	3.93	-	45	61	-	-	-	-	YOK
2	0.22	3.8	89	103	-	-	-	-	YOK
3	0.9	1.02	99	95	1.7	5.1	88	94	-
4	3.2	0.19	50	54	-	-	-	-	YOK
5	-	0.25	60	-	-	-	-	-	YOK
6	1.14	0.42	47	71	0.9	0.3	37	79	+
7	2.8	0.27	59	70	3.1	0.27	-	-	YOK
8	1.04	0.35	45	103	0.52	0.68	45	105	-
9	0.88	1.08	81	79	0.9	0.1	89	75	-
10	1.3	0.6	59	70	-	-	-	-	YOK
11	1.1	0.26	39	88	-	-	-	-	YOK
12	1.5	0.5	80	91	-	-	-	-	YOK
13	2.9	0.2	73	94	-	-	-	-	YOK
14	1	0.7	73	88	1	0.75	66	78	-
15	1.6	0.13	56	67	-	-	-	-	YOK
16	1	0.7	43	53	1	0.53	42	67	-
17	0.4	1.1	78	78	0.4	1.1	78	95	-
18	1.05	0.17	26	76	-	-	-	-	YOK
19	0.6	1.9	71	58	0.51	2.1	71	63	-
20	1.1	0.6	78	98	1.3	0.6	74	91	-
21	1.05	0.89	57	59	1.05	0.4	59	64	-
22	2.8	0.15	39	82	-	-	-	-	YOK
23	0.89	1.01	87	-	-	-	-	-	-

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, ağırlık, boy uzunluğu, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama kan basınçları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

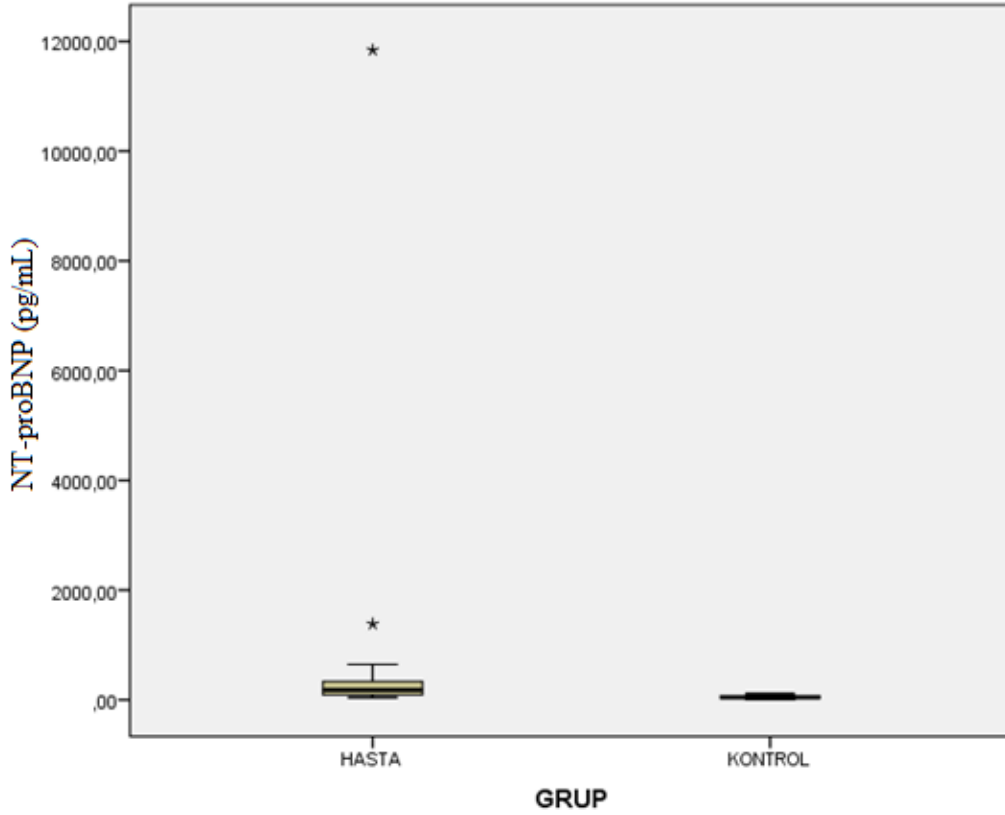
4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun NT-proBNP Düzeyleri

Hasta grubunda, kontrol grubuna göre NT-proBNP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0.01$). Hasta ve kontrol grubunun NT-proBNP düzeyleri Tablo 9 ve Şekil 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun NT-proBNP düzeyleri

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n:23)	Kontrol (n:30)	
NT-proBNP (pg/mL)	763.73±2432.67	51.71± 30.08	<0.01

Değerler \pm standart sapma olarak ifade edildi.



Şekil 9. PHT ve kontrol gruplarının NT-proBNP düzeyleri

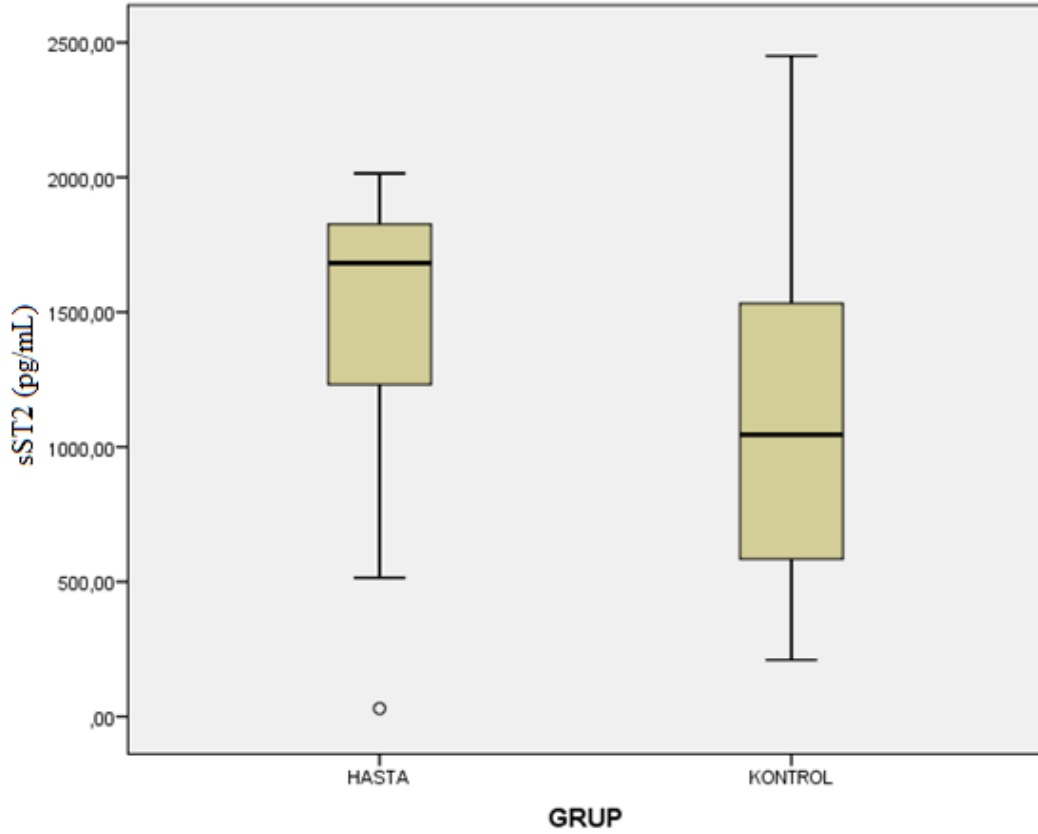
4.4. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun sST2 Düzeyleri

Hasta ve kontrol grubu sST2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta ve kontrol grubunun sST2 düzeyleri Tablo 10 ve Şekil 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun sST2 düzeyleri

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n:23)	Kontrol (n:30)	
sST2(pg/mL)	1469.26±510.9	1151.30±655.99	0.057

Değerler ± standart sapma olarak ifade edildi.



Şekil 10. PHT ve kontrol gruplarının sST2 düzeyleri

4.4.1. Ortalama Pulmoner Arter Basıncı (OPAB) ile sST2 ve NT-proBNP Arasındaki İlişki

Ortalama PAB ile NT-proBNP ve sST2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo11. Ortalama PAB ile sST2 ve NT-proBNP arasındaki ilişki

Değişkenler	Ortalama PAB	
	Pearson korelasyon katsayısı	P
sST2(pg/mL)	-0.43	0.4
NT-proBNP (pg/mL)	-0.26	0.22

4.4.2. Satürasyon ile sST2 ve NT-proBNP Arasındaki İlişki

Satürasyon ile NT-proBNP ve sST2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 12. Satürasyon ile sST2 ve NT-proBNP arasındaki ilişki

Değişkenler	Satürasyon	
	Pearson korelasyon katsayısı	P
sST2(pg/mL)	0.12	0.57
NT-proBNP (pg/mL)	-0.9	0.67

4.4.3. Pulmoner Vasküler Rezistans (Rp) / Sistemik Vasküler Rezistans (Rs) ile NT-proBNP ve sST2 Arasındaki İlişki

Rp/Rs ile NT-proBNP ve sST2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 13. Rp / Rs ile sST2 ve NT-proBNP arasındaki ilişki

Değişkenler	Rp/Rs	
	Pearson korelasyon katsayısı	P
sST2(pg/mL)	-0.22	0.3
NT-proBNP (pg/mL)	-0.15	0.5

5. TARTIŞMA

PAH, 25 mmHg'den daha yüksek ortalama pulmoner arter basıncı ve istirahatte 3 Woods Unite/m²'den daha büyük pulmoner vasküler direnç olarak tanımlanmaktadır (154). PHT, tüm yaş gruplarını etkileyen, birçok farklı nedenle meydana gelen ve hayatı tehdit eden ilerleyici bir hastalıktır. PAH patolojisi ilk olarak Edwards ve Rabinowich tarafından tanımlanmıştır. PAH, vasküler yapılarda intimal ve mediyal hipertrofi ve küçük pulmoner arterlerin yeniden şekillenmesi ile karakterize ciddi bir durumdur.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, artan kan akışına (hiperkinetik pulmoner arter hipertansiyonu) veya pulmoner venöz tıkanmaya bağlı gelişebilir. Yapılan araştırmalar PAH'ın en sık görülen nedenlerinin konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH, pediyatrik akciğer hastalığı ile ilişkili PAH, idiyopatik PAH ve postoperatif rezidüel PAH olduğunu göstermektedir (155, 156). KKH'ye bağlı PAH içinde ise en büyük grubu asiyantik KKH'ye bağlı PAH, ikinci grubu ise siyanotik KKH'ye bağlı PAH oluşturmaktadır (157). KKH'nin seyrini gözlemlemeye yönelik yapılan bir çalışmada VSD'li hastaların %15.4'ünde yıllar içerisinde PAH geliştiği ve PAH gelişmiş VSD'li hastalarda ise ölüm riskinin 10-12 kat arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca TGA, VSD ve trunkus arteriyozus gibi daha kompleks hastalıklar hayatın ilk 9 ayında opere edilmezlerse geri dönüşümsüz PAH oluştuğu görülmüştür (158).

PAH'da tanı yöntemleri ve tedavide büyük ilerlemeler olmasına rağmen, tanı konmamış veya geç tanı alan konjenital kalp hastalığı ve postoperatif PAH gelişmekte olan ülkelerde ciddi PAH veya Eisenmenger sendromunun önemli nedenlerindedir (155, 156). Bu çalışmada yer alan hastaların çoğunda geç tanı alan konjenital kalp hastalığı ile ilişkili Eisenmenger sendromu veya postoperatif rezidüel PAH vardı.

Son zamanlarda pulmoner vasküler endotel hücrelerinin PAH patogenezindeki rolü daha fazla önem kazanmıştır. Pulmoner vazokonstriksiyona, konjenital kalp hastalığında artmış kan akımı veya kan basıncına ikincil gelişen endotel disfonksiyonu aracılık eder. Hasarlı endotel hücrelerinden damar bütünlüğünü koruyucu nitrik oksit ve prostasiklin gibi endojen vazodilatör mediatörlerin salınımı azalırken, endotelin-1 (ET-1) ve serotonin gibi endojen vazokonstriktörlerin salınımı artmaktadır. Bunun sonucunda pulmoner damar yatağında vazokonstriksiyon oluşmakta ve pulmoner vasküler direnç artmaktadır (159).

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında ağırlık, vücut kitle indeksi ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). PHT'li hastalarda düşük sistemik kan basıncı beklenmektedir (160). Çalışmamızda sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Anlamlı fark bulunmaması ölçümün 24 saat monitörizasyon ile değil sadece 3 ayrı ölçüm ile yapılmış olmasına ve hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği öngörüldü. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik bulguları arasında yaş, cinsiyet, açısından da anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Tablo 12).

PHT'li hastalarda erken dönemde EKG'de normal sinus ritmi ya da altta yatan kardiyak patolojiye bağlı bulgular saptanırken ilerleyen evrelerde sağ ventrikül hipertrofisi sağ aks, ve sağ atriyal dilatasyon bulguları ve nadir olarak da ventriküler aritmiler görülebilmektedir (161). Çalışmamızda hastaların 11'inde (% 63.4), sağ aks ve sağ ventrikül hipertrofisi gözlenirken 5 olguda (%36.6) normal değerlendirildi.

PAH tanısında altın standart kalp kateterizasyonudur. Çalışmada yer alan hastaların kardiyak kateterizasyon ile elde edilen hemodinamik ölçümlerde; ortalama PAB $62,04\pm 19,70$ mmHg olarak tespit edildi. Pulmoner vasküler rezistans(PVR) $13,04\pm 9,45$ WU/m saptandı. Akımlar oranı (Qs/Qs oranı $1,09\pm 0,98$ (0.2-3.9) olarak tespit edildi. Pulmoner vasküler direnç (Rp) $13,04\pm 9,45$ Woods Unite/m² (1.7-38.8), sistemik direnç (Rs) $21,80\pm 10,9$ Woods Unite/m² (4.69-45.06 Rp/Rs $0,72\pm 0,84$ (0.13-1.9) saptandı. 10 hastaya pulmoner vazoreaktivite testi yapıldı. Pulmoner vazoreaktivite testinde; kardiyak debide düşme olmadan ortalama PAB, PVR ve Rp/Rs değerlerinde %20'den fazla düşme pozitiflik kriteri olarak kabul edildi.10 hastanın 9'unda VRT yanıtı negatif saptanırken 1 hastada pozitif saptandı.

PHT'li hastalarda tedavi öncesi hastanın prognozunun belirlenmesi gerekir. Hastanın prognozunun belirlenmesinde Dünya Sağlık Örgütü-Fonksiyonel Sınıflaması, venöz oksijen satürasyonu, NT-proBNP, altı dakika yürüme mesafesi, kardiyak indeks önemli rol oynar (93).

PAH'a spesifik tedaviler, pulmoner vazodilatasyonun yeniden oluşturulması ve pulmoner arterlerde düz kas proliferasyonunu ve hipertrofiyi azaltmayı hedeflemektedir (40). PHT tedavisinde etiyolojiye bakılmaksızın tedavide fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri endotelin reseptör antagonistleri ve prostasiklin analogları olmak üzere 3 grup ilaç kullanılır (162, 163). Düşük ve orta riskli hasta grubunda endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz inhibitörleri ile monoterapi yapılabilirken yüksek riskli

hastalarda ise prostasiklin antagonistleri ve erken kombine tedavi başlanmalıdır (164). Hastalarımızın da %60'ı monoterapi, %40'ı kombine tedavi alıyordu.

Çalışmamıza kardiyak kateterizasyon ile PHT tanısı alan 23 çocuk hasta ile sST2 ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla kardiyak patoloji saptanmayan 30 sağlıklı kontrol grubu dâhil edilmiştir.

PAH'lı hastalarda, tanı ve prognozun değerlendirilmesinde yardımcı olabilecek gittikçe artan sayıda biyobelirteç mevcuttur. Kardiyak miyositlerin hasarı sonucu ortaya çıkan troponinler PHT prognozu hakkında bilgi vermektedir. ET-1 vazokonstriktör ve proliferatif sitokin olması nedeniyle PHT'li hastalarda prognoz hakkında bilgi verir (116). Kardiyak basınç ve aşırı hacim yüklenmesine cevap olarak kardiyak miyositlerden salgılanan NT-proBNP PHT tanı ve tedavisinde kullanılan bir diğer biyobelirteçtir (165).

5.1. NT-proBNP

NT-proBNP düzeyleri başlıca ölüm nedeni sağ ventrikül yetersizliği olan PHT'nin sağ ventrikül işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır (166).

PHT'li hastalarda NT-proBNP düzeyleri tanı anında risk düzeyinin belirlenmesinde ve takipte tedavi etkinliğini değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. NT-proBNP düzeyleri ortalama PAB ile ilişkili olmakla beraber ortalama PAB'nin sağ ventriküler gerilime neden olacak kadar yüksek olmadığı erken evre PHT'li vakalarda tanısız değeri sınırlıdır (167).

Nagaya ve arkadaşları tanı anındaki NT-proBNP düzeyi ile hastaların prognozunun belirlenebileceğini tespit etmişlerdir. Üç aylık tedavi sonrası hastalardan tekrar NT-proBNP bakıp 180 pg/mL'den yüksek değerlerin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (117). Van Albada ve arkadaşları PHT'de NT-proBNP seviyeleri ile mortalite ve fonksiyonel kapasite arasında ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (168). Diller ve arkadaşları PHT'li hastalarda tedavi öncesi NT-proBNP düzeyleri yüksekken tedavi sonrası NT-proBNP düzeylerinin düştüğünü tespit etmişlerdir (169). Çalışmamızda NT-proBNP seviyeleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$). Bulgularımız literatürle uyumlu idi.

5.2. Soluble ST2

ST2, interlökin-1 (IL-1) reseptör konakçı savunma ve enflamasyon ailesinin bir üyesidir ve çözümlü (sST2) ve transmembran tiplerini kodlar. sST2 endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve kardiyomyositler dâhil olmak üzere çeşitli hücrelerde ve dokularda üretilir (170). Fonksiyonel olarak aktif transmembran formu, ST2 ligandı, T yardımcı tip 2 hücrelerinin cevaplarının modüle edilmesinde rol alarak immünolojik toleransın geliştirilmesini sağlar. Aynı zamanda, IL-33'ün bağlanması yoluyla miyokarddaki fibrozis ve hipertrofinin azaltılmasında önemli bir rolü vardır (7).

2013 yılında Carlomagno ve arkadaşları, farklı etiyojilere sahip PAH'lı 25 hasta ve 10 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada sST2 düzeylerini araştırdılar. sST2'nin sağ ventrikül yapısı ve PAH hastalarında MR ile ölçülen fonksiyon parametreleri ile korele olduğunu bulmuşlardır (11). Agoston-Coldea ve arkadaşları sST2 seviyelerinin, kronik obstrüktif akciğer hastalığına sekonder pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ile korele olduğunu tespit etmişlerdir (171). Chida ve arkadaşları tarafından kısa süre önce yayınlanan bir çalışmada, yüksek sST2 ve NT-proBNP seviyelerinin çocukluk idiyopatik PAH'lı hastalarda kötü sonucu öngörebileceği tespit edilmiştir (170). Zheng ve arkadaşları idiyopatik PAH'lı 40 hastada sST2 düzeylerini araştırdı ve sST2 ile klinik kötüleşme arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi (172). Çalışmamızda ise PHT'li hastalar ile kontrol grubu arasında sST2 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Türkiye'de yapılan çalışmalar arasında sST2'nin pediyatrik hastalarda PHT için bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konuda ilk verilerin elde edildiği bir çalışma olup literatüre katkı sağlayacaktır. Ancak daha geniş hasta serisi ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya Çocuk Kardiyoloji kliniğimizde takipli, kateter anjiyografi ile pulmoner hipertansiyon tanısı konulmuş, 12'si(%52.1) kız, 11'i (%47.9) erkek; toplam 23 hasta ile kontrol grubu olarak 30 sağlıklı toplam 53 çocuk alınmıştır.
2. Hasta ve kontrol grubu arasında boy, kilo, yaş, vücut yüzey alanı, diyastolik kan basıncı, sistolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı, açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.
3. Hasta grubunda ortalama PAB ile NT-proBNP ve sST2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.
4. Hasta grubunda pulmoner vasküler rezistans (Rp)/sistemik vasküler rezistans (Rs) ile NT-proBNP ve sST2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.
5. Hasta grubunda saturasyon ile NT-proBNP ve sST2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.
6. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre NT-proBNP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir.
7. Hasta grubunda kontrol grubuna göre sST2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup mevcut bulgular sST2'nin pulmoner hipertansiyon tanılı pediyatrik hastalarda yeni bir biyobelirteç olabileceği hipotezimizi desteklememektedir.
8. Çalışmamız sST2'nin pediyatrik hastalarda PHT için bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesi konusunda ülkemizde yapılan ilk çalışma olup literatüre katkı sağlayacaktır. Ancak bu konuda daha geniş hasta serisi ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Galia N, Hoepfer M, Humbert M, et al. Pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009, 8: 1-46.
2. 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; 31:202-8.
3. Mir TS, Laux R, Hellwege HH. Plasma concentrations of amino terminal pro atrial natriuretic peptide and amino terminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics*. 2003, 112(4):896-9.
4. Batal O, Faulx M, Krasuski RA, Khatip OF, Hammel JP, Hussein AA, Minai OA, Dweik RA, Effect of obesity on B-type natriuretic peptide levels in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol*. 2012; 110: 909-14.
5. Rivera M, Cortes R, Salvador A, Bertomeu V. Obese subjects with heart failure have lower N-terminal pro brain natriuretic peptide plasma levels irrespective of aetiology. *Eur. J. Heart Fail*. 2005, 7: 1168-70.
6. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, Frohlich ED, Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004, 43: 1590-5.
7. Ya-Guo Zheng, Tao Yang, Jian-Guo He, Guo Chen, Zhi-Hong Liu, Chang-Ming Xiong, Qing Gu, Xin-Hai Ni, Zhi-Hui Zhao. Plasma Soluble ST2 Levels Correlate With Disease Severity and Predict Clinical Worsening in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension 2014, *Clin Cardiol.*, 37(6): 365–70.
8. Ky B, French B, McCloskey K. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011, 4:180–87.
9. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008,52:1458–65.
10. Chida A, Sato H, Shintani M. Soluble ST2 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide combination. *Circ J*. 2014, 78:436–42.
11. Carlomagno G, Messalli G, Melillo RM. Serum soluble ST2 and interleukin-33 levels in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*.

- 2013,168:1545–47.
12. Barst RJ. Pulmonary hypertension: past, present and future. *Ann Thorac Med.* 2008,3:1-4.
 13. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:42-50.
 14. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019, 24;53(1).
 15. Yurdakul S, Aytakin S. Diagnostic algorithms in pulmonary hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010, 10; Suppl 1, 14-26.
 16. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009, 30; 2493-537.
 17. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ. Pediatric Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013, 62: 117-26.
 18. Elliott CG, Barst RJ, Seeger W, Porres-Aguilar M, Brown LM, Zamanian RT, Rubin LJ. Worldwide physician education and training in pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest.* 2010;137:85-94.
 19. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, van der Velde ET, Bresser P, Mulder BJM. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007,120:198 –204.
 20. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004, 351;1425-36.
 21. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarié JC, Brand M, Rosenberg D, Barst RJ. Long-Term Outcomes in Children With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Bosentan in Real-World Clinical Settings. *Am J Cardiol* 2010,106;1332–38.
 22. Kaymaz C, Kucukoglu S, Sagin Saylam G, Kula S, Alehan D, Tokgozoglu L, Akcevin A, Celiker A, Cicek S, Baysal K. The Clinical and Hemodynamic Characteristics of Transition to Eisenmenger Syndrome in Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease: A National Multicenter Study. *Circulation* 2012, 126: A15373.

23. Nakanishi N. Definition and classification of pulmonary arterial hypertension *Nihon Rinsho*. 2008, 66(11):2055-61.
24. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:40-7.
25. Simonneau G, Gatzoulis M.A, Adatia I., et al. Updated Clinical classification of pulmonart hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013, 62:34-41.
26. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011, 32: 1385-89.
27. Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (Caveolin-1) associated with humanpulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012, 5:336-43.
28. Ma L, Roman-Campos D, Austin E. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013, 369:351-61.
29. de Lemos JA, Hannekens CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:423-426.
30. Sungprem K, Khongphatthanayothin A, Kiettisanpipop P, Chotivitayatarakorn P, Poovorawan Y, Lertsapcharoen P. Serum Level of Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 Correlates with Pulmonary Arterial Pressure in Children with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 2009, 30;472–476.
31. 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, 2001:1311-46.
32. Rabinovitch M, Bothwell T, Hayakawa BN, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD. Pulmonary artery endothelial abnormalities in patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension. A correlation of light with scanning electron microscopy and transmission electron microscopy. *Lab Invest* 1986,55: 632-53.
33. Rabinovitch M, Andrew M, Thom H. Abnormal endothelial factor VIII associated with pulmonary hypertension and congenital heart defects. *Circulation* 1987, 76: 1043-52.
34. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990,323: 27-36.

35. Lüscher TF, Noll G. The endothelium as a regulator of vascular tone and growth. In: Lüscher TF, ed. *The Endothelium in Cardiovascular Disease*. Berlin: Springer-Verlag, 1995: 1-24.
36. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43: 25-32.
37. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, Haworth S. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54: 3-9.
38. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:13-24.
39. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34:3,631-38.
40. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43: 13-24.
41. Yenicesu İ, Şanlı C, Gürgey A. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura In Acute Lymphocytic Leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 2000, 17:719-20.
42. Zhu N, Gonzaga-Jauregui C, Welch CL. Exome Sequencing in Children With Pulmonary Arterial Hypertension Demonstrates Differences Compared With Adults. *Circ Genom Precis Med*. 2018,11(4): 1887.
43. Grünig E, Koehler R, Miltenyi G. Primary pulmonary hypertension in children may have a different genetic background than in adults. *Pediatr Res* 2004, 56:571-8.
44. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, Yen E, Widlitz A, Barst RJ, et al. BMP2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *EJ Respir J* 2004, 24:371-4.
45. 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.
46. Rachel K. Hopper, MD, Mary P. Mullen, MD, PhD Genotypes and Phenotypes: Making Progress Toward a Precision Medicine Approach in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Advances in Pulmonary Hypertension*: 2018, 17(4): 153-8.

47. Bongers EM, Duijf PHG, van Beersum SE, et al. Mutations in the human TBX4 gene cause small patella syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004,74(6):1239-48.
48. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MT, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet.* 2013, 50(8):500-06.
49. Levy M, Eyries M, Szezepanski I, et al. Genetic analyses in a cohort of children with pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2016, 48(4):1118-26.
50. Austin ED, Ma L, LeDuc C. Whole exome sequencing to identify a novel gene (Caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012, 5: 336-343.
51. Ma L, Roman-Campos D, Austin E. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:351-361.
52. Rabinowitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:213-224.
53. Sullivan CC, Du L, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL. Induction of pulmonary hypertension by an angiotensin 1/TIE2/serotonin pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:12331-6.
54. Zhao YD, Campbell AI, Robb M, Ng D, Stewart DJ. Protective role of angiotensin-1 in experimental pulmonary hypertension. *Circ Res* 2003, 92: 984-91.
55. Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003, 348:500-9.
56. Sullivan CC, Du L, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, et al. Induction of pulmonary hypertension by an angiotensin 1/TIE2/serotonin pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003,100:12331-36.
57. Berger S, Konduri GG. Pulmonary hypertension in children: The twenty-first century. *Pediatr Clin N Am* 2006, 53: 961-87.
58. Barst RJ. Diagnosis and assessment of pulmonary hypertension in infants and children. *Prog Pediatr Cardiol* 2001,12: 279-88.
59. Tulloh RMR. Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in paediatric practice. *Paediatr Respir Rev* 2005,6: 174-80.
60. Haworth SG. The management of children with congenital heart disease. In: Beghetti M, Barst RJ, Naeije R, Rubin LJ, eds. *Pulmonary Arterial Hypertension Related to Congenital Heart Disease European Respiratory Review* 2006: 129-41.

61. Rosenzweig EB, Barst RJ. Clinical Management of Patients with Pulmonary Hypertension. In Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editors. Moss and Adams's Heart Disease in infants, children, and adolescents. 7th ed. New York, Lippincott Williams&Wilkins Publication, 2007: 1355.
62. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54: 43–54.
63. Haworth SG. The management of children with congenital heart disease. In: Beghetti M, Barst RJ, Naeije R, Rubin LJ (eds). Pulmonary Arterial Hypertension Related to Congenital Heart Disease, Elsevier, New York, 2006: 129-41.
64. Olguntürk R. Pediatrik pulmoner hipertansiyon ve doğumsal kalp hastalıklarına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010, 10: 1; 50-6.
65. Ebenroth ES, Hurwitz RA. Cordes TM. Late onset pulmonary hypertension after successful Mustard surgery for d-transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2000, 85: 127-30.
66. Steeram N, Petros A, Peart I, Arnold R. Progressive pulmonary hypertension after arterial switch procedure. *Am J Cardiol* 1994, 73: 620-1.
67. Fenster BE, Lasalvia L, Schroeder JD, Symser J, Silveira LJ, Buckner JK, Brown KK, Cystatin C. A potential biomarker for pulmonary arterial hypertension. *Respirol Carlton Vic.* 2014. 19: 583-9.
68. 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.
69. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54: 43-54.
70. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Jenny NS, Stehman-Breen C, Newman AB, Siscovick D, Psaty BM, Sarnak MJ. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005, 45: 268-71
71. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007; 115, 173-9
72. Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirila-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, Pulkki K, Niemenin MS, FINN-AKVA Study Group. Prognostic value of cystatin C in acute

- heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur. Heart J.* 2007, 28: 1841-7
73. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, Tulloh R, Mache CJ, Morrell NW. Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005, 111:435-41.
 74. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000, 67: 737-44.
 75. International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000, 26: 81-4.
 76. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987, 107: 216-23.
 77. Gaine, S. P., & Rubin, L. J.. Primary pulmonary hypertension. *The Lancet* 1998, 352: 719-725.
 78. Cannillo M, Marra WG, Gili S, D'Ascenzo F, Morello M, Mercante L, Fusaro E. Supraventricular arrhythmias in patients with pulmonary arterial hypertension. *The American journal of cardiology* 2015, 116(12): 1883-1889.
 79. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Hoepfer MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *American heart journal*, 2007, 153(1): 127-132.
 80. Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A. Ghofrani, A. ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal* 2015, 37(1), 67-119.
 81. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1214-19.
 82. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wrabec K. Prognostic Factors in

- Medically Treated Patients With Chronic Pulmonary Embolism. *Chest J* 2001, 119(3): 818-23.
83. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest J* 1982, 81(2):151-8.
 84. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004,183: 65-70.
 85. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007, 28: 1187-89.
 86. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002, 122:1668-1673.
 87. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademalers FE. How to diagnose diastolic heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007, 28(20): 2539-50.
 88. Gaine, SP, Rubin, LJ. Primary pulmonary hypertension. *The Lancet*, 1998, 352(9129): 719-725.
 89. Montani D, Savale L, Natali D, Jaïs X, Herve P, Garcia G, Sitbon O. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic Pulmonary arterial hypertension. *European heart journal*, 2010, 31(15): 1898-907.
 90. Corciova FC and Arsenescu-Georgescu C. Prognostic factors in pulmonary hypertension. *Maedica (Buchar)*, 2012, 7:30-7.
 91. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*, 2010, 122:164-72.
 92. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*, 2010,137: 376-87.
 93. Galie N, Channick RN, Frantz RP. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018, 24: 53, 1-11.
 94. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2012, 25: 126(13), 1596-604.

95. Daniels LB. Kardiyak Yapı Ve Fonksiyon Ve Ayaktan Mortalite İle St2 Seviyelerinin Derneği , *American Heart Journal*, (160-4-1) 2010: 721-28.
96. Sally A. ST2 kalp yetmezliği ve göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite tahmini, *Kardiyoloji Amerikan Koleji Dergisi* 2011, 57: 14, 1026.
97. Shimpo M. interlökin-1 reseptör ailesi üyesi ST2 serum düzeyleri, akut miyokard infarktüsü mortalite ve klinik sonucunu tahmini, *Lippincott Williams ABD*, 2004, 109:18, 2186-2190.
98. Ahmad, Fiuzat M, Felker GM, O'Connor C. Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2012, 27: 9(6), 347-59.
99. Ahmad, T. Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2012, 9(6): p. 347-59.
100. Sanada, S. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007, 117(6), 1538-49.
101. Pascual-Figal, D.A. and J.L. Januzzi, The biology of ST2: the international ST2 consensus panel. *The American journal of cardiology* 2015, 115(7), 3B-7B.
102. Schmitz, J. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005, 23(5): 479-490.
103. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Disc* 2008, 7(10):827-840.
104. Bonnie Ky B. High sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2011, 4(2): 180-7.
105. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996, 76: 129-36.
106. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia, *WB Saunders*; 1998: 375-84.
107. Park MK. Left- to- right shunt lesions. *Pediatric cardiology for practitioners*, 4th ed., USA, Mosby, 2002.
108. Çil E. Doğumsal kalp hastalıkları. *T Clin J Int Med Sci* 2006, 2(15):51-59.
109. Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutgesell HP. Patent ductus arteriosus. Clinical synopsis of moss and adams "heart disease in Infants,

- children, and adolescents, including the fetus and young adult. *Lippincott Williams & Wilkins* 1998, 286–305.
110. Ourtom HA, al Saleh QA Lubani MM, et al. The value of red cell distribution width in the diagnosis of anemia in children. *Eur j pediatr* 1989, 148: 745–48.
 111. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003, 57: 191–97.
 112. Puddy VF, Amirmansour C, Willams AF, Singer DR. Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci (Lond)* 2002, 103: 79–80.
 113. Ruskoaha H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003, 24: 341- 56.
 114. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998, 339: 321–328.
 115. De Lemos JA, Mcguire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003, 362: 316-22.
 116. G. Warwick, P. S. Thomas, D. H. Yates Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2008, 32: 503–12.
 117. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000, 102: 865-870.
 118. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N- terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006, 129: 1313-321.
 119. Souza R, Jardim C, Julio Cesar Fernandes C, Silveira Lapa M, Rabelo R, Humbert M. NT-proBNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2007, 101: 69-75.
 120. Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med* 2002, 346: 2079-82.
 121. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2005, 25: 1414-418
 122. Gorenflo M, Zheng C, Werle E, Fiehn W, Ulmer HE. Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and

- pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001, 37: 489-92.
123. Özer O. Pulmoner Hipertansiyon Ciddiyetinin Değerlendirilmesi Kardiyak Otonom Sinir Sisteminin Rolü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2018.
 124. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2006, 97:123-6.
 125. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *J Heart Lung Transplant.* 2011, 30: 982-9.
 126. Opitz CF, Wensel R, Winkler J. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2005, 26:1895-902.
 127. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003; 41: 293-9.
 128. 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.
 129. 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; 114:787-92.
 130. Ivy DD1, Abman SH2, Barst RJ3, Berger RM4, Bonnet D5, Fleming TR6, Haworth SG7, Raj JU8, Rosenzweig EB3, Schulze Neick I7, Steinhorn RH9, Beghetti M. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013, 62: 117-26.
 131. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:1496-502.
 132. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of

- disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000, 132:425-34.
133. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174: 1257-63.
 134. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T and et al, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002, 347:322-9.
 135. Dupuis J, Hoeper MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2008, 31: 407-15.
 136. 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.
 137. 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- 7.
 138. 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, 358:1119-23.
 139. 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, 346:896-03.
 140. HumbertM, Barst R.J.,Robbins I.M.,Channick R.N.,Galie N, Boonstra A, Rubin L. J., Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J.* 2004, 24: 353-9.
 141. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:2093-00.
 142. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double- blind, randomized, placebocontrolled study. *Circulation* 2006; 114:48-54.

143. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008, 327(3):736–45.
144. Sidharta PN, van Giersbergen PL, Dingemans J. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macitentan, an endothelin receptor antagonist, in an ascending multiple-dose study in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2013, 53(11):1131–8.
145. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993, 329: 2002-012.
146. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013, 369:330-40.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010, 23:465-95
152. Vargo TA. Cardiac catheterization: hemodynamic measurements. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2nd ed. Williams & Wilkins, 1998: 961-993.
153. 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: 319-24.
154. Abman SH, Ivy DD. Recent progress in understanding pediatric pulmonary hypertension. *Curr Opin Pediatr* 2011, 23:298-304.
 155. van Loon RL, Roofthoof MT, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Strengers JL, Blom NA, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr* 2009;155:176-82.
 156. Fasnacht MS, Tolsa JF, Beghetti M. The Swiss registry for pulmonary arterial hypertension: The paediatric experience. *Swiss Med Wkly* 2007;137:510-3.
 157. Tutar E. Konjenital kalp hastalarında pulmoner vasküler yatak ve pulmoner vasküler obstrüktif hastalık: farklı tipler, güncel yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2008, 1(6):60-76.
 158. Sadler TW. Cardiovascular and respiratory system. In: Gardner JN, ed, Langman's Medical Embryology, 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990: 179-236.
 159. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998, 114:208-12.
 160. Erer B, Eren M. Pulmonary hypertension caused by left heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010,10, 2:42-6.
 161. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M,
 162. Humpl T, Ingram SN. Pulmonary vascular disease. In Anderson R, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G (eds). Pediatric Cardiology. 3rd edition. *Churchill Livingstone Publication*; 2010, 1147.
 163. Gatzoulis MA, Alonso-Gonzalez R, Beghetti M. Pulmonary arterial hypertension in paediatric and adult patients with congenital heart disease. *Eur Respir Rev* 2009, 18(113):154-61.
 164. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016, 37(1):67-119.
 165. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides,

- respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004, 126: 1330-6.
166. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 78-92.
 167. Casserly B, Klinger J. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. *DovePress journal, Drug Design, Development and Therapy*. 2009, 3:269–87.
 168. Van Albada ME, Loot FG, Fokkema R, et al. Biological serum markers in the management of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatric Research* 2008,321-27.
 169. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart*. 2012, 98(9):736-42.
 170. Chida A, Sato H, Shintani M, Nakayama T, Kawamura Y, Furutani Y, Inai K, Saji T, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T. Soluble ST2 and N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide Combination. *Circ J* 2014, 78: 436–42
 171. Agoston-Coldea L, Lupu S, Hicea S. Serum levels of the soluble IL-1 receptor family member ST2 and right ventricular dysfunction. *Biomark Med*. 2014, 8:11–8.
 172. Zheng, Y.G.; Yang, T.; He, J.G.; Chen, G.; Liu, Z.H.; Xiong, C.M.; Gu, Q.; Ni, X.H.; Zhao, Z.H. Plasma soluble ST2 levels correlate with disease severity and predict clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin. Cardiol*. 2014, 37, 365–70.