



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

**PULMONER HİPERTANSİYON TANILI PEDIATRİK
HASTALARDA POTANSİYEL BİR BİYOMARKER
OLARAK SERUM SİSTATİN C DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cihangir ŞAHİN

KAYSERİ-2019



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

PULMONER HİPERTANSİYON TANILI PEDİATRİK
HASTALARDA POTANSİYEL BİR BİYOMARKER OLARAK
SERUM SİSTATİN C DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cihangir ŞAHİN

Danışman

Prof. Dr. Kazım ÜZÜM

Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TTU-2018-8284 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.

KAYSERİ-2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, yoğun çalışma tempolarına rağmen bizlere her zaman vakit ayıran, pek çok konuda örnek aldığım başta değerli tez hocam Prof.Dr. Kazım Üzüm ve Çocuk Kardiyoloji departmanının çok değerli hocaları Prof.Dr. Nazmi Narin, Prof.Dr. Ali Baykan ve Doç.Dr. Özge Pamukçu'ya,

Asistanlığım ve başasistanlığım sürecinde eğitimimiz için titizlikle uğraşan, her zaman yanımızda olan, yardımlarını bizden esirgemeyen önceki dönem Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Tamer Güneş ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Duran Arslan'a,

Tezimin ortaya çıkma ve olgunlaşma sürecinde emeği geçen tüm Çocuk Kardiyoloji ekibine, Tıbbi Biyokimya bölümünden çok değerli hocam Dr. Öğr.Üyesi Didem Barlak Ketî'ye ve olguların toplanma aşamasında katkılarından dolayı Dr. Pınar Aslan Yaşar'a,

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgilerini, deneyimlerini bizden esirgemeyip büyük özveri ile yetişmemizde emeği olan Anabilim Dalımızın tüm değerli öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum öncelikle eşkıdemlerim ve başasistan arkadaşlarım olmak üzere birçoğunun stajyerliğini, intörlüğünü bildiğim, her zaman bir kardeş, bir dost olarak gördüğüm, tüm asistan doktor arkadaşlarıma; her birinin üzerimdeki katkısı inkar edilemez olan tüm değerli uzman doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm personele,

Hayatımın her anı gibi uzmanlık eğitimim boyunca da sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen biricik anneme, babama, canım ağabeylerim Özgür ve Bahadır'a; ikinci ailem kayınvalidem, kayınpederim, canım kardeşlerim Ayşe Bilge ve Rabia Nur'a,

ve

Uzmanlık eğitimimin başından, tezimin son aşamasına kadar sabırla ve sevgiyle destek olan, hayatıma anlam katan, sevgili eşim Erenğül'e,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Cihangir Şahin

Kayseri, 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pulmoner Hipertansiyon	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflaması	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4. Fizyopatoloji	6
2.1.5. Genetik	7
2.1.6. Tanı Yöntemleri	8
2.1.6.1. Elektrokardiyografi (EKG)	8
2.1.6.2. Akciğer Grafisi.....	8
2.1.6.3. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT).....	8
2.1.6.4. Ekokardiyografi	8
2.1.6.5. Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi.	9
2.1.6.6. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi, Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi ve Pulmoner Anjiyografi	9
2.1.6.7. Kardiyak Manyetik Rezonans (Kardiyak MR)	9

2.1.6.8. Kan Testleri ve İmmünoloji	9
2.1.6.9. Abdominal Ultrasonografi	10
2.1.6.10. Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite.....	10
2.1.6.11. Tanısal Yaklaşım.....	11
2.1.7. Tedavi.....	13
2.1.7.1 Genel Önlemler	13
2.1.7.2. Destek Tedavisi.....	14
2.1.8. Klinik Bulgular.....	14
2.1.8.1. Özgül İlaç Tedavisi	14
2.1.8.2. Kombinasyon Tedavisi.....	17
2.1.9. Prognoz	18
2.1.9.1. Etiyoloji.....	18
2.1.9.2. Demografik özellikler ve komorbiditeler.....	18
2.1.9.3. Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflandırması (DSÖ-FS).....	18
2.1.9.4. Ekokardiyografi	19
2.1.9.5. Hemodinamik Parametreler	20
2.1.9.6. Egzersiz Kapasitesi	20
2.1.9.7. Biyokimyasal Parametreler	21
2.1.9.8. Kapsamlı Prognoz Değerlendirilmesi	22
2.2. Eisenmenger Sendromu	23
2.2.1. Eisenmenger Sendromunun Klinik Seyri.....	25
2.2.2. Eisenmenger Sendromunda Takip ve Tedavi	25
2.3. Sıstatin C	29
2.3.1 Sıstatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları.....	31
2.3.2 Sıstatin C'nin Çeşitli Vücut Sıvılarındaki ve Dokulardaki Dağılımı.....	32
2.3.3 Sıstatin C Metabolizması	33

2.3.4 PH ve Sistatin C	33
2.4. Brain Natriüretik Peptid (BNP).....	34
2.4.1. BNP Sekresyonu	34
2.4.2. BNP'nin Fizyolojik Etkileri	35
2.4.3. PH ve BNP	36
3. MATERYAL VE METOD.....	37
3.1. Çalışma Desteği	37
3.2. Çalışma Grubu	37
3.3. Ekokardiyografik İnceleme.....	38
3.3.1. Sağ Ventrikül Tei İndeksi (Miyokard Performans İndeksi).....	39
3.3.2. TAPSE (Triküspit Anülüsün Sistolde Apikale Yer Değiştirmesi).....	40
3.3.3. Sol Ventrikül Eksantrisitesi	40
3.4. Sağ Ventrikül End-diastolik Volüm, Sağ Ventrikül End-sistolik Volüm, Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu	41
3.4. İstatiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Hasta Grubunun Değerlendirilmesi.....	43
4.2. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri	44
4.3. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Bulguları	45
4.5. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun ProBNP Düzeyleri.....	47
4.6. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sistatin C Düzeyleri	48
4.7. İdiopatik Pulmoner Hipertansiyon, Eisenmenger Sendromu ve Kontrol Gruplarının Genel Özellikleri.....	49
4.8. İdiopatik Pulmoner Hipertansiyon, Eisenmenger Sendromu ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Bulguları.....	50
4.9. İdiopatik Pulmoner Hipertansiyon, Eisenmenger Sendromu ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografik Özellikleri	52

4.10. İdiopatik Pulmoner Hipertansiyon, Eisenmenger Sendromu ve Kontrol Gruplarının ProBNP Düzeyleri	53
4.11. İdiopatik Pulmoner Hipertansiyon, Eisenmenger Sendromu ve Kontrol Gruplarının Sistatin C Düzeyleri.....	55
4.12. ProBNP ile Sistatin C Arasındaki İlişki.....	57
4.13. ProBNP ve Sistatin C ile Ekokardiyografik Veriler Arasındaki İlişki.....	58
5. TARTIŞMA	60
5.1. Biyokimyasal Özellikler.....	62
5.2.Ekokardiyografik Özellikler.....	63
5.3.ProBNP	64
5.4.Sistatin C	66
6. SONUÇLAR	69
KAYNAKLAR	71
ONAY	92

KISALTMALAR

6-DYT	: 6-Dakika yürüme testi
AHA	: Amerikan Kalp Birliği
BMPR 2	: Kemik morfojenetik protein reseptörü tip 2
BNP	: Beyin natriüretik peptid
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
DKB	: Diastolik kan basıncı
DSÖ-FS	: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı
EKG	: Elektrokardiyografi
ES	: Eisenmenger sendromu
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GMP	: Guanozin monofosfat
İPAH	: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
LV	: Sol ventrikül
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
NO	: Nitrik oksit
OKB	: Ortalama kan basıncı
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PDE5İ	: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü
PH	: Pulmoner hipertansiyon
PVD	: Pulmoner vasküler direnç
SKB	: Sistolik kan basıncı

RV	: Sağ ventrikül
SVD	: Sistemik vasküler direnç
TAPSE	: Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
TY	: Triküspit yetersizliği
wü	: WOOD ünite



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Pulmoner hipertansiyonun güncel klinik sınıflaması.....	5
Tablo 2.	DSÖ fonksiyonel sınıflandırması.....	19
Tablo 3.	Ross Sınıflandırması	19
Tablo 4.	Pulmoner hipertansiyonda hastalığın ağırlık derecesini, stabilitesini ve prognozunu değerlendirmede önemi kabul edilmiş parametreler.....	22
Tablo 5.	PH hastalarında önerilen izlem parametreleri ve zamanları	23
Tablo 6.	Sistatin süper ailesi	30
Tablo 7.	Eisenmenger sendromu grubunun Eisenmenger sendromu gelişmesine neden olan DKH ve kullandıkları ilaçlar	44
Tablo 8.	Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri (Normal dağılımlı değişkenler).....	44
Tablo 9.	Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri (Normal dağılıma uymayan değişkenler).....	45
Tablo 10.	Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları (Normal dağılımlı değişkenler).....	45
Tablo 11.	Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları (Normal dağılıma uymayan değişkenler).....	46
Tablo 12.	Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik özellikleri	46
Tablo 13.	Hasta ve kontrol grubunun proBNP düzeyleri.....	47
Tablo 14.	Hasta ve kontrol grubunun sistatin C düzeyleri.....	48
Tablo 15.	İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının genel özellikleri (Normal dağılımlı değişkenler)	49
Tablo 16.	İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının genel özelliklerinin P değerleri (Normal dağılımlı değişkenler).....	49
Tablo 17.	İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının genel özellikleri (Normal dağılıma uymayan değişkenler)	50

Tablo 18.	İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları (Normal dağılımlı değişkenler)	51
Tablo 19.	İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının laboratuvar bulgularının P değerleri (Normal dağılımlı değişkenler).....	51
Tablo 20.	İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları (Normal dağılıma uymayan değişkenler)	51
Tablo 21.	İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının ekokardiyografik özellikleri.....	52
Tablo 22.	İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının ekokardiyografik özelliklerinin P değerleri	53
Tablo 23.	İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının proBNP düzeyleri.....	53
Tablo 24.	İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının proBNP düzeylerinin P değerleri	54
Tablo 25.	İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının sistatin C düzeyleri.....	55
Tablo 26.	İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının sistatin C düzeylerinin P değerleri	55
Tablo 27.	Hasta grubunun proBNP ve sistatin C düzeyleri	57
Tablo 28.	ProBNP ve sistatin C düzeyleri arasındaki ilişki	58
Tablo 29.	ProBNP ile ekokardiyografik veriler arasındaki ilişki.....	58
Tablo 30.	Sistatin C ile ekokardiyografik veriler arasındaki ilişki	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Pulmoner Hipertansiyon için tanısal yaklaşım.....	12
Şekil 2.	Eisenmenger sendromunun fizyopatolojisi	24
Şekil 3.	Pulmoner hipertansiyon fizyopatolojisinde etkili yollar ve tedavi seçenekleri.....	26
Şekil 4.	BREATHE-5 çalışmasında bosentanın 6 dakika yürüme mesafesine etkisi	27
Şekil 5.	Breathe-5 OLE takip çalışması	27
Şekil 6.	Spesifik tedavi alan hastalarda mortalite.....	28
Şekil 7.	Fonksiyonel sınıfa göre mortalite.....	29
Şekil 8.	BNP sentezi.....	35
Şekil 9.	Pulsed Doppler ekokardiyografi ile sağ ventrikül Tei indeksi ölçümünün şematik görünümü.....	39
Şekil 10.	Apikal dört boşluk kesitlerinden M-mod yöntemi ile TAPSE ölçümü.....	40
Şekil 11.	İnterventriküler septumun düzleşmesi ve sol ventrikül eksantrite indeksi	41
Şekil 12.	Sağ ventrikül ölçümleri.....	41
Şekil 13.	Hasta ve kontrol grubunun proBNP düzeyleri	47
Şekil 14.	Hasta ve kontrol grubunun sistatin C düzeyleri	48
Şekil 15.	İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının proBNP düzeyleri.....	54
Şekil 16.	İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının sistatin C düzeyleri.....	56

**PULMONER HİPERTANSİYON TANILI PEDİATRİK HASTALARDA
POTANSİYEL BİR BİYOMARKER OLARAK SERUM SİSTATİN C
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

ÖZET

Giriş ve Amaç: Sistatin C'nin erişkinlerde sol kalp yetersizliği ve kardiyovasküler mortalitenin önemli bir göstergesi olduğu, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile güçlü korelasyon gösterdiği ve pulmoner hipertansiyon için bir biyomarker olabileceği ileri sürülmüştür. Çocukluk yaş grubunda böyle bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda pulmoner hipertansiyon tanılı çocuk hastaların serum sistatin C düzeyleri ile hastaların ekokardiyografik bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, pulmoner hipertansiyon tanı ve prognozunda bir biyomarker olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışma Aralık 2017- Mayıs 2018 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim dalında gerçekleştirildi.

Hasta grubuna pulmoner hipertansiyon tanılı 22 hasta (10'u primer PH, 12'si Eisenmenger sendromu ile takipli) (15 kız,7 erkek) dahil edildi.

Kontrol grubuna polikliniğe üfürüm, göğüs ağrısı gibi farklı şikâyetlerle başvuran; fizik muayene bulguları, elektrokardiyografileri, telekardiyografileri ve ekokardiyografi bulguları, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal olarak değerlendirilen 19 hasta (12 kız,7 erkek) dahil edildi. Kardiyovasküler sistem sorunu saptananlar, kronik hastalığı olanlar ve herhangi bir nedenle ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların sistatin C ve proBNP düzeyleri çalışıldı. Ekokardiyografi ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonları, sağ ventrikül end-diastolik volümleri, sağ ventrikül end-sistolik volümleri, sağ ventrikül TEI indeksi, TAPSE, sol ventrikül eksantrisiteleri bakıldı.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması 14.75 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 15 yıl idi. Hasta grubunun serum sistatin C düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0.01).

Hasta grubu İdiopatik pulmoner hipertansiyon ve Eisenmenger sendromu olarak alt gruplara ayrıldığında; İdiopatik pulmoner hipertansiyonlu hasta grubunun serum sistatin C düzeyleri Eisenmenger sendromu grubu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

Pulmoner hipertansiyon tanılı hasta grubunda, kontrol grubuna göre sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, TAPSE ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p<0.01$). Pulmoner hipertansiyon tanılı hasta grubunda, kontrol grubuna göre sol ventrikül eksantrisitesi ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0.01$). Sistatin C ile sağ ventrikül tei indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$, $r:0.319$).

Sonuç: Sistatin C düzeyleri kas kütlesi, yaş ve cinsiyetten etkilenmez. Bu özellikleriyle pulmoner hipertansiyonlu hastalarda proBNP'den daha üstün bir biyomarker olabilir. Pulmoner hipertansiyonlu çocuk hastalarda GFR normal olmasına rağmen serum sistatin C düzeylerinin yüksek bulunması, hasta grubu küçük olmasına rağmen sistatin C'nin RV Tei indeksi ile de ilişkili bulunması pulmoner hipertansiyonda sistatin C'nin yeni bir biyomarker olabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, İdiopatik pulmoner hipertansiyon, Eisenmenger sendromu, biyomarker, proBNP, Sistatin C

EVALUATION OF SERUM CYSTATIN C AS A POTENTIAL BIOMARKER IN PEDIATRIC PULMONARY HYPERTENSION

ABSTRACT

Background and Objective: Cystatin C has been shown to be an important indicator of left heart failure and cardiovascular mortality in adults, and it has been strongly correlated with right ventricular ejection fraction. However, there is not enough data in childhood age group.

The aim of this study was to investigate the serum cystatin C levels of pediatric patients with pulmonary hypertension and to evaluate its relation with echocardiographic findings and to find out whether it may be used as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pulmonary hypertension.

Materials and Methods: In December 2017- May 2018, this research was conducted at The University of Erciyes, Pediatric Cardiology Department. Twenty-two patients with pulmonary hypertension (10 patients with primary pulmonary hypertension and 12 patients with Eisenmenger syndrome) (15 female,7 male) were included in the patient group. 19 patients (12 female,7 male) who admitted with different complaints but had normal physical examination, electrocardiography, telecardiography and echocardiographic findings, complete blood count, kidney and liver function tests were included in control group.

Serum Cystatin C and proBNP levels of the participants were studied. Right ventricular ejection fraction, right ventricular end-diastolic volume, right ventricular end-systolic volume, right ventricular TEI index, TAPSE, and left ventricular eccentricity were measured by transthoracic echocardiography.

Results: The mean age of the patient and control group was 14.75, 15 years respectively. Cystatin C level was significantly higher in patients with pulmonary hypertension compared to the control group ($p<0.01$). When the patient group was subgrouped as idiopathic pulmonary hypertension and Eisenmenger syndrome; Cystatin C level was significantly higher in patients with idiopathic pulmonary hypertension than Eisenmenger syndrome and control group ($p<0.05$).

In patients with pulmonary hypertension, right ventricular ejection fraction, TAPSE measurements were found to be statistically significantly lower than control group ($p<0.01$). In patients with pulmonary hypertension left ventricular eccentricity measurements were found to be statistically significantly higher than control group ($p<0.01$). A statistically significant positive correlation was found between cystatin C and right ventricular TEI index ($p<0.05$, $r:0.319$).

Conclusion: Cystatin C levels are not affected by muscle mass, age and sex, they may be a superior biomarker than proBNP in pulmonary hypertension. Cystatin C levels were high and GFR was normal in patients with pulmonary hypertension. Despite our patient group is small, Cystatin C accurately correlates with RV Tei index. Therefore, cystatin C may represent a novel biomarker in pulmonary hypertensive children.

Key words: Pulmonary hypertension, Idiopathic pulmonary hypertension, Eisenmenger syndrome, biomarker, proBNP, cystatin C

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon (PH) pulmoner vasküler direnç artışı ve sağ kalp yetersizliğine kadar ilerleyen hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur (1).

İstirahat halinde sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 25 mmHg olması olarak tanımlanır.

Morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek, kronik bir hastalık olup tedavi stratejisinin seçilmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, bir üst tedavi basamağına çıkılmasında ve prognozun tayininde başlangıçtaki klinik durumun iyi değerlendirilmesi gerekmektedir (1).

Pulmoner hipertansiyonun etyolojisi prognozu anlamlı ölçüde etkilemektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflaması (DSÖ-FS) sağkalım açısından güçlü bir tahmin göstergesi olmaya devam etmektedir. Tedavi edilmeyen İdiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) ya da kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında medyan sağkalımın DSÖ-FS IV'te 6 ay, DSÖ-FS III'te 2.5 yıl, DSÖ-FS I ve II'de ise 6 yıl olduğu gösterilmiştir (3).

Çok genç (<14 yaş) ya da ileri yaş (>65 yaş), egzersiz kapasitesinde azalma, senkop, hemoptizi varlığı ve sağ ventrikül yetersizliği bulguları İPAH için kötü prognoz göstergeleridir (1).

Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirilen bir parametre olan triküspit anülüsün planimetrik sistolik esneme mesafesi (TAPSE)'nin ve sol ventrikül

eksantrisine indeksinin prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (4,96). Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventrikül end-diastolik ve end-sistolik volüm gibi sağ ventrikül adaptasyon indeksleri pulmoner hipertansiyonda sağ kalp yetersizliği, klinik kötüleşme ve mortaliteyi öngören prognostik göstergelerdir (5-9). Tei indeksi, rutin poliklinik uygulamalarda kolaylıkla elde edilebilir ve ön-ardük, kalp hızı ve kan basıncı gibi değişkenlerden bağımsız olarak miyokard performansı hakkında güvenilir bilgi verir (184).

Literatürde PH tanı ve prognozu için çok sayıda çalışma mevcut olup, BNP ve NT-proBNP düzeyleri, sağ ventrikül (RV) işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır. BNP değerinin 180 pg/mL ve NT-proBNP değerinin 1400 pg/mL üzerinde olmasının, uzun dönemde kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). BNP ve NT-proBNP obezlerde normalden daha düşük saptanarak hastalığın erken evresinde yanlış negatif sonuçlar verebileceği gibi yaş artışı ve kadın cinsiyette kardiyovasküler hadiselerden bağımsız yüksek olması bu markerların klinik kullanımını sınırlandırmaktadır (11-16). Bu nedenle pulmoner hipertansiyon tanı ve prognozunda kullanılmak üzere yeni parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasında kullanılan endojen bir marker olan sistatin C'nin erişkinlerde sol kalp yetersizliği ve kardiyovasküler mortalitenin önemli bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (17-21). Sistatin C düzeylerinin akut sol kalp yetmezliğine bağlı mortalitenin değerlendirilmesinde NT-proBNP'den daha üstün bir parametre olabileceği bildirilmektedir (22,23). Sistatin C'nin sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile de güçlü korelasyon gösterdiği, erişkin hastalarda sistatin C düzeylerinin pulmoner hipertansiyon için iyi bir biyomarker olabileceği ileri sürülmüştür (24,25).

Literatürde sistatin C'nin pediatrik hasta grubunda PH için bir biyomarker olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda pulmoner hipertansiyon tanılı pediatrik hastaların serum sistatin C düzeylerinin incelenerek hastaların ekokardiyografik bulguları ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve pulmoner hipertansiyon tanı ve prognozunda bir biyomarker olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Hipertansiyon

2.1.1. Tanım

Pulmoner hipertansiyon, istirahat halinde sağ kalp kateterizasyonu ile ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 25 mmHg bulunması olarak tanımlanır (1). Pulmoner arter basıncı, pulmoner arter kan akımı ve pulmoner vasküler direnç tarafından belirlenir. Son dönemlerde mevcut veriler yeniden değerlendirildiğinde, istirahat sırasında ölçülen normal ortalama pulmoner arter basıncının 14 ± 3 mmHg, normalin üst sınırının ise yaklaşık 20 mmHg olduğu gösterilmiştir (26). Ortalama pulmoner arter basıncı 21 ile 24 mmHg arasında olan hastaların nasıl sınıflandırılacağı ve nasıl yönetileceği henüz netlik kazanmamıştır. Bu konudaki epidemiyolojik veriler de yeterli değildir.

2.1.2. Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflaması

Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflamasının amacı; klinik prezentasyon, fizyopatolojik mekanizmalar ve tedavi yaklaşımı açısından benzerlikler gösteren farklı hastalıkları birlikte gruplamaktır. Pulmoner hipertansiyon değişik yollara bağlı olarak gelişebilmektedir. Altta yatan neden hastanın yaşam süresini ve tedaviye yanıtı belirgin şekilde etkilemektedir. Pulmoner hipertansiyon tanısı konulduktan sonra tanı ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından PH sınıflaması önerilmektedir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Solunum Derneğinin (ERS) 2009 yılında yayımladığı PH Tanı ve Tedavi Kılavuzunda, 2008 yılında Dana Point'te yapılan IV. Dünya PH Sempozyumunda belirlenmiş sınıflama esas alınmıştır (27).

2013 yılında Fransa'nın Nice şehrinde yapılan V. Dünya PH Sempozyumunda alınan ortak karar, bazı alt grup düzenleme önerilerine rağmen önceki klinik sınıflamanın genel yapısının devam ettirilmesi şeklinde olmuştur (28).

Kalıtsal PAH alt grubuna yeni keşfedilmiş bazı gen mutasyonları eklenmiştir (mothers against decapentaplegic 9 [SMAD9], caveolin-1 [CAV1], potassium channel subfamily K member 3 [KCNK3]) (29-31).

Yaklaşık son 5 yıldır PAH için potansiyel risk faktörü olarak yeni ilaçlar tanımlanmış ya da şüphelenilmiştir (interferon α , interferon γ , dasatinib vb.) (32-33).

Yenidoğanın persistan PH'sı her 1000 canlı doğan infant için iki olguya kadar görülen hayatı tehdit edici bir durum olup diğer PH alt gruplarına benzerlikten ziyade daha çok farklılıklar içerdiği için, 2013 yılında grup 1'den çıkartılıp 1'' olarak düzenlenmiştir.

Daha önce grup 1 ilişkili PAH alt grubunda yer alan kronik hemolitik anemi ilişkili pulmoner hipertansiyon, patolojik bulgular, hemodinamik özellikler ve PAH'a özgül tedavilere cevabı açısından diğer PAH formlarından belirgin farklılıklar göstermekte olup grup 5'e (bilinmeyen / çok faktörlü mekanizmalar) aktarılmıştır.

Konjenital ve edinilmiş sol kalp giriş yolu / çıkış yolu tıkaçıcı lezyonları ve konjenital kardiyomiyopatiler grup 2'ye, segmental pulmoner hipertansiyon ise grup 5'e eklenmiştir.

Grup 3 ve 4'te herhangi bir değişiklik yapılmamıştır (28). Pulmoner hipertansiyonun güncel klinik sınıflaması (Nice, 2013) Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyonun güncel klinik sınıflaması (Nice, 2013)

<p>1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)</p> <p>1.1. İdiyopatik PAH</p> <p>1.2. Kalıtsal PAH</p> <p>1.2.1. BMPR 2</p> <p>1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD 9, CAV 1, KCNK 3</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 venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz</p> <p>1'' Yenidoğanın 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/veya 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 ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon</p> <p>5.1. Hematolojik hastalıklar: Kronik hemolitik anemi, myeloproliferatif hastalıklar, splenektomi</p> <p>5.2. Sistemik hastalıkları: Sarkoidoz, pulmoner histiositoz, lenfanjiyoleiyomiyomatoz</p> <p>5.3. Metabolik hastalıklar: Glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları</p> <p>5.4. Diğer: Tümöral tıkanıklıklar, mediastinal fibrozis, kronik böbrek yetersizliği, segmental PH</p>
--

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

2013 V. Dünya PH Sempozyumu özet makalesinden alınmıştır (J Am Coll Cardiol 2013;62: D34-41)

2.1.3. Epidemiyoloji

Çocuk hasta popülasyonunda PH'nin insidansı kesin olarak bilinmesede, yakın zamanlı kayıt çalışmalarında yaklaşık değerler bildirilmiştir. Hollanda kayıt çalışmasında, PH için yıllık insidans hızı 64 olgu/milyon çocuktur. İdiyopatik PAH için yıllık insidans hızı 0.7 olgu/milyon çocuk, DKH ilişkili PAH için 2.2 olgu/milyon çocuktur. DKH ilişkili PAH için prevalans 16 olgu/milyon çocuk olarak bildirilmiştir (35,36). Birleşik Krallık kayıt çalışmalarında, İPAH insidansı 0.5 olgu/milyon çocuk/yıl ve prevalansı 2.1 olgu/milyon çocuktur (35,37).

Ülkemizde PAH epidemiyolojisine ilişkin geniş kapsamlı ilk kayıt verisi "Turkish Congenital Heart Disease Pulmonary Hypertension Study" (THALES) çalışması, 2012 yılında Los Angeles'ta düzenlenen Amerikan Kalp Derneği (AHA) bilimsel toplantısında sunulmuş olan çalışmadır (38). Çalışmaya 3 ay ile 79 yaş arasında, %58'i kadın 1034 doğumsal kalp hastalığı ilişkili PAH hastası kaydedilmiş ve bu hastaların %48.6'sında Eisenmenger sendromu saptanmıştır.

2.1.4. Fیزیopatoloji

Farklı klinik PH grupları farklı fizyopatolojik özelliklerle ayırt edilmektedir (39-45).

Grup I- pulmoner arteriyel hipertansiyon: Pulmoner arteriyel hipertansiyon hemodinamik olarak prekapiller PH olup birçok mekanizmanın ortak sonucudur. Genellikle öne çıkan üç temel mekanizma olan vazokonstrüksiyon, arter duvarında yeniden yapılanma (remodeling) ve insitu tromboz, pulmoner arter lümenini daraltarak PH'ya neden olur. Pulmoner damar duvar hasarı, düz kas ve endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna yol açar. Fizyolojik gereksinimlere göre düzenlenen ve bir denge halinde olan vazokonstrüktif ve proliferatif mediyatörlerle (serotonin, endotelin-1 ve tromboksan), vazodilatör ve anti- proliferatif etkili [prostasiklin, nitrik oksit (NO) ve düz kas hücrelerinin potasyum kanalları] mediyatörler arasındaki denge bozulur. Serotonin, endotelin-1 ile tromboksanın etkinliğinin artması ve prostasiklin, NO ile düz kas hücrelerinin potasyum kanalları etkinliğinin azalmasıyla PAH gelişir. Damar duvarının intima ve adventisya tabakalarında proliferasyon, düz kaslarda hipertrofi ve pleksiform yapılar ve insitu trombozlar nedeniyle pulmoner vasküler direnç artar ve pulmoner arter basıncı yükselir.

Grup II- sol kalp hastalıklarına bağlı PH: Sol ventrikül doluş basıncının ya da sol atriyum basıncının arttığı durumlarda ortaya çıkan bir postkapiller pulmoner hipertansiyondur.

Grup III- akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksemiye bağlı PH: Pulmoner hipertansiyon en sık bu grupta yer alan hastalıklara eşlik eder. Bu grupta pulmoner arter basıncı genellikle orta veya hafif düzeyde yükselir ve pre-kapiller PH'dur. Sorumlu birçok mekanizma olmakla birlikte, en etkin mekanizma hipoksik vazokonstrüksiyondur.

Grup IV- kronik tromboembolik PH: Kronik tromboembolik PH, akut pulmoner tromboembolinin geç komplikasyonudur. Kronik trombüsler mediya tabakasına sıkıca tutunarak normal intimanın yerini alan organize trombüsler haline gelerek, damar lümenini bazen tamamen, bazen kısmen tıkayarak, mekanik olarak kan akımına engel olur. Ayrıca oluşturdukları bantlar, ağsı yapılar da kan akımını yavaşlatır. Diğer taraftan tıpkı PAH patogeneğinde olduğu gibi, bazı damarlarda arteriyopati, insitu trombozlar ve yer yer de pleksiform yapılar gözlenir. Bu yapıların kronik tromboembolik PH'in nedeni mi sonucu mu olduğu henüz tam anlaşılamamıştır.

Grup V- mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH: Bu grup PH da pre-kapillerdir ve PH oluşmasında mekanizmaları belirsiz birçok faktörün katkısı olduğu düşünülmektedir

2.1.5. Genetik

Aile hikâyesi olan PAH hastalarının yaklaşık %75'inde sorumlu olarak 300'den fazla bağımsız kemik morfojenetik protein reseptörü tip 2 [BMP2; transforme edici büyüme faktörü (TGF- β) ailesinin bir tip II reseptör üyesini kodlar] mutasyonu tanımlanmıştır. BMP2 geni, TGF- β üst ailesinden olan BMP2'yi kodlayan gendir. Bu polipeptidlerin çeşitli biyolojik işlevleri arasında vasküler hücre proliferasyonunun kontrolü de bulunmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonun altında yatan majör genetik belirleyici olacak şekilde, görünüşte sporadik olan olgularda %25'e varan oranlarda bu gende defektler saptanmıştır (46). Birden çok aile bireyinde rastlanan aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 (ALK-1) reseptöründe ve belirgin şekilde daha düşük sıklıkta endoglin tip 3 (ENG) reseptöründe saptanan patojenik mutasyonlar, kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile ilişkili PAH'a neden olmaktadır (47). Tüm bu gözlemler, TGF- β ailesinin PAH gelişimindeki önemli rolünü desteklemektedir.

Yakın zamanda iki yeni gen mutasyonu tanımlanmıştır. Birincisi caveolin-1 (CAV1) olarak isimlendirilen, akciğer endotel hücrelerinde bol miktarda bulunan bir membran proteini olan caveolayı kodlayan gendeki mutasyondur (30). Diğeri ise KCNK3 denilen ve pH duyarlı potasyum kanalı süper ailesi K üye-3'ü kodlayan gendeki mutasyondur (31). KCNK3'ün hipoksiye duyarlı olduğu ve istirahat membran potansiyelinin ve pulmoner vasküler tonüsün sağlanmasında rol aldığı gösterilmiştir (48).

2.1.6. Tanı Yöntemleri

2.1.6.1. Elektrokardiyografi (EKG): Sağ ventrikül hipertrofisi ve yüklenme (strain) bulguları ile sağ atriyal genişleme işaretleri, PH'yı düşündüren ya da destekleyen bulgulardır. İPAH hastalarının %87'sinde EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi, %79'unda ise sağ aks deviasyonu vardır (50). EKG'nin duyarlılığı (%55) ve özgüllüğü (%70) önemli boyutlardaki PH'nın saptanmasında bir tarama aracı olmasına olanak vermeyecek kadar düşüktür. Ventriküler aritmiler nadir izlenirken, ileri evrelerde atriyal flutter, atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler saptanabilir ve bunlar klinik tablonun ağırlaşmasına yol açabilir (51).

2.1.6.2. Akciğer Grafisi: Santral pulmoner arterde dilatasyon, buna karşılık periferik kan damarlarında kayıplar (budanma) gözlemlenir. Daha ileri olgularda sağ atriyumda ve sağ ventrikülde genişleme görülebilir. Akciğer grafisi, pulmoner hipertansiyon ile ilişkili akciğer hastalıklarının (grup 3) ve sol kalp hastalığına bağlı PH'nın (grup 2) dışlanmasını kolaylaştırır.

2.1.6.3. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT): Solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazı analizi, altta yatan havayolu ya da akciğer parankim hastalığının pulmoner hipertansiyon gelişmesine katkısını gösterir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında karbon monoksit diffüzyon kapasitesi beklenenin %40-80'i arasında bulunur. Akciğer volümlerinde hafif-orta derecede azalma saptanır (52,53).

2.1.6.4. Ekokardiyografi: Transtorasik ekokardiyografi (TTE), PH şüphesi olan hastaların erken taramasında kullanılan ulaşılabilir ve girişimsel olmayan en önemli yöntemdir. Transtorasik ekokardiyografi sistolik pulmoner arter basıncı da dâhil olmak üzere sağ kalp hemodinamikleriyle bağlantılı birçok değişkenin saptanmasına olanak sağlar. Pulmoner hipertansiyon kuşkusu olan olgulara uygulanmalıdır (1).

2.1.6.5. Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi: Akciğer perfüzyon sintigrafisi, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarını saptamak amacıyla yapılır. Duyarlılığı bilgisayarlı tomografiden (BT) daha yüksektir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi tarama yöntemi olarak da kullanılır (54).

2.1.6.6. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi, Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi ve Pulmoner Anjiyografi: Yüksek çözünürlüklü BT, akciğer parankimini ayrıntılı olarak görüntüler ve interstisyel akciğer hastalığı, amfizem gibi PH'ya neden olan akciğer hastalıklarının tanısını kolaylaştırır. BT'de yaygın santral buzlu cam görünümü, interlobüler septumlarda kalınlaşma, interstisyel ödem değişiklikleri pulmoner veno-oklusiv hastalığı düşündürür (55). Ek olarak, lenfadenopati ve plevral effüzyon bulguları gözlemlenebilir (56-58). Kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi cerrahi yoldan ulaşılabilecek kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon kanıtları bulunup bulunmadığını belirlemede yararlıdır. Bu yöntemle; tam tıkanma, bantlar ve ağlar gibi tipik anjiyografik kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon bulguları ve intimal düzensizlikler, dijital subtraksiyon anjiyografisindeki kadar doğru ve güvenilir bir biçimde saptanabilir (1).

2.1.6.7. Kardiyak Manyetik Rezonans (Kardiyak MR): Kardiyak MR; sağ ventrikül boyutları, morfolojisi ve işlevi hakkında non-invaziv olarak bilgi sağlar ve kan akışıyla ilgili atım hacmi, kalp debisi, pulmoner arter distensibilitesi ve RV kitlesi gibi özelliklerin saptanmasına olanak verir. Tanı aşamasında atım hacminde azalma, RV diyastol sonu hacminde artış ve sol ventrikül (LV) diyastol sonu hacminde azalma kötü prognozla bağlantılıdır. İzlemede bu üç prognoz bulgusundan RV diyastol sonu hacminde artış, ilerleyen RV yetersizliğine işaret eden önemli göstergelerdendir (59).

2.1.6.8. Kan Testleri ve İmmünoloji: Tanı aşamasında rutin biyokimya, hematoloji, tiroid fonksiyon testleri gibi kan testleri yapılmalıdır. Altta yatan bağ dokusu hastalığı, HIV ve hepatit tanısını belirlemede serolojik testler önemlidir. Karaciğer hastalığı bulunan kişilerin %2 kadarında PAH bulgularına rastlanır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda tiroid hastalığı yaygındır ve özellikle klinik kötüleşme durumunda mutlaka araştırılmalıdır (60). Ayrıca, PH hastalarında RV işlev bozukluğunu yansıtan BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri hem başlangıçta risk düzeyini belirlemede hem de

izlemede tedavi etkinliğini değerlendirmede rolü olan biyokimyasal parametrelerdir (1).

2.1.6.9. Abdominal Ultrasonografi: Karaciğer sirozu ve/veya portal hipertansiyon, abdominal ultrasonografi ile güvenilir bir biçimde dışlanabilir. Kontrast madde kullanılması ve renkli Doppler incelemesiyle, tanının doğruluğu artırılabilir (61).

2.1.6.10. Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite: Pulmoner hipertansiyon tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluk derecesini değerlendirmek ve pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini test etmek için sağ kalp kateterizasyonu yapılmaktadır. Sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner arter basıncı (sistolik, diyastolik ve ortalama), sağ atrium basıncı, pulmoner kapiller uç basıncı ve RV basıncı ölçülmektedir. Kalp debisi ölçümü için genellikle termodilüsyon ve Fick yöntemleri, bazen de biyoempedans yöntemi kullanılmaktadır. Sistemik-pulmoner şant varlığında Fick yönteminin kullanılması zorunludur. Superior vena kava, pulmoner arter ve sistemik arter kanlarında oksijen satürasyonu tayin edilerek pulmoner vasküler direnç hesaplanmaktadır.

Sağ kalp kateterizasyonu ile ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 25 mmHg, pulmoner vasküler direncin >3 wü (Wood ünite) üzerinde ölçülmesi PH tanısı için yeterlidir. Pulmoner kapiller uç basıncı değeri ≤ 15 mmHg ise prekapiller PH, >15 mmHg ise postkapiller PH düşünölmelidir.

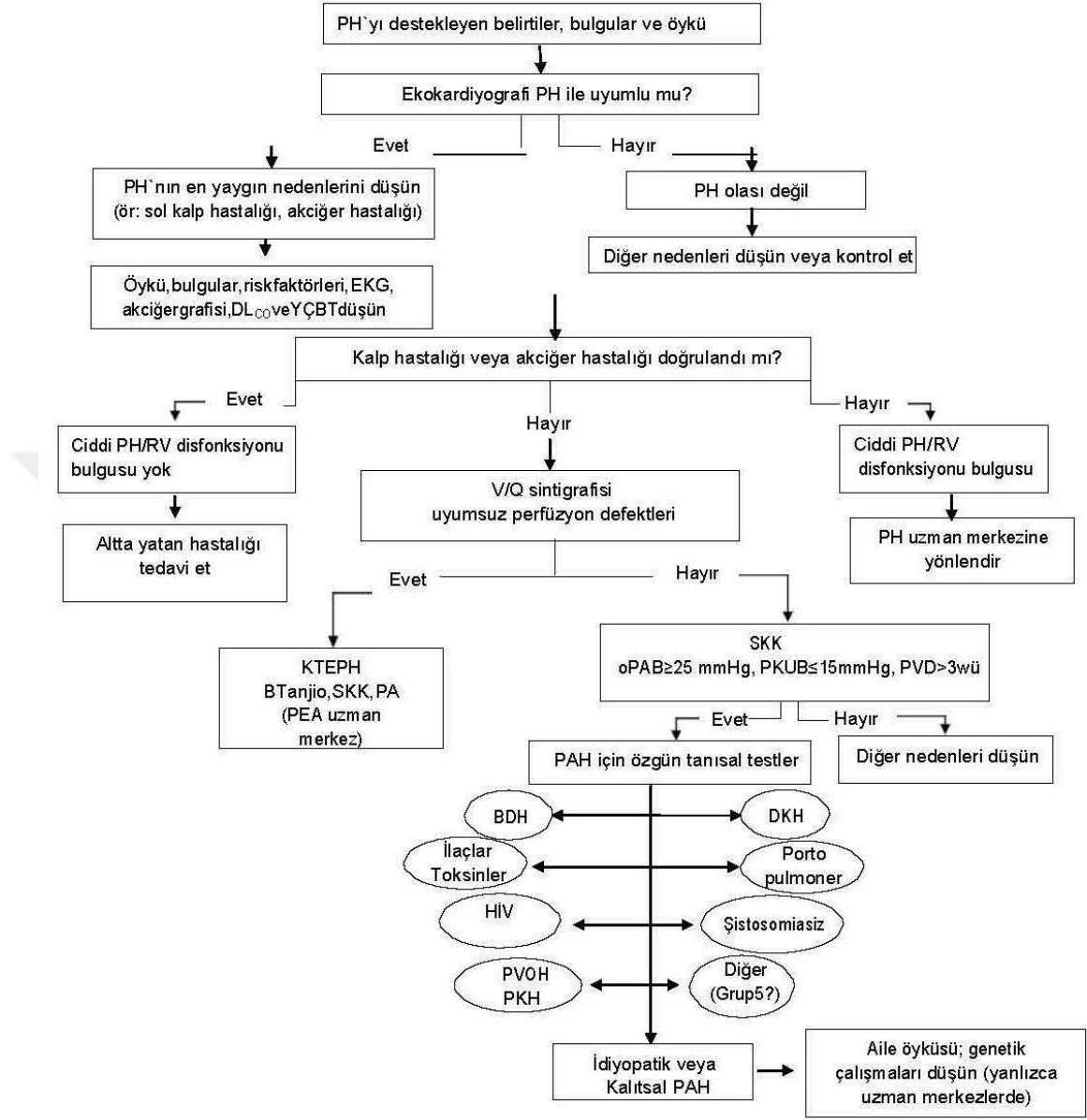
Pulmoner arteriyel hipertansiyonda tanısız sağ kalp kateterizasyonu yapılırken, uzun süreli kalsiyum kanal blokeri tedavisinden yarar görecekt hastaları saptamak için vazoreaktivite testi uygulanmaktadır (62). Akut vazodilatatör testinde kısa etkili, güvenli ve kolay uygulanabilen, sistemik etkileri olmayan ya da sınırlı olan ilaçlar kullanılmalıdır. Bu amaçla en yaygın kullanılan ve önerilen ajan nitrik oksit (NO) 'tir, ayrıca intravenöz (i.v) epoprostenol veya i.v adenozin (sistemik vazodilatatör etki riski vardır) de kullanılabilir (63).

Kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda, seçilen ajanın uygulanmasından sonra ortalama pulmoner arter basıncı değerinde ≥ 10 mmHg azalma ve mutlak değerinin ≤ 40 mmHg olması durumunda vazoreaktivite pozitif yanıt olarak kabul edilir. Bu ölçütlere İPAH hastalarının yalnızca yaklaşık %10'u uygun çıkmaktadır (1).

2.1.6.11. Tanısal Yaklaşım: Açıklanamayan efor dispnesi, senkop ve/veya sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda PH'den şüphelenilmelidir. Transtorasik ekokardiyografi PH olasılığını değerlendirmede en önemli noninvaziv tarama aracıysa da sağ kalp kateterizasyonu tanının kesinleştirilmesinde zorunluluk olmaya devam etmektedir. 2009 ERS/ESC kılavuzunda yer alan tanısal algoritmada, 2013 Nice toplantısı sonrasında bazı değişikliklere gidilmiştir. Bu versiyon sadeleştirilmiş olup, bazı açılardan daha özgündür. Akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinden pulmoner veno okluziv hastalığa giden yol silinmiştir (64). Akciğer karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümleri ilk değerlendirmeye eklenmiştir, çünkü özellikle pulmoner fibrozis ve amfizemin birlikte bulunduğu hastalarda, tek başına spirometrinin parankimal hastalığı ortaya koymada yetersiz kaldığı gösterilmiştir (65).

Hastaların klinik bulgu ve şikâyetleri, altta yatan predispozan hastalıklar ve tanısal yöntemlerin uygulama kolaylığına göre, ilk önce daha sık gözlenen ve daha hızlı tanı konulabilen PH klinik gruplarının (grup 2; sol kalp hastalığına bağlı PH, grup 3; akciğer hastalıkları/hipoksi ile ilişkili PH) dışlanması gereklidir. Daha sonra kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ayırt edilmelidir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon dışlandıktan sonra ise, grup 1'i oluşturan PAH'ın farklı tipleri ve grup 5'teki daha nadir durumlar üzerinde durulmalıdır.

Aile öyküsü, bağ dokusu hastalığı, doğumsal kalp hastalığı, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon, hemolitik anemi ya da PAH'a neden olabilecek ilaç kullanımı veya toksin maruziyeti öyküsü gibi durumlar ve/veya risk faktörleri bulunan hastalar dikkatle araştırılmalıdır. Pulmoner hipertansiyon için tanısal yaklaşım algoritması Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Pulmoner Hipertansiyon için tanısal yaklaşım

Kısaltmalar: DKH: Doğumsal kalp hastalığı; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; DLCO: Akciğerlerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi; EKG: Elektrokardiyografi; YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; PA: Pulmoner anjiyografi; PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; PKSB: Pulmoner arteriyel kama basıncı; PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis; PEA: Pulmoner endarterektomi; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVOH: Pulmoner veno-oklüzif hastalık; PVD: Pulmoner vasküler direnç; SKK: Sağ kalp kateterizasyonu; RV: Sağ ventrikül; V/Q: Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi; oPAB: Ortama pulmoner arter basıncı, PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı, BDH: Bağ dokusu hastalığı, DKH: Doğuştan kalp hastalığı

[V. Dünya PH Sempozyumu'nun özet makalesinden alınmıştır (J Am Coll Cardiol 2013; 62: D42-50) 2013 by the American College of Cardiology Foundation]

2.1.7. Tedavi

Geçtiğimiz yıllarda birçok spesifik ilaç tedavisi ve girişimsel yöntem ile olumlu sonuçlar elde edilmiş olsada, pulmoner hipertansiyon tam iyileşme sağlanamayan kronik seyirli bir hastalık olmaya devam etmektedir. Gerek yüksek maliyet gerekse de ilaçların ve girişimsel tedavilerin potansiyel yan etkileri nedeniyle, PH kılavuzları bu hastaların tedavilerinin multidisipliner bir yaklaşım içerisinde deneyimli merkezler tarafından yürütülmesinin önemini vurgulamaktadır. Pulmoner hipertansiyon hastalarının tedavisi genel önlemler, destek tedavisi, özgül ilaç tedavisi, diğer tedaviler ve kombinasyon tedavisi başlıkları altında özetlenebilir.

2.1.7.1 Genel Önlemler

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

İki randomize kontrollü çalışmada; egzersiz yapmayan hastalarla rehabilitasyon eğitimi alan PH hastaları karşılaştırıldığında, eğitilmiş PH hastalarında fiziksel aktivitede artış, yorgunluk şiddetinde azalma, 6 dakika yürüme mesafesi, kardiyopulmoner fonksiyon ve yaşam kalitesinde iyileşme gösterilmiştir (66,67).

2013 Nice V. PH Sempozyumu'nda egzersiz ve rehabilitasyon için öneri sınıf I ve kanıt düzeyi A olarak bildirilmiştir (68).

2009 ERS/ESC kılavuzunda, PH hastalarında gebelikten kaçınılması sınıf I ve kanıt düzeyi C olarak önerilmiştir (1).

Hastalar oksijen desteği olmadan 1500-2000 m'nin üzerine çıkmamalıdır. Mümkün olduğunca uzun süreli uçak seyahatlerinden kaçınılmalıdır. DSÖ-FS III ve IV hastalarda ve arteriyel oksijen basıncı sürekli olarak 60 mmHg'dan az olanlarda, uçuş sırasında oksijen inhalasyonu uygulanması düşünülmelidir.

Tüm hastalara influenza ve pnömokoksik pnömoni aşılı önerilmektedir.

2.1.7.2. Destek Tedavisi

Sadece İPAH, kalıtsal PAH ve iştah baskılayıcı ilaçlara bağlı PAH hastalarında oral antikoagölasyonu destekleyen kanıtlar olduğu için, bu hastalarda oral antikoagölasyon önerilmektedir (69). İdiyopatik PH hastalarında hedef INR (uluslararası normalleştirilmiş oran) 2.0-3.0 arasında olmalıdır. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarında ise oral antikoagölasyon tedavinin esasıdır ve INR hedefi 2.0-3.0 arasındır.

Dekompanse sağ kalp yetersizliği bulguları (santral venöz basınç artışı, karaciğer konjesyonuna bağlı hepatomegali, assit ve periferik ödem) olan hastalarda, semptomları gidermek amacıyla diüretik ve aldosteron antagonistleri düşünölebilir. Hipovolemi fatal seyirli olabileceği için, hastalar bu açıdan dikkatli takip edilmelidir.

Digoksinin İPAH hastalarında akut olarak kalp debisini iyileştirdiği gösterilse de uzun süreli uygulamada etkinliği bilinmemektedir (70).

2.1.8. Klinik Bulgular

Klinik bulgu ve semptomlar altta yatan patolojiye göre farklılıklar gösterebilir. Semptomlar PH'ya özgül değildir ve hastalarda nefes darlığı, halsizlik, bitkinlik, angina, senkop görölebilir. İstirahat halinde semptomlar yalnızca çok ileri evre olgularda bildirilmektedir (49).

Pulmoner hipertansiyonun fizik muayene bulguları arasında; ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde şiddetlenme, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm, pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm ve sağ ventriköl yetersizliğine bağlı üçüncü bir kalp sesi duyulur. İleri evrelerde juguler venöz dolgunluk, hepatomegali, periferik ödem, assit ve soğuk ekstremiteler gelişebilir (34).

2.1.8.1. Özgül İlaç Tedavisi

Kalsiyum Kanal Blokerleri: Sadece, İPAH, kalıtsal PAH ve iştah baskılayıcı ilaçlara bağlı PAH'da, uygulanan vazoreaktivite testi sonucu pozitif saptanan hastalara başlanması önerilmektedir. Vazoreaktivite testi pozitif İPAH hastalarının yaklaşık yarısının uzun süreli kalsiyum kanal blokörü tedavisinden yarar gördüğü bildirilmiştir.

Tedavi başlandıktan 3-4 ay sonra yeterli klinik yanıt elde edilemezse tedaviye diğer özgül ilaçlar eklenmelidir. Diğer hastalıklarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonda da vazoreaktivite testi yapılabilirken (IIb-C), özellikle doğumsal kalp hastalığı ve bağ dokusu hastalığında uzun süreli kalsiyum kanal blokörü tedavisinin yararı net değildir (1).

Prostanoidler: Prostaglandin, endotel hücreleri tarafından üretilen ve bütün damar yataklarında güçlü vazodilatasyona neden olan bir bileşiktir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon patogeneğinde, endotel disfonksiyonu sonucunda azalmış prostaglandin sentezine bağlı yeterli vazodilatatör etki oluşmamaktadır (71). Güncel tedavide kullanılan prostaglandin analogları arasında beraprost, epoprostenol, iloprost, treprostinil ve selexipag yer almaktadır.

Beraprost: Kimyasal açıdan stabil ve oral yoldan aktif ilk prostaglandin analogudur. Avrupa ve ABD’de gerçekleştirilen çalışmalarda egzersiz kapasitesinde kısa süreli (3-6 ay) düzelmeye izlenirken, hemodinamik yarar sağlanmamıştır (72).

Epoprostenol: İPAH ve skleroderma ile ilişkili PH hastalarının dahil edildiği 3 randomize kontrollü çalışmada; semptomlarda iyileşme, egzersiz kapasitesinde artış ve hemodinamik iyileşmeler bildirilmiştir (73-75).

İloprost: Stabil formda prostaglandin analogudur. İntravenöz, inhaler ve oral formları mevcuttur. İloprost ile yapılmış iki çalışmada (AIR, STEP); egzersiz kapasitesi, semptomlar, pulmoner vasküler direnç ve klinik olaylarda iyileşme olduğu gösterilmiştir (76,77).

Treprostinil: Epoprostenolün bir trisiklik benzidin analogudur ve kimyasal yapısı oda sıcaklığında uygulamaya yetecek ölçüde stabildir. Treprostinil ile yapılmış dünya çapında en geniş randomize kontrollü çalışmada; egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve semptomlarda iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (78).

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

Ambrisentan: Endotelin-A reseptörü için seçici, propanoik asit sınıfından sülfonamid olmayan bir endotelin reseptör antagonistidir. Ambrisentan bir pilot ve iki randomize kontrollü çalışmada (ARIES 1 ve 2) değerlendirilmiş ve İPAH, bağ dokusu hastalığı ve HIV enfeksiyonu ilişkili PAH hastalarında semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve klinik tablonun kötüleşmesine kadar geçen süre açısından etkin olduğu gösterilmiştir (79).

Sitaksentan: Endotelin-A reseptör antagonistidir. DSÖ-FS II ve III olan İPAH, bağ dokusu hastalığı ve doğumsal kalp hastalığı ilişkili PAH hastaları üzerinde yapılan iki randomize kontrollü çalışmada, egzersiz kapasitesinde artış ve hemodinamik iyileşmeler gösterilmişse, yüksek oranda karaciğer toksisitesi izlenmesi nedeniyle 2010 yılında piyasadan çekilmiştir (80).

Bosentan: Endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonistidir. Bosentan 5 büyük randomize kontrollü çalışmada (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 ve EARLY) PAH (İPAH, BDH ve Eisenmenger ile ilişkili PAH) hastalarında değerlendirilmiş ve egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıf, hemodinamik durum, ekokardiyografi ve Doppler değişkenleri ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açısından düzleme sağladığı gösterilmiştir (81-85). Geri dönüşümlü ve doz bağımlı karaciğer toksisitesi olasılığı (%10) nedeniyle ayda bir kez karaciğer fonksiyon testi bakılması önerilir.

Macitentan: Endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonistidir ve endotelin-A seçiciliği endotelin-B'ye kıyasla 50 kat daha fazladır. Macitentan ile tedavi edilen 742 hastanın dahil edildiği çalışmada (SERAPHIN), PH hastaları arasında morbidite ve mortaliteyle ilgili birleşik sonlanım noktalarında azalma ve egzersiz kapasitesinde artış bildirilmiştir (86).

NO Yolağı Üzerinden Etkili İlaçlar – Pulmoner arteriyel hipertansiyondaki tedavi yaklaşımlarından bir diğeri ise, NO sinyal yolağını hedef almaktadır. Nitrik oksit ile uyarılan çözümlü guanilat siklaz (sGC), vasküler yatakta vazodilatasyona yol açan cGMP oluşumuna neden olur. Ortamdaki cGMP ise fosfodiesteraz tip-5 (PDE5) enzimi tarafından GMP'ye yıkılır. Grup 1-PAH tedavisinde uzun yıllardır kullanılan fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri (PDE5İ; sildenafil, tadalafil, vardenafil), PDE5 inhibisyonu yaparak ortamdaki cGMP miktarının artışına ve sonuç olarak vazodilatasyona yol açarak etki göstermektedirler.

Riociguat: Endojen NO ile birlikte sinerjik etki gösteren ayrıca NO'dan bağımsız bir şekilde sGC'yi uyarıp cGMP oluşumuna yol açan ve sonuç olarak vazodilatasyona neden olan yeni bir ilaçtır. 443 PH hastası üzerinde yapılmış randomize kontrollü çalışmada (PATENT), 2.5 mg'a kadar çıkılan dozlarda günde 3 defa verilen oral riociguat ile tedavi edilen grupta egzersiz kapasitesi, DSÖ-FS ve klinik kötüleşme zamanı üzerine olumlu sonuçlar gösterilmiştir (87).

Sildenafil: Selektif PDE5İ'dir. Sildenafil ile tedavi edilen PAH hastalarında egzersiz kapasitesi, semptomlar ve/veya hemodinamik göstergeler üzerine olumlu sonuçların olduğu, beş randomize kontrollü çalışmayla gösterilmiştir (88-91).

Tadalafil: Selektif PDE5İ'dir. Tadalafil ile yapılan randomize kontrollü çalışmada (PHIRST), 406 PH hastasında (%53 hasta bosentan almakta) egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinamik veriler ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman üzerinde olumlu sonuçlar gösterilmiştir (92).

Vardenafil: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörüdür. Vardenafil ile yapılan randomize kontrollü çalışmada (EVALUATION), 66 PH hastasında günde iki doz 5 mg vardenafilin egzersiz kapasitesi, hemodinamikler ve klinik kötüleşme zamanı üzerinde olumlu sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (93).

2.1.8.2. Kombinasyon Tedavisi

Prostasiklin, endotelin ve NO yolağı olmak üzere üç farklı sinyal yolağının dahil olduğu PH tedavisi için kombinasyon tedavisi çekici bir seçenek haline gelmiştir. Kombinasyon tedavisi ardışık (sequential) ya da baştan kombinasyon (upfront) tedavisi şeklinde uygulanabilir.

2013 Nice V. Dünya PH Sempozyumu'nda kombinasyon tedavisi ile ilgili yeni öneriler ortaya atılmıştır. Ardışık kombinasyon tedavisi, başlangıç monoterapiye yeterli klinik yanıt olmayan PH hastalarında sınıf I, kanıt düzeyi A olarak önerilirken, DSÖ-FS III ve IV olan hastalarda baştan kombinasyon tedavisi ise sınıf IIb, kanıt düzeyi C olarak önerilmiştir. Kombinasyon tedavisine (maksimal medikal tedavi) rağmen yeterli klinik yanıtın alınmadığı seçilmiş hasta grubunda balon atriyal septostomi sınıf IIa, kanıt düzeyi C olarak önerilmiştir (2009 ESC kılavuzunda bu işlem sınıf I, kanıt düzeyi C olarak önerilmekteydi). 2013 V. Dünya PH Sempozyumu'nda öne çıkan bir diğer nokta

ise, başlangıç monoterapisine yetersiz klinik yanıt ya da maksimal kombinasyon tedavisine yetersiz klinik yanıt doğrulandıktan hemen sonra, hastaların akciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmesi gerektiği önerisidir.

2.1.9. Prognoz

PH bulunan hastaların bakımında klinik olarak anlamlı biyomarkerların arayışı, klinisyenler için önemli bir hedef olmuştur.

2.1.9.1. Etiyoloji

Pulmoner hipertansiyon etyolojisi prognozu anlamlı olarak etkilemektedir. Grup 1 diğer hastalıklarla ilişkili PAH grubunda yer alan bağ dokusu hastalığı ve HIV ilişkili PAH hastalarında sağkalım kötü, grup 1 diğer hastalıklarla ilişkili PAH grubunda yer alan doğumsal kalp hastalığı ilişkili PAH hastalarında sağkalım daha iyi saptanmıştır (2). Son yıllarda yapılan PAH klinik sınıflaması temelli prognostik çalışmaların sayısı artmaktadır. REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management) kayıt çalışmasında 1 yıllık yüksek mortalite belirteçleri arasında bağ dokusu hastalığına bağlı PAH, kalıtsal PAH ve portal hipertansiyon gösterilmiştir (94).

2.1.9.2. Demografik özellikler ve komorbiditeler

Çok genç ya da ileri yaş (<14 yaş ya da >65 yaş) İPAH'ta kötü prognoza işaret etmektedir (1). REVEAL kayıt çalışmasında 60 yaş üstü erkek ve böbrek yetersizliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (94).

2.1.9.3. Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflandırması (DSÖ-FS)

Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı (DSÖ-FS) sağkalım açısından güçlü bir tahmin göstergesi olmaya devam etmektedir. Tedavi edilmeyen İPAH ya da kalıtsal PAH hastalarında medyan sağ kalımın DSÖ-FS IV'te 6 ay, DSÖ-FS III'te 2,5 yıl, DSÖ-FS I ve II'de ise 6 yıl olduğu gösterilmiştir (3). Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflandırması Tablo 2'de sunulmuştur.

Bazı çalışmalarda tek değişkenli analizlerde fonksiyonel sınıfın sağkalımla ilişkili olduğu ancak çok değişkenli analizlerde bu ilişkinin kaybolduğu, bu nedenle

fonksiyonel sınıf ve sağkalım arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (3,95-98).

DSÖ-FS'nin kullanılmadığı çocuk yaş grubundaki hastalarda Ross Sınıflandırması kullanılabilir. Ross Sınıflaması Tablo 3'te sunulmuştur (143).

Tablo 2. DSÖ fonksiyonel sınıflandırması

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

Tablo 3. Ross Sınıflandırması

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

2.1.9.4. Ekokardiyografi

Transtorakik ekokardiyografinin PH prognozunu belirlemedeki yeri, nispeten az sayıdaki literatür bilgisine dayanmaktadır. Özellikle, klinik sonuçlanımlarda belirleyici olan sağ ventrikül fonksiyon değerlendirmesini temel almaktadır. Bunlar arasında çok değişkenli analizde prognostik değeri en yüksek olanlar; perikard effüzyonu, sağ atriyum alan indeksi/indeksli sağ atriyum alanı, sol ventrikül eksantrisite indeksi (96) ve RV Doppler indeksidir (100). Sistolik pulmoner arter basıncının prognostik değeri

yoktur (96). Triküs pit anüler plan sistolik esneme mesafesinin (TAPSE) prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (4). Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventrikül end-diastolik ve end-sistolik volüm gibi sağ ventrikül adaptasyon indeksleri pulmoner hipertansiyonda sağ kalp yetmezliği, klinik kötüleşme ve mortaliteyi öngören prognostik göstergelerdir (5-9). Tei indeksi, rutin poliklinik uygulamalarda kolaylıkla elde edilebilir ve ön-ardyük, kalp hızı ve kan basıncı gibi değişkenlerden bağımsız olarak miyokard performansı hakkında güvenilir bilgi verir (184).

Prognostik değerlendirmede takipte ve tedaviyi yönlendirmede ekokardiyografik parametrelerin kullanımındaki kısıtlamalar, sağ ventrikül boyut ve fonksiyonunu bildiren metodların tutarlı olmaması ve tekrarlanabilir sağ taraflı boşluk ölçümleri elde etmedeki teknik zorluklarla ilgilidir. Testi uygulayan teknisyenlerin farklı beceri düzeylerinden kaynaklanan değişkenlik de vardır.

2.1.9.5. Hemodinamik Parametreler

Artmış ortalama pulmoner arter basıncı, sistolik arter basıncı ve azalmış kardiyak indeks mortalitede artış ile ilişkilidir (3).

2.1.9.6. Egzersiz Kapasitesi

Hastalarda objektif egzersiz kapasitesini değerlendirmek için genellikle 6 dakika yürüme testi ve kardiyopulmoner egzersiz testi kullanılır. 6 dakika yürüme testi teknik açıdan basit, ucuz, tekrarlanabilir ve her klinikte yapılabilecek bir testtir (101). Test sırasında yürünen mesafe yanında, efor dispnesi (Borg ölçeği), parmaktan ölçülen oksijen satürasyonu ve koldan ölçülen arteriyel basınç kaydedilmektedir. 6 dakika yürüme mesafesi ve hemodinamik parametreler arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (128,129). Yürüme mesafesinin; 332 metrenin (128) bazı yayınlarda ise 250 metrenin (130) altında olması ve %10'un üzerinde oksijen desatürasyonu, PH hastalarında olumsuz prognozu göstermektedir (131).

Kardiyopulmoner egzersiz testi; kardiyak fonksiyon, gaz değişimi ve musküler fizyolojinin değerlendirilmesine tamamlayıcı bir yaklaşım sağlar. Kardiyopulmoner egzersiz testi yapılan İPAH hastalarında, doruk oksijen kullanımının (<10.4 ml O₂/kg/dk) ve egzersiz sırasında doruk sistolik arteriyel basıncın (<120 mmHg) bağımsız kötü prognoz göstergeleri olduğu belirlenmiştir (102).

2.1.9.7. Biyokimyasal Parametreler

Pulmoner hipertansiyon hastalarında RV yetersizliğinin prognozu olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu yüzden RV fonksiyonlarının girişimsel olmayan yöntemler ile izlenmesi giderek önem kazanmaktadır.

Beyin natriüretik peptid (BNP), miyokard duvar stresine yanıt olarak salınan, vazodilatasyon ve natriürece neden olan protein yapıda bir maddedir. BNP sentezinin son aşamasındaki öncül molekül olan yüksek molekül ağırlıklı proBNP'nin biyolojik olarak aktif olmayan N-terminal segmentine (NT-proBNP) ve düşük molekül ağırlıklı BNP'ye ayrılmasıdır. NT-proBNP'nin yarılanma ömrü daha uzundur ve bu molekül gerek kan dolaşımında gerekse örnek alındıktan sonra daha stabildir. Pulmoner hipertansiyonda başlıca ölüm nedeni RV yetersizliğidir ve BNP/NT-proBNP düzeyleri RV işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır (25). Pulmoner hipertansiyon hastalarında BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri hem başlangıçta risk düzeyi belirlemede hem de izlemde tedavi etkinliğini değerlendirmek için ölçülen oldukça önemli biyokimyasal parametrelerdir. Nagaya ve ark. başlangıçtaki medyan BNP değeriyle (150 pg/mL) prognozun iyi ya da kötü olduğu hastaların ayırt edilebildiğini göstermişlerdir (95). Üç aylık tedaviden sonra 60 hastadan 49'unda BNP ölçümü tekrarlanmış ve BNP düzeyinin >180 pg/mL olmasının uzun dönemde kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hayatta kalan hastalarda plazma BNP düzeyinin anlamlı ölçüde azaldığı, exitus olan hastalarda tedaviye rağmen yükseldiği gösterilmiştir (103).

Sistatin C'nin erişkinlerde sol kalp yetersizliği ve kardiyovasküler mortalitenin önemli bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (19-21). Sistatin C düzeylerinin akut sol kalp yetmezliğine bağlı mortalitenin değerlendirilmesinde NT-proBNP'den daha üstün bir parametre olabileceği ileri sürülmüştür (22,23). Sistatin C düzeylerinin sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile daha güçlü korelasyon gösterdiği, sistatin C düzeylerinin pulmoner hipertansiyon tanılı erişkin hastalarda bir biyomarker olarak kullanılabileceği iddia edilmiştir (24,25). Fenster ve ark. (25) serum sistatin C düzeyleri ile sağ ventrikül fonksiyonlarının anatomik ve fizyolojik parametrelerini karşılaştırmışlar ve PAH hastalarında sağ ventrikül fonksiyonu ile korele olan anormal derecede yüksek serum sistatin C düzeyleri saptamışlardır.

Serum ürik asit düzeyi iskemik periferik dokularda oksidatif metabolizma bozukluğunun göstergesidir ve İPAH hastalarında yüksek ürik asit düzeylerinin olumsuz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (104).

Torbicki ve ark. (105) Grup 1 PAH ve grup 4 kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarında troponin T yüksekliğinin, ölümcül sonlanım açısından bağımsız tahmin göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir.

2.1.9.8. Kapsamlı Prognoz Değerlendirilmesi

Grup 1 PAH hastalarının kontrollerinde, prognostik önemi kabul edilmiş değişkenler üzerinde durulmakta, tedavi kararlarında semptomları ve egzersiz kapasitesini yansıtan ve sonlanımın tahmin edilmesi açısından önemli olan parametreler temel alınmaktadır.

ERS/ESC 2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda, prognostik önemi bilinen ve izlemde yaygın biçimde kullanılan bir dizi parametre Tablo 4'te özetlenmiştir. Her görüşmede tablodaki bütün parametrelerin değerlendirilmesi gerekmezken, kılavuza ait uygun değerlendirme ve zamanlamaya ilişkin öneriler Tablo 5'de yer almaktadır. Çeşitli değerlendirmelerde birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilebileceği için, tek bir parametreye dayanmamak önem taşımaktadır.

Tablo 4. Pulmoner hipertansiyonda hastalığın ağırlık derecesini, stabilitesini ve prognozunu değerlendirmede önemi kabul edilmiş parametreler

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

Tablo 5. PH hastalarında önerilen izlem parametreleri ve zamanları

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

aTavsiye edilmektedir

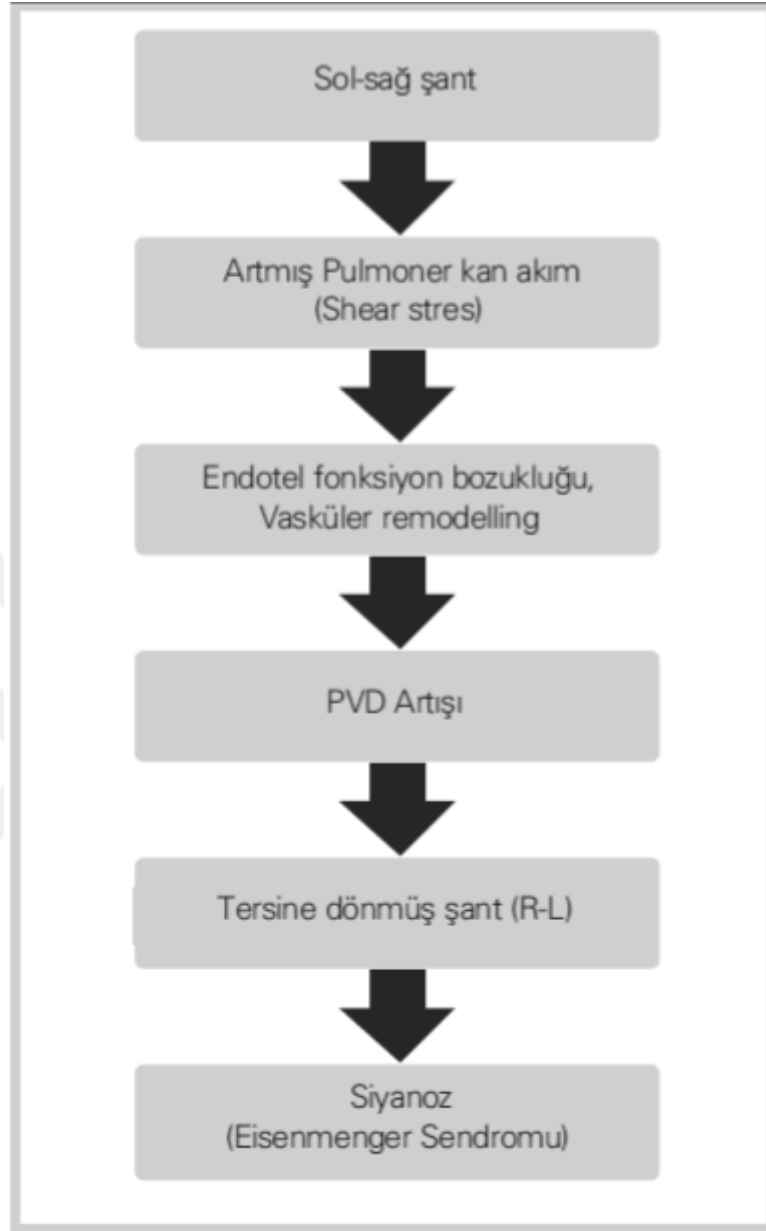
bYapılmalıdır

Kısaltmalar: DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı; EKG: Elektrokardiyografi; 6-DYM: 6 dakika yürüme mesafesi; KPET: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; BNP: Beyin natriüretik peptid; Kİ: Kardiyak indeks; SAB: Sağ atriyal basınç; TTE: Transtorasik ekokardiyografi; SKK: Sağ kalp kateterizasyonu

ESC 2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır (Eur Heart J 2009; 30: 2493-537)

2.2. Eisenmenger Sendromu

Eisenmenger sendromu (ES) tersine dönmüş santral şantlı pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanabilir. Düzeltilmemiş geniş bir sol sağ şant pulmoner vasküler dirençte (PVD) irreversibl hale gelen artış yapar. Bu artışın sonucunda ya çift yönlü ya da tersine şant oluşur ve hipoksemi gelişir. Yüksek akımlı şantın oluşturduğu pulmoner vasküler obstrüktif hastalık PVD artışından sorumludur. Eisenmenger sendromunun fizyopatolojisi şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. Eisenmenger sendromunun fizyopatolojisi

Birçok konjenital defekt ES'ye yol açabilse de olguların %70-80'nini ventriküler septal defekt, AV septal defekt ve patent duktus arteriosus oluşturur. Trunkus arteriosus, univentriküler kalpler seyrek görülen nedenlerdir. Geniş şantlarda pulmoner vasküler obstrüksiyon genellikle hayatın ilk 2 yılında gelişir. Atriyal septal defektli hastalarda erişkin yaşta PH görülse de bunun nedeni tartışmalıdır.

Fizik Muayene Bulguları:

- Santral siyanoz ve çomak parmak

- Hipoksemi (istirahat oksijen saturasyonu <%90)
- Pulmoner arteriyel basınç artışı ve buna bağlı bulgular
- Üfürümler (pulmoner ve triküspid yetersizlik)
- Akciğerler dinleme bulguları doğaldır.

2.2.1. Eisenmenger Sendromunun Klinik Seyri

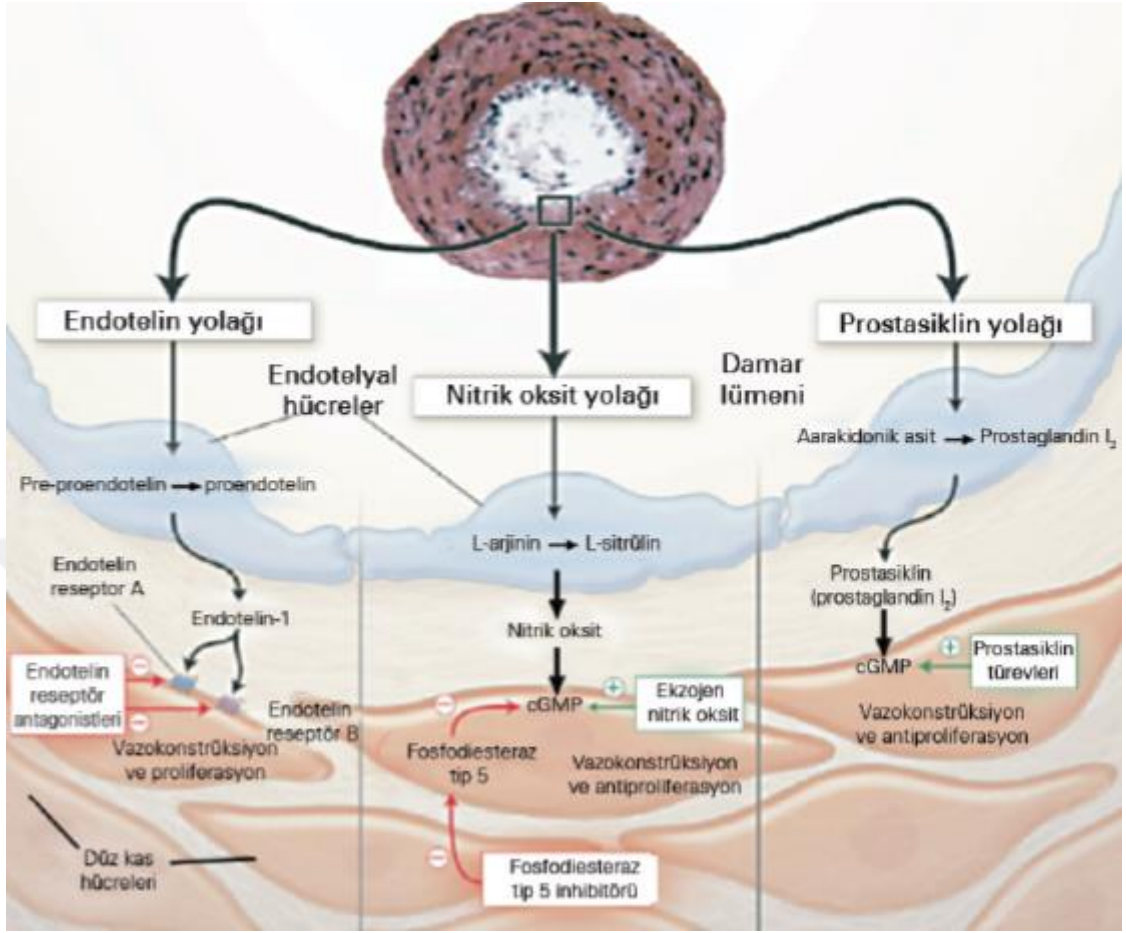
Çocuk yaşta asemptomatik olabileceği gibi siyanoz ve egzersiz kapasitesinde azalma ile kendini gösterebilir. Erişkin yaşa doğru progresif kötüleşme olur. ES hastalarının çoğunluğu erişkin yaşa ulaşır. Kötü prognoz göstergeleri senkop, yüksek sağ atriyal basınç, istirahatte ileri hipoksemi (<%80 transkutanöz oksijen saturasyonu) olarak belirlenmiştir (106).

Eisenmenger sendromlu hastalarda en sık ani ölüm (%30) gözlenir. Konjestif kalp yetersizliği (%25), hemoptizi (%15) ve diğer nedenler (gebelik, kalp dışı cerrahi, infektif endokardit, beyin absesi) (%30) ölüm sebepleri arasında sayılabilir.

2.2.2. Eisenmenger Sendromunda Takip ve Tedavi

Eisenmenger sendromu oluştuktan sonra cerrahi ve kateter yaklaşımlarının rolü kısıtlıdır. Takipte komplikasyonların tedavisi ön plandadır. Komplikasyonların en önemli nedeni kronik hipoksemdir (106).

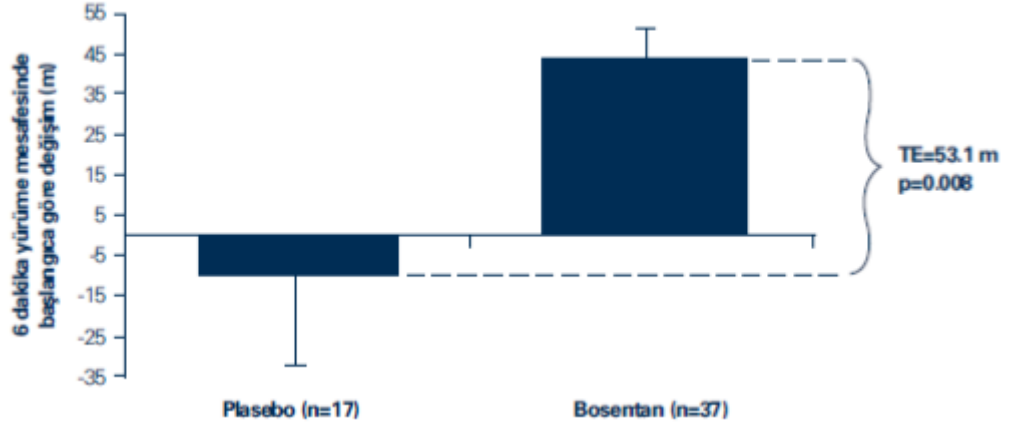
Komplikasyonların takibi dışında esas tedavi kalp ve akciğer transplantasyonudur. Ancak transplantasyon sınırlı sayıda hastada uygulanabilmektedir. İlaç tedavisi olarak dijital, diüretikler, antiaritmik ilaçlar ve bazı olgularda antikoagülanlar kullanılmaktaysa da hiçbirinin ölümü önlediği veya kötüleşmeyi durdurduğu gösterilememiştir. Eisenmenger sendromunda PH fizyopatolojisine yönelik spesifik ilaç tedavileri gündeme gelmiştir. Şekil 3'te pulmoner hipertansiyon fizyopatolojisinde etkili yolaklar ve tedavi seçenekleri özetlenmiştir.



Şekil 3. Pulmoner hipertansiyon fizyopatolojisinde etkili yollar ve tedavi seçenekleri

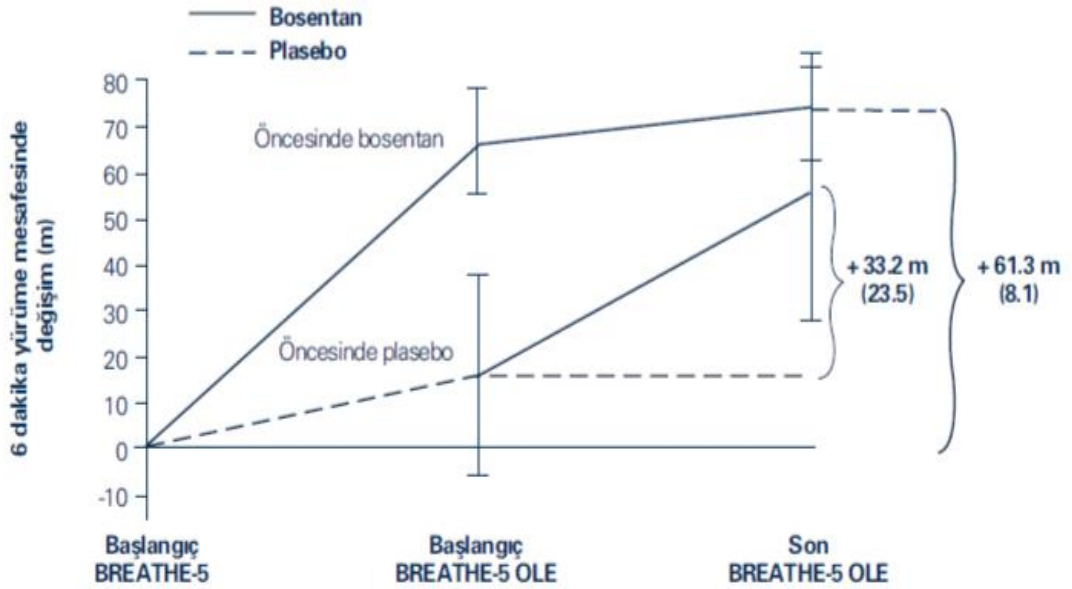
Pulmoner hipertansiyon tedavisinde yapılan çalışmalara alınan hastaların büyük bir çoğunluğu idiyopatik PH veya bağ dokusu hastalıklarına bağlı PH olan hastalar olsa da bu çalışmalara alınan az sayıda ES hastasında da olumlu sonuçlar gözlenmesi çift kör plasebo kontrollü BREATHE-5 (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5) çalışmasının yapılmasına zemin hazırlamıştır (107).

BREATHE-5 çalışmasında bosentanın PVD'yi anlamlı ölçüde düşürdüğü ve fonksiyonel kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir (108). BREATHE-5 çalışmasında bosentanın 6 dakika yürüme mesafesine etkisi Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. BREATHE-5 çalışmasında bosentanın 6 dakika yürüme mesafesine etkisi

Bu çalışmanın bitimi sonrası başlanan açık ilaç takip çalışmasında egzersiz kapasitesinde ve fonksiyonel sınıfta sağlanan yararların 24 hafta süresince artarak sürdüğü gösterilmiştir (109). Şekil 5’te Breathe-5 OLE takip çalışması verilmiştir.



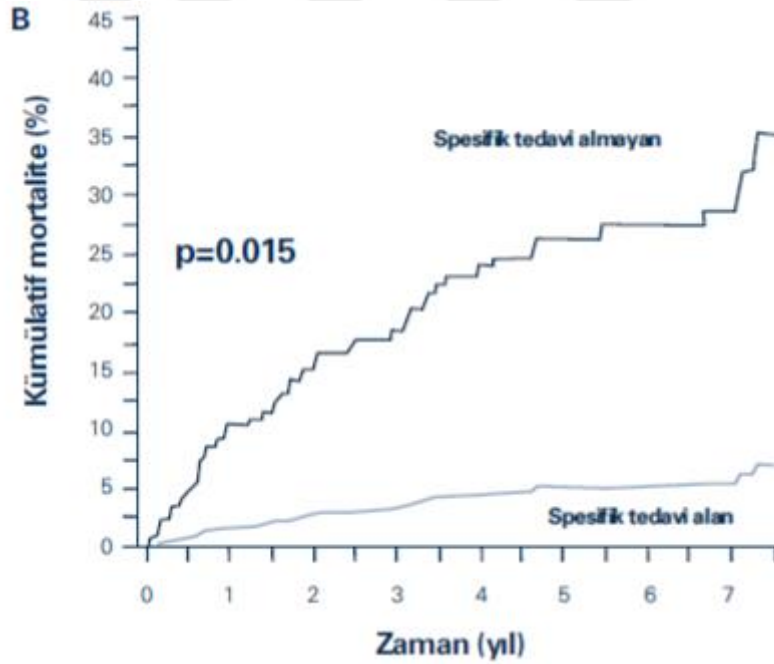
Şekil 5. Breathe-5 OLE takip çalışması

Endotelin reseptör antagonistleri dışında fosfodiesteraz -5 inhibitörleri ile de yapılan küçük ölçekli kısa süreli çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda fonksiyonel sınıfta iyileşme, oksijen saturasyonlarında ve kardiyopulmoner hemodinamik bulgulara düzelmeye gözlenmiş, ilaçlar iyi tolere edilmiştir (110).

Zhang ve arkadaşlarının 84 ES hastasında yaptığı 12 aylık sildenafil çalışmasında egzersiz kapasitesinde, hemodinamik verilerde ve sistemik oksijen saturasyonunda iyileşme bildirilmiştir (111).

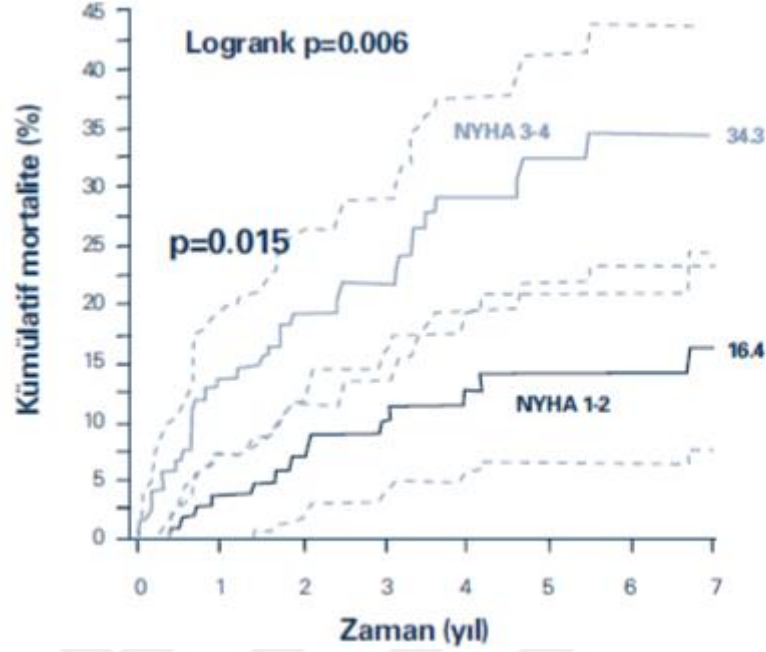
Prostasiklin analogları ile de yapılmış olumlu çalışmalar bildiren küçük ölçekli çalışmalar vardır. Monoterapinin yanısıra kombinasyon tedavisi ve erken tedavi daha sık denenen tedavi yöntemleridir.

Spesifik tedavinin mortaliteyi etkileyip etkilemediği randomize çalışmalar ile gösterilememiş olsa da Dimopoulos ve arkadaşlarının izlediği 229 hastanın retrospektif izleminde yararlılıkları rapor edilmiştir. Şekil 6'da spesifik tedavi alan hastalarda mortalite gösterilmiştir.



Şekil 6. Spesifik tedavi alan hastalarda mortalite

Dimopoulos ve arkadaşları bu çalışmada ayrıca fonksiyonel kapasitesi izlem esnasında sınıf I-II olanların sağ kalımının, III-IV olanlara kıyasla daha iyi olduğunu rapor etmişlerdir (112). Şekil 7'de fonksiyonel sınıfa göre mortalite gösterilmiştir.



Şekil 7. Fonksiyonel sınıfa göre mortalite

Eisenmenger sendromu doğumsal kalp hastalığının en ağır ve öldürücü evresidir. Kesin tedavisi kalp ve akciğer transplantasyonudur. Yakın zamanlara kadar palyatif tedavilerle yetinmek zorunda kalınmakta iken son 10 yıldır hastaların yaşam süresi ve kalitesini artıran spesifik tedaviler gündeme gelmiştir. Bu alanda erken tedavi, kombinasyon tedavisi ve pulmoner damardaki yeniden biçimlenmeyi tersine döndürecek tedavi seçenekleri ile ilgili araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.3. Sistatin C

Sistatin C'den ilk olarak Clausen J. 1961'de yayımlanan raporunda, insan serebrospinal sıvısında 'serebrospinal sıvı spesifik' bir protein olarak bahsetmiştir ve adına CSF demiştir (144). Butter E.A. ve Flynn F.V.'de aynı yıl, proteinürili hastaların idrarında post-gamma globülin dedikleri bir protein tarif etmişlerdir (144). 1962'de Hochwalc G.M. ve Therbecke G.D; plevral sıvıda, idrarda, merkezi sinir sisteminde, kan ve plazmada bir proteinin varlığını araştırmış ve bu proteini gamma elektroforetik mobilitesine dayalı olarak gamma trace olarak adlandırmışlardır (144). Bu adlandırmalar son 20 yılda post gamma globulin ve gamma trace'den Sistatin C olarak değişime uğramıştır (144).

Sistatin C, bir sistein proteaz inhibitörü olup 13 kDa ağırlığında polipeptid yapıda sitoplazmik bir proteindir (125). Bir housekeeping gen ürünü olup tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmektedir. Vücuttaki bütün hücrelerde üretim hızı sabittir, günün saatlerinden etkilenmez. Düşük moleküler ağırlık ve pozitif elektrik yüküne sahip olması nedeniyle glomerüllerden serbestçe süzülür ve proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek yine burada katabolize olur. Sistatin C'nin böbrek dışında atılım yolu yoktur (126). İnflamatuar olaylar sentezini etkilemez, bu nedenle akut faz proteini değildir (125). Üretim hızının sabit olması, glomerüllerden tamamına yakınının süzülmesi, vücut kitlesinden ve kas oranından etkilenmemesi, serum düzeyinin yaş ve cinsiyete göre değişmemesi nedeniyle kreatinine göre glomerüler filtrasyon hızını (GFR) daha duyarlı şekilde göstermektedir (127). Sistatin C bütün üyelerinin sistein proteinaz inhibitörü olduğu Sistatin süper ailesine aittir (145,146). Sistatin süper ailesi 3 protein ailesine bölünmüştür. Bu aileler tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Sistatin süper ailesi

Aile 1	Aile 2	Aile 3
Cystatin A Cystatin B	Cystatin C Cystatin D Cystatin S Cystatin SU=SN Cystatin SA	Düşük molekül ağırlıklı kininojen (LMWK) Yüksek molekül ağırlıklı kininojen(HMWK)

Aile 1 üyeleri genel olarak intraselüler, aile 2 üyeleri ekstraselüler, aile 3 ise intravasküler dağılmıştır (147-149).

Sistatin A: Epidermal hücrelerde ve polimorfonükleer lökositlerde bulunmuştur.

Sistatin B: Squamöz epitel hücrelerinde ve lenfositlerde bulunmuştur.

Sistatin C: Özellikle adrenal medullada, pankreas adacıklarında, tiroid bezinde ve adenohipofizde yoğun olarak bulunmuştur. Ayrıca beyin kortikal nöronlarında da varlığı tespit edilmiştir. Sistatin C bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlardadır (150).

Sistatin S: Tükürük ve gözyası gibi temel sekresyonlarda bulunur.

Kininojenler: Plazmada, sinovyal sıvı ve amniyotik sıvıda bulunur (151).

2.3.1 Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları

Sistatin C'nin primer yapısı, fizikokimyasal ve immunolojik özellikleri belirlenmişse de biyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. (147,150) Ancak sistein proteinaz ailesinin üyeleri birçok hücrel prosedürde rol oynarlar:

1. İntraselüler peptid ve proteinlerin katabolizmasında
2. Prohormonların proteolitik parçalanmasında
3. Kollagen metabolizmasında
4. Malign hücrelerin normal dokulara penetrasyonunda (147,152).

Sistatinler endojen ve ekzojen sistein proteinaz aktivitesini düzenler. Sistein proteinazların zarar verici proteolitik etkilerini düzenlemede ve lokal olarak sınırlamada rol oynadıklarına inanılmaktadır (147,150). Sistatin C'nin inflamatuvar süreçte kuvvetli bir düzenleyici olabileceği ve viral, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı iddia edilmektedir. Kemotaktik ve kemokinetik etkisi olduğu gösterilmiştir (153). Sistatin C'nin monositler veya makrofajlardan sekresyonu ve sistatin C ile komplemanın 4. komponenti arasındaki özel ilişki, inflamasyonun doku bölümü için özel olabilir. Sistatin C'nin lökosit kemotaksisini ve fagositozunu modüle ettiği ve inflamatuvar süreçte düzenleyici rol oynadığı öne sürülmektedir (148). Tavera ve ark. fare glomerüler mezengial hücre konvansiyonel kültürlerinin, önemli miktarlarda sistatin C salgıladığını göstermişlerdir (147). Sistein proteinazlardan Katepsin B, H, K, L'nin glomerül üstündeki varlığı ve endojen glomerüler sistein proteinazlarının intakt bazal membran parçalama kabiliyeti esas alınır, sistatin C'nin mezengial hücre proliferasyonu ile seyreden glomerüler hastalıklarda önemli bir faktör olduğu söylenebilir (147).

Sistatin C'nin genel koruyucu fonksiyonları da vardır. Bağ dokusunu; ölen hücrelerden veya malign hücrelerden salgılanan, intraselüler enzimlerin yıkımından korumaktadır. Diğer aile 2 sistatinleri; sistatin D, S, SN, SA'nın insan vücut sıvılarında daha kısıtlanmış dağılımları vardır ve sistatin C ile birlikte aynı zamanda mikrobiyal enfeksiyonlara karşı defans oluşturabilirler. Çünkü birçok parazitik protozoa, örneğin dizanteriye sebep olan entamoeba histolytica ve chagas hastalığına sebep olan

trypanosoma cruzi; parazit-hastalık ilişkisinin karışık fonksiyonu ile sistein peptidazları üretmektedir. Ayrıca sistatinlerin antiviral fonksiyonu polio, herpes simplex ve koronovirüs ile enfekte hücre kültürlerinde gösterilmiştir (154). İnsan sistein proteinazları (katepsin H, L, B, G, N, S, elastaz, papain, ficin, bromelain, calpain, dipeptidil peptidaz) protein ve peptidlerinin intraselüler katabolizmasında önemli rol oynamaktadırlar. Prohormonların proteolitik sürecinde, kollagen katabolizmasında, malign hücreler tarafından normal dokuların penetrasyonunda, mikroorganizmaların sistein proteinazlarının, onların multiplikasyonunda ve doku penetrasyonunda aktif olduğuna inanılır. Sistatinlerin ise sistein proteinazların potansiyel zararlı proteolitik aktivitesini lokal olarak sınırlamada ve düzenlemede rol oynadığı düşünülür. Her bir sistatin kendi spesifik inhibitör spektrumunu içerir (147).

2.3.2 Sistatin C'nin Çeşitli Vücut Sıvılarındaki ve Dokulardaki Dağılımı

Sistatin C büyük oranda nükleuslu hücrelerden sentez edilir ve özellikle nöroendokrin hücrelerde yoğun olarak bulunur. En yüksek konsantrasyonları seminal sıvı, serebrospinal sıvı ve süttedir. Bütün vücut sıvılarında fizyolojik olarak uyumlu konsantrasyonlarda bulunur (146,150,155).

Sistatin C'nin üretimi inflamasyonla değişmez. Bu yüzden bir akut faz proteini değildir.

Sistatin C geninin yapısı pek bilinmemektedir. Pek çok insan dokusundan serbestlenen sistatin C düşük molekül ağırlıklı ve fizyolojik pH'ta pozitif yüklü olması nedeniyle glomerüllerden kolaylıkla filtre olur. Daha sonra proksimal tübüler hücrelerden reabsorbe edilir ve burada katabolize olur.

Sistatin C'nin vücut sıvılarındaki dağılımı normal erişkinde; 0,6-2,5 mg/lit, ortalama 1,0 mg/lit'dir (147). Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu 3,2-12,5 mg/lit ortalama 5,8 mg/lit'dir. Bu miktar normal plazma konsantrasyonunun 5-6 katıdır. Bu durum sistatin C'nin merkezi sinir sisteminde üretildiğini düşündürmektedir. Koroid pleksusun sistatin C üretmekte ve aynı zamanda aktif olarak onu sekrete etmekte olduğu gösterilmiştir (151,156). 3 aylıktan küçük çocuklarda kısmen yüksek serebrospinal sıvı konsantrasyonlarının yaklaşık 22 mg/lit'ye kadar çıktığı tespit edilmiştir (157). Sistatin C'nin idrardaki konsantrasyonu yaklaşık 0,03-0,3 mg/lit, tükürükte 1,8±0,9 mg/lit'dir (151). En yüksek sistatin C konsantrasyonu seminal plazmada, ortalama 51 mg/lit olarak kaydedilmiştir (147,151).

Sistatin C immunohistokimyasal çalışmalarla çeşitli nöroendokrin hücrelerin sitoplazmalarında gösterilmiştir. Sistatin C bazı normal adenohipofizal hücrelerde (özellikle lütein hormon üreten hücreler), pankreatik adacık hücrelerinde, tiroid bezi C hücrelerinde, adrenal medulla hücrelerinde ve bazı insan beyin kortikal nöronlarında araştırılmıştır (158). Nonhipersekrete suprasellar-pituitary adenomlar (görme yoluyla baskı yapan), glukagon üreten pankreatik islet hücre karsinomları, kalsitonin üreten medüller tiroid karsinoması ve norepinefrin üreten feokromasitoma gibi birçok neoplastik dokunun sistatin C ürettiği tespit edilmiştir (156,158,159).

2.3.3 Sistatin C Metabolizması

Hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerden sabit hızda üretilen ve serum ve plazmada oldukça stabil olan sistatin C ekstraselüler sıvıdan düşük moleküler ağırlığı ve bazik pH'ı nedeniyle glomerül membran aracılığıyla kolayca filtre edilir. Tamamı reabsorbsiyona uğrar ve proksimal tübül hücrelerince kolaylıkla katabolize edilir (146,147).

2.3.4 PH ve Sistatin C

Sistatin C glomerüler filtrasyon hızı (GFR) için yeni bir biyomarker olup serum kreatinininden daha özgül ve duyarlı bir göstergedir (128). Serum konsantrasyonu yaş, cinsiyet, kas kütlesi, vücut yağ içeriği, hiperbilirubinemi, hemoliz, diyet; çocuklarda ise yaş, boy, cinsiyet ve vücut kompozisyonundan etkilenmez (129).

Kaiser ve ark. (130) serum kreatinin değeri normal aralıkta olan prekapiller PH hastalarında sistatin C'nin prognozu tahmin etmede anlamlı bir değere sahip olduğunu göstermişlerdir.

Cheng ve ark. (131) sol ventrikül hipertrofisi geliştirilmiş ratların miyokardiyumunda artmış sistatin C mRNA'sı tespit etmiş ve sistatin C'nin hipertrofik kardiyomiyopatili ratlardan alınan miyokardial ekstraktlardaki elastolitik aktiviteyi inhibe ettiğini göstermişlerdir.

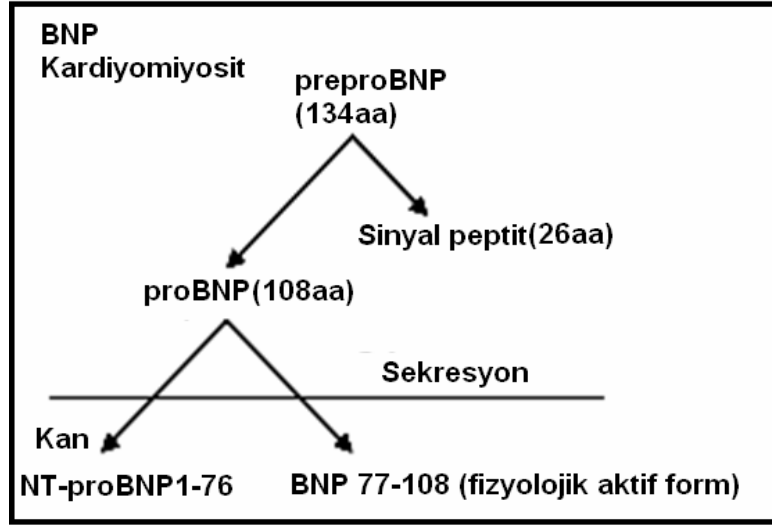
Fenster ve ark. (25) pulmoner hipertansiyonda (PH) serum sistatin C düzeylerinin sağ ventrikül (RV) morfolojisi, fonksiyonu ve basıncı ile korele olduğu hipotezini test etmişler ve serum sistatin C konsantrasyonları ile sağ ventrikül fonksiyonlarının

anatomik ve fizyolojik parametrelerini karşılaştırmışlardır. Prospektif bir çalışmanın parçası olarak 14 PH hastası ve 10 kişilik kontrol grubuna aynı gün ekokardiyografik inceleme, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme yapılmış; sistatin C, beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal BNP (NT-ProBNP) için flebotomi uygulanmıştır. Kardiak MR görüntülemeyle RV ejeksiyon fraksiyonu, end-diyastolik volüm, end-sistolik volüm ve kitle indeksi hesaplanmış, RV sistolik basınç, strain ve diyastolik fonksiyon ekokardiyografi kullanılarak değerlendirilmiştir. RV sistolik basıncı PH hastalarında kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. PH hastalarında sistatin C düzeyleri kontrollerle karşılaştırıldığında anormal olarak yükselmiştir. Sistatin C, RV sistolik basınç, RV end-diyastolik volüm, RV end-sistolik volüm, mass indeksi, strain ve strain hızı ile pozitif korele iken; RV ejeksiyon fraksiyonu ile negatif korele bulunmuş. BNP ve NT-ProBNP, sistatin C ile karşılaştırıldığında aynı korelasyonlara sahipti. PH hastalarında sağ ventrikül fonksiyonu ile korele olan anormal derecede yüksek serum sistatin C düzeyleri bulmuşlar ve sistatin C'nin PH hastalarında yeni bir biyomarker olabileceğini düşünmüşlerdir.

2.4. Brain Natriüretik Peptid (BNP)

2.4.1. BNP Sekresyonu

Brain natriüretik peptidin esas kaynağı ventrikül miyokardı olmakla beraber kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Ancak fibroblastların ürettiği BNP'nin önemi ve katkısı bilinmemektedir. Bunun yanı sıra çeşitli nörohormonlar farklı kardiyak hücre tipleri arasında görev yaparak BNP üretimini uyarabilirler. BNP kalpte artan duvar gerilimi stresine yanıt olarak salınır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile salınımı artar (116). BNP miyosit içinde sentez edildiğinde 134 aminoasitten oluşan preproBNP yapısındadır. Daha sonra proBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Sentez edilen polipeptit sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt dolaşıma salınır. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar (117). Kalpte sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP olarak kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye ayrılır. NT-proBNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir (113-115). BNP sentezi şekil 8'de özetlenmiştir (118).



Şekil 8. BNP sentezi

2.4.2. BNP'nin Fizyolojik Etkileri

BNP'nin fizyolojik etkileri daha çok fareler üzerinde BNP enjeksiyonu, hücre ya da organlara artan konsantrasyonlarda BNP uygulanması veya aşırı BNP ekspresyonu yapan genetik modeller üretilerek incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucu BNP'nin natriüretik peptid reseptör (NPR) tip A ile bağlanarak intraselüler siklik guanozin monofosfat (cGMP) yapımına neden olduğu anlaşılmıştır. Biyolojik etkilerini, diürez, vazodilatasyon, renin ve aldosteron üretimi ile kalp ve vasküler kas hücre büyümesinin inhibisyonu olarak göstermektedir. Sıvı elektrolit dengesi üzerine etkisi ise santral sinir sistemindeki ve periferik dokulardaki aktivitesi aracılığı ile sağlanır. Özellikle hacim fazlalığı durumunda BNP'nin vazodilatör etkisi belirgindir ve kan basıncında belirgin düşme sağlar. BNP sempatik sinir sistemini, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini ve diğer vasokonstriktör moleküllerin sentezini inhibe eder. Böbrekler üzerine etkisi glomerül filtrasyon hızını ve sodyum atılımını artırmasıdır (119,120).

Natriüretik peptidler nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoluyla dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Nötral endopeptidaz, özellikle akciğer ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunur. Nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım, BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir. BNP 20 dakika, NT-proBNP ise yaklaşık 1-2 saatlik yarı ömre sahiptir (113).

2.4.3. PH ve BNP

Pulmoner hipertansiyon, klinik tanıdan çok aslında bir hemodinamik tanıdır. PH'nin klinik bulguları spesifik değildir ve hastalığın ilerleyen dönemlerine kadar genellikle fizik muayene ya da göğüs radyografisi, elektrokardiyografi gibi genel tanı testleriyle tespit edilemez. BNP'nin serum seviyeleri ortalama pulmoner arter basıncıyla ilişkilidir (121). Ancak pulmoner arter basıncı sağ ventriküler gerilime neden olacak kadar yüksek değilse BNP düzeylerinde artış genellikle olmaz. Bu nedenle BNP'nin erken evre PH hastalarında tanısal değeri sınırlıdır (122).

Van Albada ve ark. (123,124) PH'de BNP seviyesinin hastaların hemodinamik parametreleri, fonksiyonel kapasiteleri ve mortalite oranları ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Desteği

Çalışma Aralık 2017 -Mayıs 2018 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yerel Etik Kuruluna sunuldu ve 2017/529 protokol numarası ile 24.11.2017 tarihinde onay alındı. Tüm hasta ve kontrol olgularına çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formları imzalatıldı.

3.2. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya hasta grubu olarak Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı polikliniğinde takipli, yaşları 3.5- 21 yaş arasında değişen, yaş ortalaması 14.75 (yıl) olan pulmoner hipertansiyon tanılı 15'i kız, 7'si erkek toplam 22 gönüllü hasta alındı. Hastalar anjiokardiyografi ile ortalama pulmoner arter basınçları 25 mmHg'nın üzerinde ölçülmüş olan hastalardan seçildi. Kardiyovasküler sistem dışı diğer sistemlerle ilişkili sorunu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hasta grubu İdiopatik pulmoner hipertansiyon grubu (n:10) ve Eisenmenger sendromu grubu (n:12) olarak alt gruplar şeklinde de değerlendirildi.

Kontrol grubu olarak yaşları 2- 18 yaş arasında değişen, yaş ortalaması 15 (yıl) olan Erciyes Üniversitesi Çocuk Kardiyolojisi polikliniğine farklı şikâyetlerle (üfürüm, göğüs ağrısı vb.) başvuran, fizik muayene, elektrokardiyografi, telekardiyografi ve ekokardiyografi bulguları, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri

normal olarak değerlendirilen 12'si kız, 7'si erkek toplam 19 olgu alındı. Kardiyovasküler sistem sorunu saptananlar, kronik hastalığı olanlar, herhangi bir nedenle ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar çalışma süreci içerisinde rutin kontrollerine geldiklerinde çalışmaya dahil edildi. Fizik muayenelerinde hastaların ve kontrol grubunun ağırlıkları, boyları ölçüldü. Vücut kitle indeksleri kg/m² formülü kullanılarak hesaplandı. Sistolik-diastolik kan basınçları ölçüldü. Ortalama Kan Basıncı = Diastolik Kan Basıncı + (Sistolik Kan Basıncı – Diastolik Kan Basıncı) /3 formülü kullanılarak hesaplandı. Rutin laboratuvar tetkikleri olarak tam kan sayımı, serum BUN, Kreatinin, AST, ALT, düzeyleri çalışıldı. Rutin laboratuvar tetkikler hastane merkez laboratuvarında çalışıldı.

GFR düzeyleri Schwart formülüne göre (GFR (ml/dl/1.73 m²) =0,413 X (boy (cm) / plazma kreatinin (mg/dl)) hesaplandı.

Sistatin C ve proBNP düzeyleri için hasta ve kontrol grubu olgulardan 3 mililitre kan örneği alındı. Kan örnekleri 30 dk içerisinde, 2000 g'de 10 dk santrifüj edildi. Alikotlanarak çalışma gününe kadar eksi 20°C'de bekletildi. Çalışma gününde sistatin C düzeyleri Roche marka *cobas c-501 biyokimya otoanalizöründe* immunotürbidimetrik yöntemle; NT-proBNP, Roche marka *e-601 immunoassay* cihazında elektrokemilüminesans (ECLIA) yöntemle; orjinal kitler kullanılarak çalışıldı.

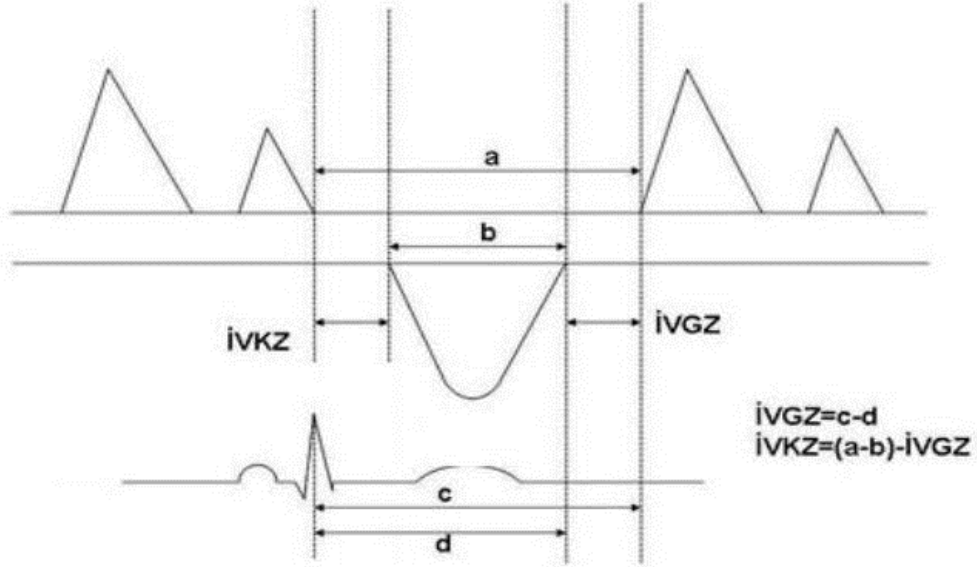
Hasta ve kontrol gruplarının telekardiyografileri, elektrokardiyografileri (EKG) çekildi.

3.3. Ekokardiyografik İnceleme

Tüm hastalara Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Ekokardiyografi Ünitesi'nde EKG monitorizasyonu eşliğinde (Vivid E9, GE, Horten, Norveç) cihazı ile ve 3 MHz transdüser kullanılarak transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. İncelemeler parasternal uzun eksen görüntüsünden sağ ventrikül M-mode ve 2-D ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği Pediatrik ve Doğumsal Kalp Hastalıkları konseyinin önerilerine göre yapıldı (139). Ölçümler, hastalar sol lateral dekübit pozisyonda olacak şekilde yatarken parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, beş boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, sağ ventrikül M-Mode, CW-Doppler ve akım Doppleri kullanılarak yapıldı. Bütün ekokardiyografik ölçümler birbirini takip eden üç siklusta gerçekleştirildi. Bütün ölçümler aynı pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından gerçekleştirildi.

3.3.1. Sağ Ventrikül Tei İndeksi (Miyokard Performans İndeksi)

Tei indeksi izovolümik kasılma zamanı ile izovolümik gevşeme zamanı toplamının ejeksiyon zamanına bölünmesi ile elde edildi. Pulse Doppler kullanılarak ‘örnek hacim’ apikal dört boşluk pozisyonunda AV kapak uçlarına yerleştirildi, sağ ventrikül giriş akımları kaydedildi. Erken ve geç diyastolik akımlar belirlendi. Geç diyastolik akımın (A dalgası) bitişi ile erken diyastolik akımın başlangıcı (E dalgası) arasındaki zaman aralığı ölçülerek ‘a’ olarak tanımlandı. Parasternal kısa ekseninde ventrikül çıkış yolu akımı kaydedildi ve bu akımın süresi ‘b’ olarak tanımlandı (140). Pulsed Doppler ekokardiyografi ile sağ ventrikül Tei indeksi ölçümünün şematik görünümü Şekil 9’da gösterilmiştir.



Tei İndeksi= $(a-b) / b$ formülü ile hesaplandı

Şekil 9. Pulsed Doppler ekokardiyografi ile sağ ventrikül Tei indeksi ölçümünün şematik görünümü.

a: Giriş akımının sonundan başına kadar geçen zaman aralığı

b: Ejeksiyon zamanı

c: EKG’de R dalga tepesinden giriş akımının başına kadar geçen zaman aralığı

d: EKG’de R dalga tepesinden ejeksiyon zamanının sonuna kadar geçen zaman aralığı

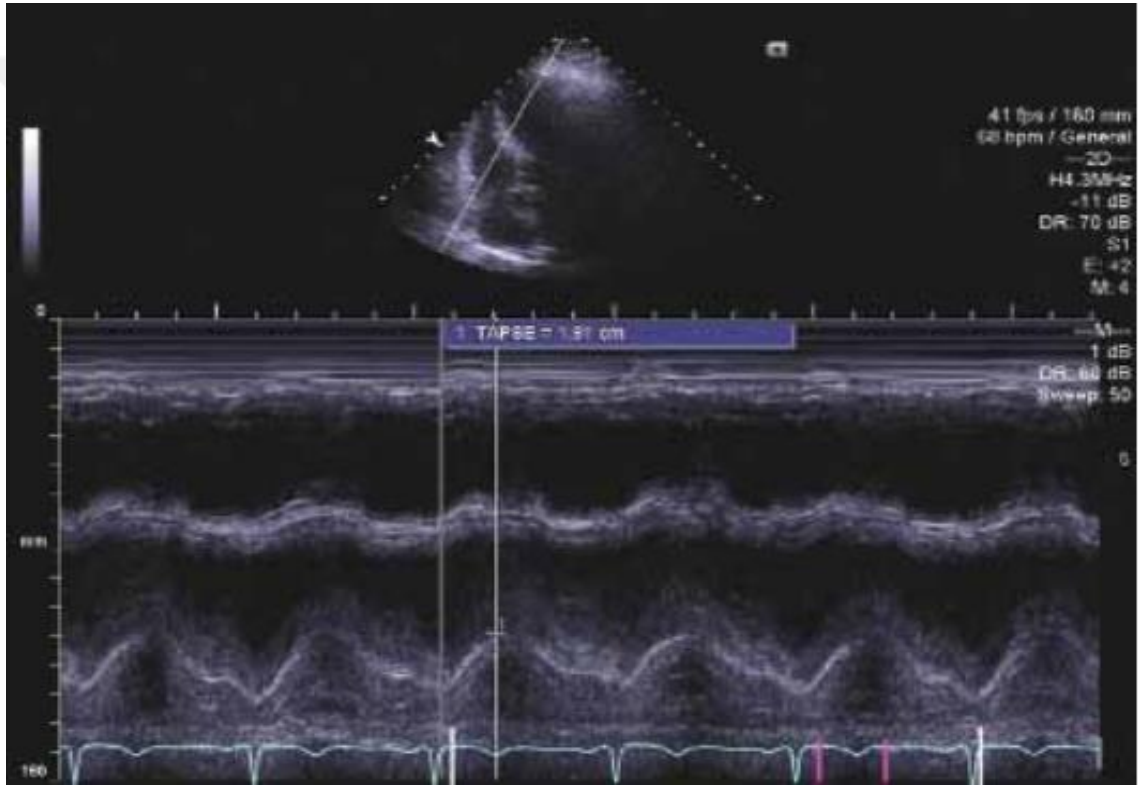
Kısaltmalar: İVKZ: İzovolümik kasılma zamanı; İVGZ: İzovolümik gevşeme zamanı

İzovolümetrik kasılma ve gevşeme dönemlerinin ejeksiyon zamanı aleyhinde artışını gösteren sağ ventrikül Tei indeksi için sınır değerler pulsed Doppler ile 0.40, doku

doppler ile 0.55 olarak alındı.

3.3.2. TAPSE (Triküspit Anülüsün Sistolde Apikale Yer Değiştirmesi)

Triküspit anülüs düzleminin sistolik hareketini, sağ ventrikülün uzunlamasına işlevini, yani anülüsün ne kadar apikale doğru hareket ettiğini gösteren bir parametre olan TAPSE apikal dört boşluk penceresinden triküspit yan anülüsü üzerine yerleştirilen M-mod ile elde edildi. Apikal dört boşluk kesitlerinden M-mod yöntemi ile TAPSE ölçümü Şekil 10'da gösterilmiştir.

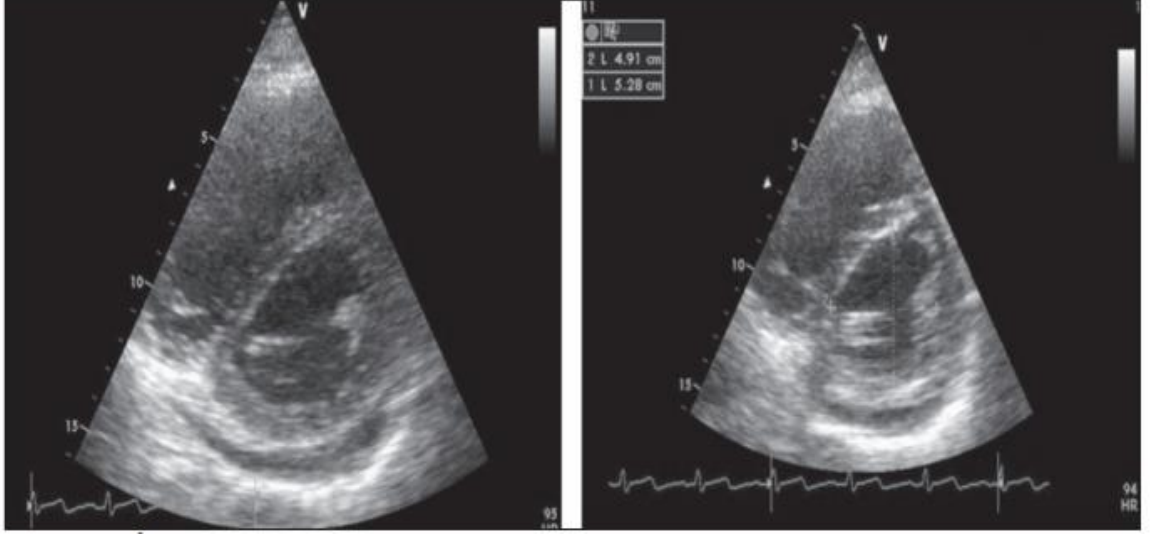


Şekil 10. Apikal dört boşluk kesitlerinden M-mod yöntemi ile TAPSE ölçümü

3.3.3. Sol Ventrikül Eksantritesisi

Basınç veya hacim yüklenmesine bağlı olarak, sağ ventrikül basısıyla interventriküler septumun D Őekli olarak sol ventrikülün dairesel görünümünü bozmasıdır. Normalde sistol ve diastol sırasında sol ventrikül kesitlerinin birbirine dik olan iki çapı eşit olup oranı 1'dir. Hacim yüklenmesinde diastolde, basınç yüklenmesinde ise sistolde septuma paralel olan çapın septuma dik olan çapa oranı artar (142). İnterventriküler septumun

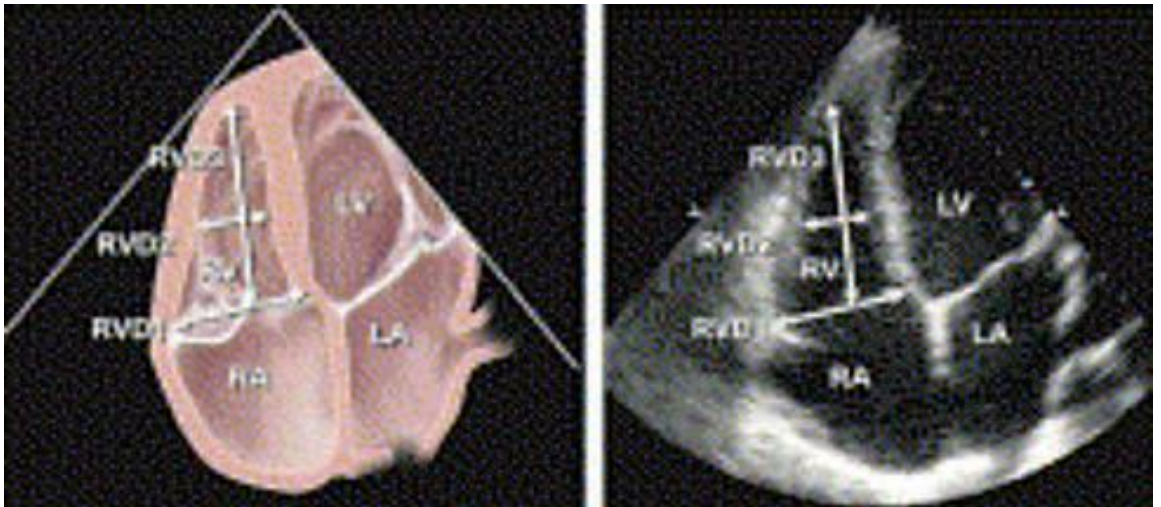
düzleşmesi ve sol ventrikül eksantrisine indeksi Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11. İnterventriküler septumun düzleşmesi ve sol ventrikül eksantrisine indeksi

3.4.4. Sağ Ventrikül End-diastolik Volüm, Sağ Ventrikül End-sistolik Volüm, Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

Sağ ventrikül end-diastolik ve end-sistolik çapları ölçüldü. Ölçülen değerler Teizholz formülüne yazılarak sağ ventrikül end-diastolik volüm, sağ ventrikül end-sistolik volüm, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Sağ ventrikül ölçümleri Şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 12. Sağ ventrikül ölçümleri

3.4. İstatiksel Analiz

Veriler SPSS sürüm 22.0 istatistik paket programına girildi. Tüm değişkenlere öncelikle Shapiro-Wilk testi ve Histogram analizi uygulanarak değişkenlerin dağılımının normal dağılımlı olup olmadığı belirlendi. Varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Normal dağılımlı değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uygun olmayan değişkenler ortanca (median) ve 25-75.persentil olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler açısından gruplar arası karşılaştırma yapılırken ikili gruplarda Mann-Whitney U testi, üçlü gruplarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılımlı değişkenlerde gruplar arası karşılaştırma yapılırken ikili gruplarda Bağımsız İki Örneklem T testi, üçlü gruplarda Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Verilerin ikili korelasyon analizinde Pearson, proBNP için Spearman Korelasyon testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda parametrik olan veriler Tukey testiyle, nonparametrik olanlar Bonferroni testiyle değerlendirildi. $P<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 3.5 ile 21 yaş arası, yaş ortalaması 14.75 (yıl), 15'i (%68) kız, 7'si (%32) erkekti. Kontrol grubunun yaşları 2-18 yaş arası, yaş ortalaması 15 (yıl), 12'si (%63) kız, 7'si (%37) erkekti. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

4.1. Hasta Grubunun Değerlendirilmesi

Hasta grubuna toplam 22 hasta alındı. Hasta grubunun 10'u (%45) İdiopatik PH, 12'si (%55) Eisenmenger Sendromu tanısı ile takipli hastalardı. İdiopatik PH ile takipli 10 hastanın 7'si Bosentan, 3'ü Macitentan kullanmaktaydı. Eisenmenger sendromu ile takipli 12 hastanın 6'sı Bosentan, 4'ü Macitentan, 1'i Macitentan + Tadalafil, 1'i de Macitentan + İlioprost kullanmaktaydı. Eisenmenger sendromu ile takipli 1 hastada Down sendromu mevcuttu. Eisenmenger sendromu grubunun Eisenmenger sendromu gelişmesine neden olan DKH ve kullandıkları ilaçlar Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Eisenmenger sendromu grubunun Eisenmenger sendromu gelişmesine neden olan DKH ve kullandıkları ilaçlar

Hasta No	Altta yatan DKH	Tedavi
1.	Komplet AVSD, geniş VSD, geniş PDA (Down sendromu)	B
2.	Geniş VSD	B
3.	Geniş VSD, PDA, ASD, arkus aorta hipoplazisi	B
4.	Opere ÇÇRV, MS, VSD	B
5.	Trunkus arteriosuz tip 1	B
6.	VSD, PDA	M
7.	İnterrupted Aorta, VSD, PDA	B
8.	PDA, PFO	M
9.	Geniş VSD	M +T
10.	Trunkus arteriozus tip 3	M + İ
11.	VSD, ASD	M
12.	AVSD	M

Kısaltmalar: AVSD: Atriyovenriküler septal defekt; VSD: Ventriküler septal defekt; PDA: Patent duktus arteriosus; ASD: Atrial septal defekt; ÇÇRV: Çift çıkımlı sağ ventrikül; MS: Mitral stenoz; PFO: Patent foramen ovale; B: Bosentan; M: Macitentan; T: Tadalafil; İ: İlioprost

4.2. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri

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

Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri Tablo 8 ve 9’da özetlenmiştir.

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri (Normal dağılımlı değişkenler)

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n:22)	Kontrol (n:19)	
Ağırlık (kg)	39.49±20.09	44.27±16.34	0.414
Boy Uzunluğu (cm)	138.27±25.63	147.78±25.11	0.239
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	102.86±12.35	108.26±12.78	0.177
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	63.09±9.69	66.10±8.03	0.290
Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	76.34±10.17	80.15±8.80	0.211

Değerler ± standart sapma olarak ifade edildi.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri (Normal dağılıma uymayan değişkenler)

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n:22)	Kontrol (n:19)	
Yaş (yıl)	14.75 (9.87-18.0)	15.0 (11.0-17.0)	0.743
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	18.44 (16.49-20.84)	18.51 (16.8-20.88)	0.714

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

4.3. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Bulguları

Hasta grubunun, hemoglobin, hematokrit, AST, ALT düzeyleri kontrol grubundan yüksek, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Hemoglobin, Hematokrit için $p<0.01$; AST, ALT için $p<0.05$).

Hasta ve kontrol grubu arasında BUN, kreatinin ve GFR düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri Tablo 10 ve 11’de özetlenmiştir.

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları (Normal dağılımlı değişkenler)

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n:22)	Kontrol (n:19)	
Hemoglobin (g/dL)	15.42±2.23	13.14±1.91	0.001
Hematokrit (%)	47.56±8.24	40.22±4.80	0.002
BUN (Kan Üre Azotu) (mg/dL)	11.85±3.24	11.38±2.84	0.634
Kreatinin (mg/dL)	0.60±0.20	0.59±0.19	0.825
GFR (ml/dk/1.73 m ²)	139.41±26.95	151.23±21.85	0.135
AST (u/L)	30.54±11.33	24.06±5.13	0.027

Değerler ± standart sapma olarak ifade edildi.

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları (Normal dağılıma uymayan değişkenler)

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n:22)	Kontrol (n:19)	
ALT (u/L)	17 (13-25)	13 (11-17)	0.046

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

4.4. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Ekokardiyografik Özellikleri

Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve TAPSE ölçümleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p<0.01$).

Sol ventrikül eksantrisitesi hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0.01$).

Sağ ventrikül end-diastolik volüm, sağ ventrikül end-sistolik volüm ve sağ ventrikül tei indeksi ölçümleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik özellikleri Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik özellikleri

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n:22)	Kontrol (n:19)	
Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu	48.90±9.20	59.21±10.27	0.002
Sağ Ventrikül End-Diastolik Volüm	23.17±5.96	22.36±3.51	0.608
Sağ Ventrikül End-Sistolik Volüm	15.13±6.04	17.92±4.90	0.117
Sağ Ventrikül Tei İndeksi	1.33±0.43	1.33±0.28	0.997
TAPSE	20.03±2.35	25.32±2.17	0.000
Sol Ventrikül Eksantrisitesi	1.21±0.070	1.08±0.059	0.000

Değerler ± standart sapma olarak ifade edildi.

4.5. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun ProBNP Düzeyleri

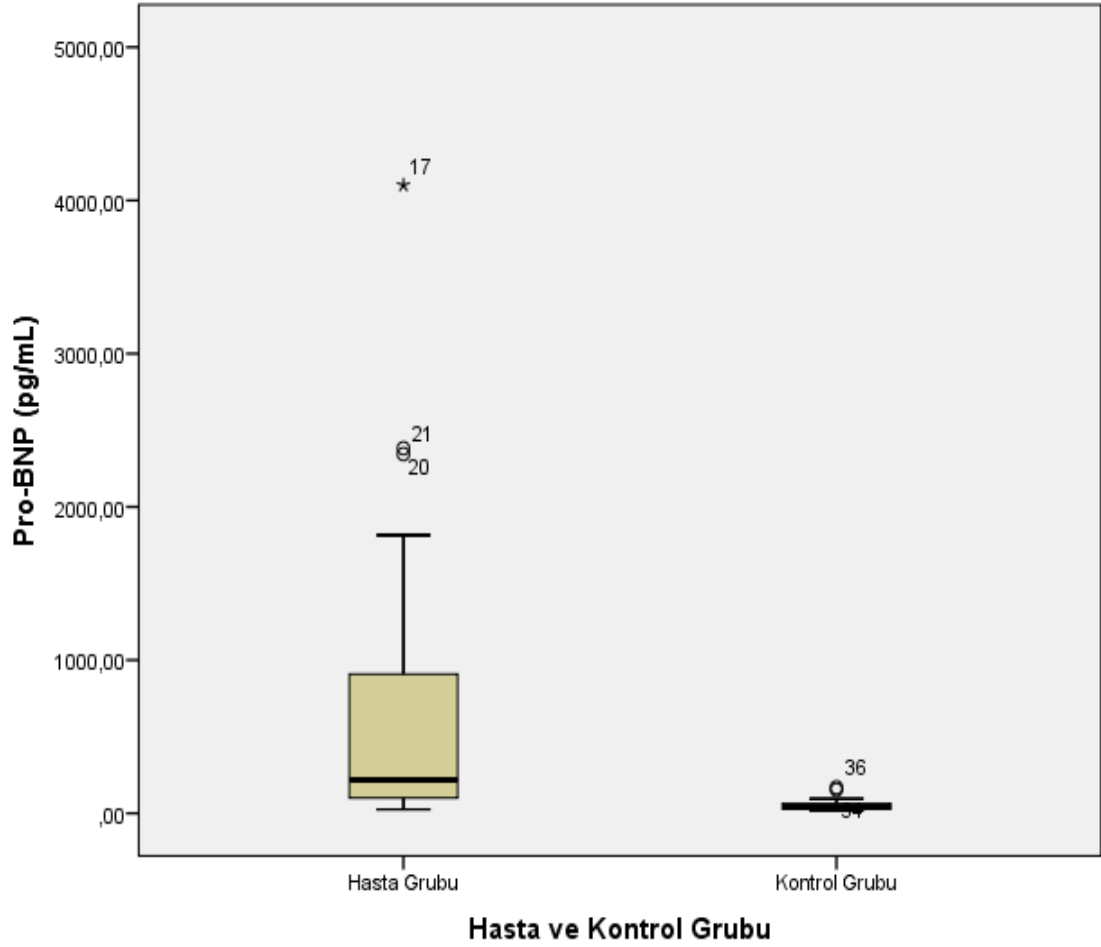
Hasta grubunda, kontrol grubuna göre proBNP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p < 0.01$).

Hasta ve kontrol grubunun proBNP düzeyleri Tablo 13 ve Şekil 13’de özetlenmiştir.

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun proBNP düzeyleri

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n:22)	Kontrol (n:19)	
ProBNP (pg/mL)	217.8 (99.27-1018.07)	45.03 (25.98-67.11)	0.000

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



Şekil 13. Hasta ve kontrol grubunun proBNP düzeyleri

4.6. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sistatin C Düzeyleri

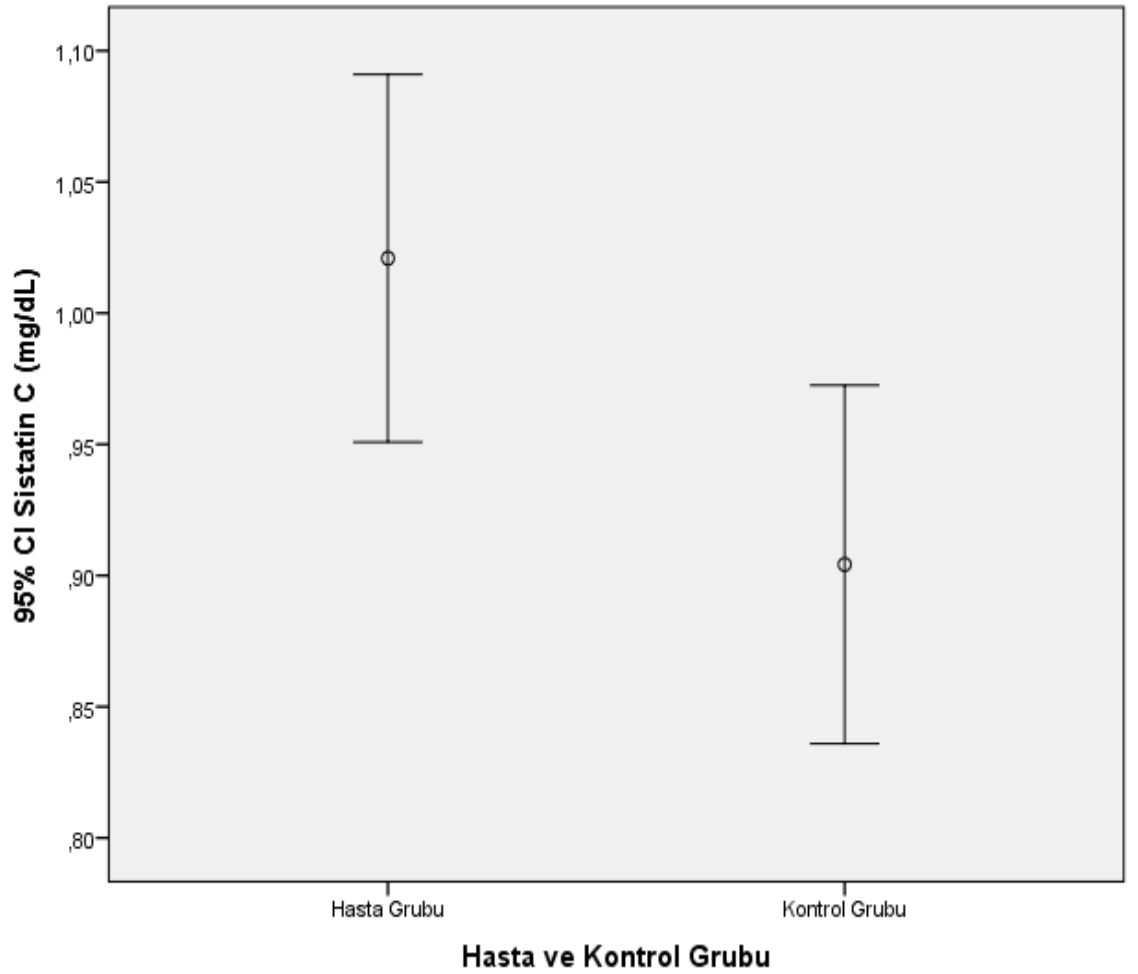
Hasta grubunda sistatin C düzeyleri ortalama 1.02 ± 0.15 mg/dL, kontrol grubunda ortalama 0.90 ± 0.14 mg/dL olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.01$).

Hasta ve kontrol grubunun sistatin C düzeyleri Tablo 14 ve Şekil 14’de özetlenmiştir.

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun sistatin C düzeyleri

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n:22)	Kontrol (n:19)	
Sistatin C (mg/dL)	1.02 ± 0.15	0.90 ± 0.14	0.018

Değerler \pm standart sapma olarak ifade edildi.



Şekil 14. Hasta ve kontrol grubunun sistatin C düzeyleri

4.7. İdiopatik Pulmoner Hipertansiyon, Eisenmenger Sendromu ve Kontrol Gruplarının Genel Özellikleri

Yaş, ağırlık, boy uzunluğu, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve ortalama kan basınçları açısından İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının genel özellikleri Tablo 15, 16 ve 17’de özetlenmiştir.

Tablo 15. İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının genel özellikleri (Normal dağılımlı değişkenler)

Değişkenler	Gruplar		
	İdiopatik PH (n:10)	Eisenmenger (n:12)	Kontrol (n:19)
Ağırlık (kg)	34.75±18.28	43.45±21.44	44.27±16.34
Boy Uzunluğu (cm)	131.50±30.73	143.91±20.12	147.78±25.11
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	101.10±13.57	104.33±11.63	108.26±12.78
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	61.40±10.41	64.50±9.27	66.10±8.03
Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	74.63±10.95	77.76±9.72	80.15±8.80

Değerler ± standart sapma olarak ifade edildi.

Tablo 16. İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının genel özelliklerinin P değerleri (Normal dağılımlı değişkenler)

Değişkenler	Gruplar arası Pdeğerleri		
	İdiopatik PH- Eisenmenger	Kontrol grubu- İdiopatik PH	Kontrol Grubu- Eisenmenger
Ağırlık	0.518	0.391	0.992
Boy Uzunluğu	0.492	0.238	0.910
Sistolik Kan Basıncı	0.823	0.327	0.680
Diastolik Kan Basıncı	0.703	0.384	0.880
Ortalama Kan Basıncı	0.729	0.317	0.780

Tablo 17. İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının genel özellikleri
(Normal dağılıma uymayan değişkenler)

Değişkenler	Gruplar			P
	İdiopatik PH (n:10)	Eisenmenger (n:12)	Kontrol (n:19)	
Yaş (yıl)	12.75 (3.50-17.12)	15.75 (10.62-18)	15 (11-17)	0.466
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	17.70 (16.11-20.84)	19.15 (16.63-21.83)	18.51 (16.80-20.88)	0.800

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

4.8. İdiopatik Pulmoner Hipertansiyon, Eisenmenger Sendromu ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Bulguları

Eisenmenger sendromu grubunda hemoglobin ve hematokrit değerleri, İdiopatik PH ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Eisenmenger sendromu grubunda kontrol grubuna göre $p<0.01$; İdiopatik PH grubuna göre $p<0.05$).

AST düzeyi Eisenmenger sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

BUN, kreatinin ve GFR düzeyleri açısından İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının biyokimyasal özellikleri Tablo 18,19 ve 20’de özetlenmiştir.

Tablo 18. İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları (Normal dağılımlı değişkenler)

Değişkenler	Gruplar		
	İdiopatik PH (n:10)	Eisenmenger (n:12)	Kontrol (n:19)
Hemoglobin (g/dL)	14.12±1.27	16.5±2.30	13.14±1.91
Hematokrit (%)	41.98±3.14	52.22±8.34	40.22±4.80
BUN (Kan Üre Azotu) (mg/dL)	12.17±3.41	11.58±3.21	11.38±2.84
Kreatinin (mg/dL)	0.55±0.19	0.65±0.20	0.59±0.19
GFR (ml/dk/1.73 m2)	141.02±31.02	138.06±24.39	151.23±21.85
AST (u/L)	28.20±11.84	32.50±11.01	24.06±5.13

Değerler ± standart sapma olarak ifade edildi.

Tablo 19. İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının laboratuvar bulgularının P değerleri (Normal dağılımlı değişkenler)

Değişkenler	Gruplar arası P değerleri		
	İdiopatik PH- Eisenmenger	Kontrol grubu- İdiopatik PH	Kontrol Grubu- Eisenmenger
Hemoglobin (g/dL)	0.016	0.404	0.000
Hematokrit (%)	0.001	0.720	0.000
BUN (Kan Üre Azotu) (mg/dL)	0.898	0.797	0.984
Kreatinin (mg/dL)	0.482	0.864	0.703
GFR (ml/dk/1.73 m2)	0.959	0.555	0.338
AST (u/L)	0.510	0.475	0.039

Tablo 20. İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları (Normal dağılıma uymayan değişkenler)

Değişkenler	Gruplar			Genel P
	İdiopatik PH (n:10)	Eisenmenger (n:12)	Kontrol (n:19)	
ALT (u/L)	14 (12.5-23)	19.5 (13.37-26.2)	13 (11-17)	0.102

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

4.9. İdiopatik Pulmoner Hipertansiyon, Eisenmenger Sendromu ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografik Özellikleri

Eisenmenger sendromu ve İdiopatik PH gruplarında TAPSE ölçümleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p<0.01$).

Eisenmenger sendromu ve İdiopatik PH gruplarında sol ventrikül eksantrisitesi ölçümleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0.01$).

İdiopatik PH grubunda sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p<0.01$).

Eisenmenger sendromu grubunda sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak sınırda düşük tespit edildi ($p:0.05$).

İdiopatik PH ve Eisenmenger sendromu grupları arasında ekokardiyografik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının ekokardiyografik özellikleri Tablo 21 ve 22’de özetlenmiştir.

Tablo 21. İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının ekokardiyografik özellikleri

Değişkenler	Gruplar		
	İdiopatik PH (n:10)	Eisenmenger (n:12)	Kontrol (n:19)
Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu	47±11.73	50.5±6.55	59.21±10.27
Sağ Ventrikül End-Diastolik Volüm	25.71±7.69	21.05±2.97	22.36±3.51
Sağ Ventrikül End-Sistolik Volüm	16.82±8.38	13.73±2.73	17.92±4.9
Sağ Ventrikül Tei İndeksi	1.3±0.45	1.36±0.43	1.33±0.28
TAPSE	21.02±2.22	19.21±2.21	25.32±2.17
Sol Ventrikül Eksantrisitesi	1.21±0.07	1.20±0.04	1.08±0.059

Değerler ± standart sapma olarak ifade edildi.

Tablo 22. İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının ekokardiyografik özelliklerinin P değerleri

Değişkenler	Gruplar arası P değerleri		
	İdiopatik PH- Eisenmenger	Kontrol grubu- İdiopatik PH	Kontrol Grubu- Eisenmenger
Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu	0.682	0.008	0.052
Sağ Ventrikül End-Diastolik Volüm	0.068	0.180	0.735
Sağ Ventrikül End-Sistolik Volüm	0.398	0.866	0.111
Sağ Ventrikül Tei İndeksi	0.929	0.973	0.980
TAPSE	0.149	0.000	0.000
Sol Ventrikül Egzantirisitesi	0.998	0.000	0.000

4.10. İdiopatik Pulmoner Hipertansiyon, Eisenmenger Sendromu ve Kontrol Gruplarının ProBNP Düzeyleri

ProBNP düzeyleri Eisenmenger ve İdiopatik PH gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (İdiopatik PH grubunda kontrol grubuna göre $p<0.01$; Eisenmenger sendromu grubunda kontrol grubuna göre $p:0.01$).

İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu grupları arasında ProBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının proBNP düzeyleri Tablo 23, Tablo 14 ve Şekil 14’de özetlenmiştir.

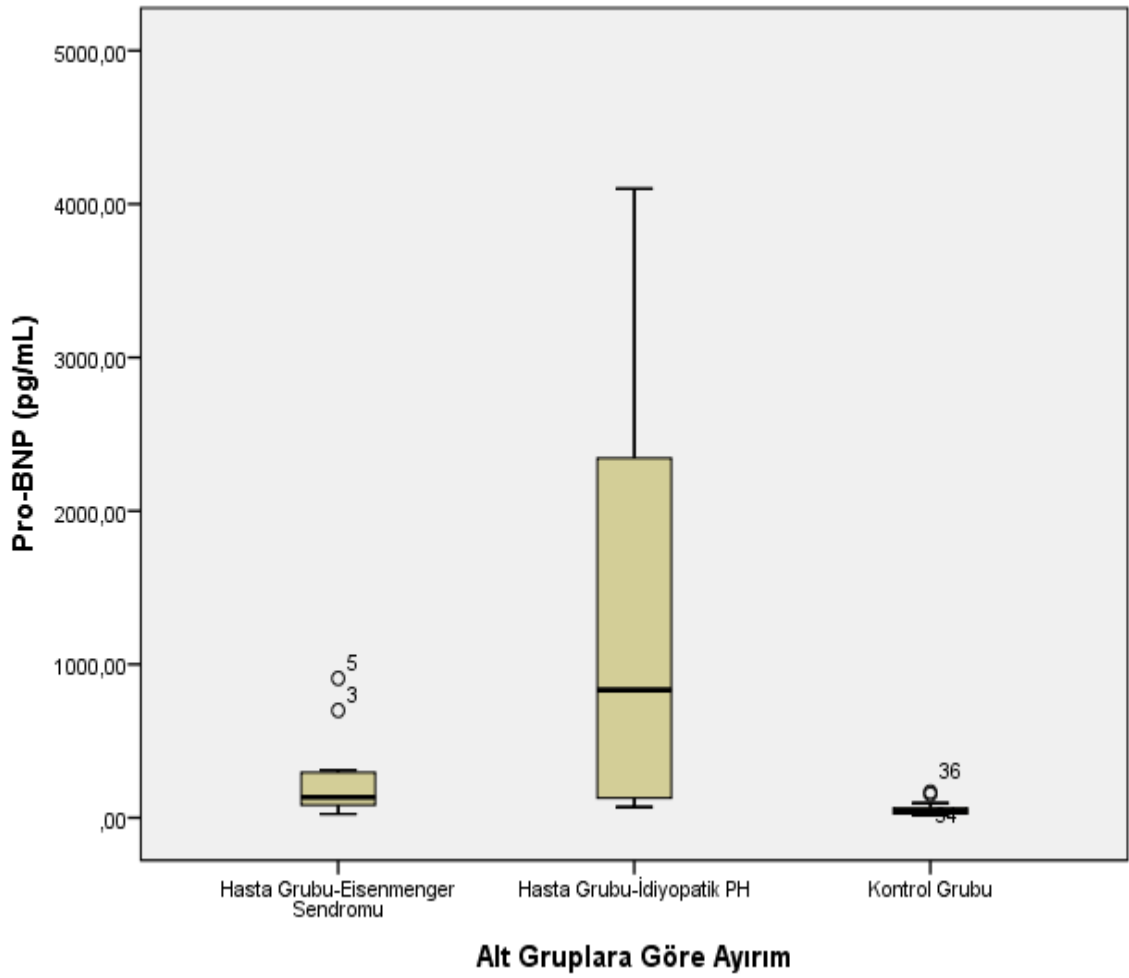
Tablo 23. İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının proBNP düzeyleri

Değişkenler	Gruplar			Genel P
	İdiopatik PH (n:10)	Eisenmenger (n:12)	Kontrol (n:19)	
ProBNP (pg/mL)	832.6 (121.12- 2353.75)	133.5 (74.62- 302.52)	45.03 (25.98- 67.11)	0.000

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

Tablo 24. İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının proBNP düzeylerinin P değerleri

Değişkenler	Gruplar arası P değerleri		
	İdiopatik PH- Eisenmenger	Kontrol grubu- İdiopatik PH	Kontrol Grubu- Eisenmenger
ProBNP (pg/mL)	0.387	0.000	0.013



Şekil 15. İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının proBNP düzeyleri

4.11. İdiopatik Pulmoner Hipertansiyon, Eisenmenger Sendromu ve Kontrol Gruplarının Sistatin C Düzeyleri

Sistatin C düzeyleri İdiopatik PH'li hastalarda ortalama 1.05 ± 0.14 mg/dL, Eisenmenger sendromlu hastalarda ortalama 0.99 ± 0.16 mg/dL, kontrol grubunda 0.90 ± 0.14 mg/dL olarak bulundu.

Sistatin C düzeyleri İdiopatik PH'li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$)

Sistatin C düzeyleri açısından İdiopatik PH ile Eisenmenger sendromu grupları ve Eisenmenger sendromu ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının sistatin C düzeyleri Tablo 25, Tablo 26 ve Şekil 16'da özetlenmiştir.

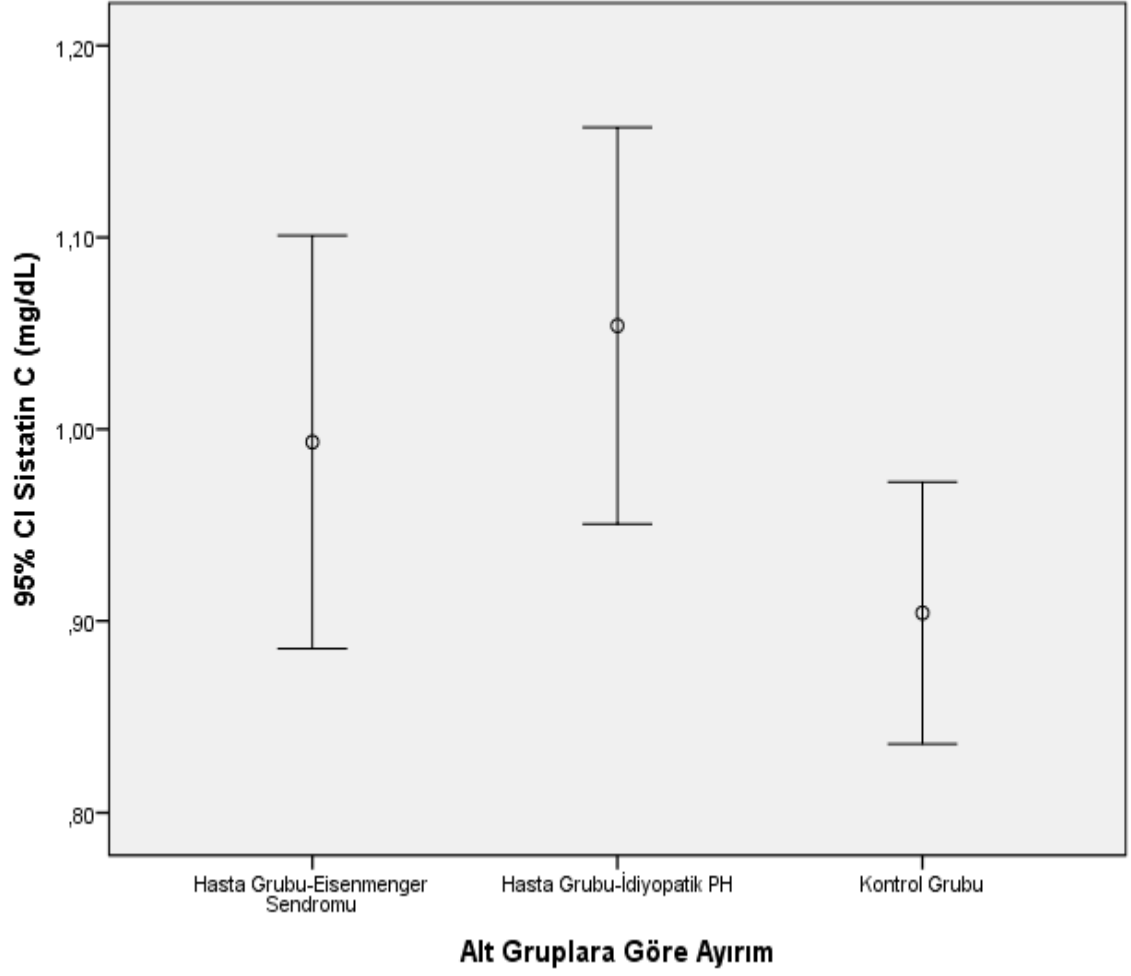
Tablo 25. İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının sistatin C düzeyleri

Değişkenler	Gruplar		
	İdiopatik PH (n:10)	Eisenmenger (n:12)	Kontrol (n:19)
Sistatin C (mg/dL)	1.05 ± 0.14	0.99 ± 0.16	0.90 ± 0.14

Değerler \pm standart sapma olarak ifade edildi.

Tablo 26. İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının sistatin C düzeylerinin P değerleri

Değişkenler	Gruplar arası P değerleri		
	İdiopatik PH- Eisenmenger	Kontrol grubu- İdiopatik PH	Kontrol Grubu- Eisenmenger
Sistatin C (mg/dL)	0.619	0.040	0.257



Şekil 16. İdiyopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol gruplarının sistatin C düzeyleri

4.12. ProBNP ile Sistatin C Arasındaki İlişki

ProBNP düzeyleri ile sistatin C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. ($p>0.05$).

Hasta grubunun proBNP ve sistatin C düzeyleri Tablo 30'da, proBNP ve sistatin C düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 25'te özetlenmiştir.

Tablo 27. Hasta grubunun proBNP ve sistatin C düzeyleri

Hasta No	Hasta Alt Grubu	ProBNP (pg/mL)	Sistatin C (mg/dL)
1.	Eisenmenger Sendromu	309.5	1.34
2.	Eisenmenger Sendromu	116.5	1.02
3.	Eisenmenger Sendromu	699.5	0.99
4.	Eisenmenger Sendromu	281.6	0.85
5.	Eisenmenger Sendromu	908.1	0.88
6.	Eisenmenger Sendromu	67	1.28
7.	Eisenmenger Sendromu	215.1	0.85
8.	Eisenmenger Sendromu	50.78	1.09
9.	Eisenmenger Sendromu	134.7	0.96
10.	Eisenmenger Sendromu	132.3	0.97
11.	Eisenmenger Sendromu	25	0.89
12.	Eisenmenger Sendromu	97.45	0.80
13.	İdiopatik PH	99.88	1.25
14.	İdiopatik PH	317.2	1.02
15.	İdiopatik PH	128.2	0.92
16.	İdiopatik PH	1816	0.88
17.	İdiopatik PH	4100	1.05
18.	İdiopatik PH	70.71	0.92
19.	İdiopatik PH	220.5	0.91
20.	İdiopatik PH	2383	1.21
21.	İdiopatik PH	2344	1.20
22.	İdiopatik PH	1348	1.18

Tablo 28. ProBNP ve sistatin C düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler	ProBNP (pg/mL)	
	r	P
Sistatin C (mg/dL)	0.267	0.092

4.13. ProBNP ve Sistatin C ile Ekokardiyografik Veriler Arasındaki İlişki

ProBNP ile TAPSE arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif korelasyon tespit edildi ($p<0.01$; $r:-0.558$). Sistatin C ile TAPSE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

ProBNP ile sol ventrikül eksantrisitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.01$; $r:0.552$). Sistatin C ile sol ventrikül eksantrisitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

ProBNP ile sağ ventrikül tei indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). Sistatin C ile sağ ventrikül tei indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$, $r:0.319$).

ProBNP ve sistatin C ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventrikül end-diastolik volüm, sağ ventrikül end-sistolik volüm ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

ProBNP ve Sistatin C ile ekokardiyografik veriler arasındaki ilişki Tablo 26 ve Tablo 27’de özetlenmiştir.

Tablo 29. ProBNP ile ekokardiyografik veriler arasındaki ilişki

Değişkenler	ProBNP (pg/mL)	
	r	P
Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu	-0.287	0.069
Sağ Ventrikül End-Diastolik Volüm	0.219	0.168
Sağ Ventrikül End-Sistolik Volüm	-0.182	0.255
Sağ Ventrikül Tei İndeksi	0.190	0.233
TAPSE	-0.558	0.000
Sol Ventrikül Eksantrisitesi	0.552	0.000

Tablo 30. Sistatin C ile ekokardiyografik veriler arasındaki ilişki

Değişkenler	Sistatin C (mg/dL)	
	r	P
Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu	-0.130	0.416
Sağ Ventrikül End-Diastolik Volüm	0.206	0.195
Sağ Ventrikül End-Sistolik Volüm	-0.062	0.698
Sağ Ventrikül Tei İndeksi	0.319	0.042
TAPSE	-0.239	0.133
Sol Ventrikül Eksantrisitesi	-0.194	0.225

5. TARTIŞMA

Pulmoner hipertansiyon (PH) pulmoner vasküler direnç artışı ve sağ kalp yetersizliğine kadar ilerleyen hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur (1).

İstirahat halinde sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 25 mmHg olması olarak tanımlanır. Çalışmaya aldığımız 22 hastanın da anjiyografi ile ölçülen ortalama pulmoner arter basınçları 25 mmHg'nın üzerindeydi.

Pulmoner hipertansiyon morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek, kronik bir hastalık olup tedavi stratejisinin seçilmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, bir üst tedavi basamağına çıkılmasında ve prognozun tayininde başlangıçtaki klinik durumun iyi değerlendirilmesi gerekmektedir (1).

Pulmoner hipertansiyonun; dünya üzerinde 25 milyondan fazla bireyi etkilediği ve çocukluk çağında prevalansının yaklaşık bir milyonda 10-20 olduğu tahmin edilmektedir (160-162).

Çocuklarda soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıkları, parankimal akciğer hastalıkları, kollajen doku hastalıkları ile çok sayıda hastalık PH'ye yol açabilmektedir. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) ise çocukluk çağında nadirdir, daha çok genç kadınlarda görülür (35,163). Doğumsal kalp hastalığına bağlı PH içinde en büyük grubu soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalıkları oluşturmaktadır. Sol-sağ şantlar nedeniyle pulmoner yatağın uzun süre yüksek kan akışına ve basınca maruz kalması pulmoner obstrüktif arteriyopatiye ve sonuçta pulmoner vasküler direnç artışına neden olmaktadır. Soldan sağa şantın tersine dönmesi Eisenmenger sendromu olarak

adlandırılır (163). Çalışmamızda hasta grubunun 10'u (%45) İdiopatik PH, 12'si (%55) Eisenmenger Sendromu ile takipli idi. Eisenmenger sendromu gelişmesine neden olan en sık hastalık (%66) VSD olarak tespit edildi.

Pulmoner hipertansiyon tanısında detaylı bir öykü ve fizik muayeneyi takiben öncelikle noninvaziv yöntemlerle hastalığın varlığı araştırılmalıdır. Etiyolojik sebeplere yönelik elektrokardiyografi, telekardiyografi, transtorasik ekokardiyografi ve laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır (161,167). PH'de pulmoner arter basıncının, pulmoner vasküler direncin ve pulmoner vazoreaktivitenin belirlenmesinde kardiyak kateterizasyon oldukça önemlidir. Vazoreaktivite testinin negatif olması kalıcı vasküler obstrüktif hastalık tanısını kesinleştirir (35,161,167). Hastalarımızın tamamına kardiyak kateterizasyon ve vazoreaktivite testi yapılmıştı. Vazoreaktivite testi sonuçları negatif idi.

PH'de etiyoloji farklı olsa bile, tedavi stratejilerinde üç ana yol üzerine hedeflenilmektedir (163). Tedavide endotelin reseptör antagonistleri, prostasiklin ve prostasiklin analogları ile fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri üç ana grubu oluşturmaktadır (168). İdiopatik PH ile takipli 7 hastamız Bosentan, 3 hastamız Macitentan kullanmaktaydı. Eisenmenger sendromu ile takipli 6 hastamız Bosentan, 4 hastamız Macitentan, 1 hastamız Macitentan + Tadalafil, 1 hastamız da Macitentan + İlioprost kullanmaktaydı. Vazoreaktivite testi negatif olan düşük ve orta riskli hastalarda endotelin reseptör antagonistleri ya da fosfodiesteraz inhibitörlerinin monoterapi olarak seçilebileceği, yüksek riskli grupta ise prostasiklin antagonistleri ve erken kombine tedavinin başlanması gerektiği belirtilmektedir (172). Hastalarımızın da %90'ı monoterapi, %10'u kombine tedavi alıyordu.

Kardiyovasküler sistem hastalıklarında önemli sorunlardan birisi de malnütrisyon, büyüme ve gelişme geriliğidir. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu grubu ile kontrol grubu arasında da ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

PH'li hastalarda düşük sistemik kan basıncı beklenmektedir (175). Çalışmamızda sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). İdiopatik

PH, Eisenmenger sendromu grupları ile kontrol grubu arasında da sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Anlamlı fark saptanmaması ölçümün 24 saat monitorizasyon ile değil sadece 3 ayrı ölçüm ile yapılmasına ve hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

5.1. Biyokimyasal Özellikler

Eisenmenger sendromu gelişmiş hastalarda oksijen saturasyonunun düşüşü ile korele olarak hemoglobin miktarında artma olduğu tespit edilmiştir (176-178). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak Eisenmenger sendromu grubunda hemoglobin ve hematokrit seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0.01$). İdiopatik PH grubu ve kontrol grubu arasında hemoglobin ve hematokrit düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Bulgularımız literatürle uyumlu idi.

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre AST, ALT düzeyleri kontrol grubundan yüksek, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bu yüksekliğin hastalarımızın kullandığı ilaçlara bağlı olabileceği düşünüldü. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan Bosentan ve Macitentan'ın karaciğer enzimi yükselmesine neden olduğu mekanizmanın hepatositlerin kanaliküler membranında safra tuzu ekskresyon pompasının inhibisyonu ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Safra tuzu ekskresyon pompasının inhibisyonunun serum karaciğer aminotransferazlarının yükselmesine neden olabilecek safra tuzlarının birikmesine neden olduğu gösterilmiştir (179-181).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında BUN, kreatinin ve GFR düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). İdiopatik PH, Eisenmenger sendromu ve kontrol grupları arasında da BUN, kreatinin ve GFR düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) Çalışmamızda hasta grubunun BUN, kreatinin ve GFR düzeylerinin açısından normal sınırlarda bulunması pulmoner hipertansiyonlu çocuk hastaların böbrek yetmezliği gelişecek kadar uzun dönem pulmoner hipertansiyonun perfüzyon bozukluğuna ve mikrovasküler hasarına maruz kalmaması ile izah edilebilir (182,143).

5.2.Ekokardiyografik Özellikler

Transtorasik ekokardiyografi sistolik pulmoner arter basıncı da dâhil olmak üzere sağ kalp hemodinamikleriyle bağlantılı birçok değişkenin saptanmasına olanak sağlar (1).

Raymond ve ark. (96) sol ventrikül eksantritesinin pulmoner hipertansiyonlu hastalarda prognostik değeri olduğunu bildirmişlerdir. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda sağ ventrikül basınç yükü interventriküler septumun biçim ve hareketinde bozulmaya neden olur (190). Sağ ventrikül sistolik basıncında ne kadar artış olursa septumun sol ventrikül kavitesine doğru yer değiştirmesi de o kadar fazla olur (142). Çalışmamızda sol ventrikül eksantritesi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0.01$). Eisenmenger sendromu ve İdiopatik PH gruplarında sol ventrikül eksantritesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0.01$).

Forfia ve ark. (4) triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesinin (TAPSE) pulmoner hipertansiyonlu hastalarda prognostik değeri olduğunu bildirmişlerdir. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda TAPSE'nin sağ ventrikül sistolik fonksiyonu ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (189). Erişkinlerde TAPSE'nin <16 mm olması, sağ ventrikül işlev bozukluğu göstergesidir. Çocuklarda yaşla ve vücut yüzey alanına göre bulunan normal değerler; 0-18 yaş için ortalama TAPSE 17.09 ± 5.09 mm'dir (141). Çalışmamızda TAPSE hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p<0.01$). Eisenmenger sendromu ve İdiopatik PH gruplarında TAPSE kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p<0.01$). İdiopatik PH ve Eisenmenger sendromu grupları arasında TAPSE açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tei indeksi miyokardiyal performans indeksi olarak bilinmektedir (183-185). Literatürde konjenital kalp hastalıkları ve PH'de Tei indeksi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Alkon ve ark. (186) PH'si olan çocuklarda Tei indeksinin >1.4 olması kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir. Brierre ve ark. (187) 7 PH'li hastada Tei indeksinin >0.98 olmasının kötü prognostik belirteç olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda Tei indeksi açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventrikül end-diastolik ve end-sistolik volüm gibi sağ ventrikül adaptasyon indeksleri pulmoner hipertansiyonda sağ kalp yetmezliği, klinik kötüleşme ve mortaliteyi öngören prognostik göstergelerdir (5-9). Sağ ventrikül yapısının karmaşıklığı, kantitatif değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Fenster ve ark. (25) pulmoner hipertansiyonlu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, yüksek sağ ventrikül end-diastolik volüm ve yüksek sağ ventrikül end-sistolik volüm tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu literatür ile uyumlu olarak hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p<0.01$). Eisenmenger sendromu ve İdiopatik PH gruplarında sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi.

Çalışmamızda sağ ventrikül end-diastolik volüm ve sağ ventrikül end-sistolik volüm açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Sağ ventrikül end-diastolik ve end-sistolik volüm açısından anlamlı bir ilişki tespit edilememesinin nedeni sağ ventrikül boyut ve fonksiyonunu belirlemede kullanılan metodların tutarlı olmaması ve tekrarlanabilir sağ taraflı boşluk ölçümleri elde etmedeki teknik zorluklar nedeniyle olabilir.

5.3.ProBNP

Pulmoner hipertansiyonda başlıca ölüm nedeni sağ ventrikül yetersizliğidir ve proBNP düzeyleri sağ ventrikül işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır (8). Pulmoner hipertansiyon hastalarında proBNP düzeyleri başlangıçta risk düzeyinin belirlenmesinde ve izlemde tedavi etkinliğini değerlendirmek için oldukça önemli bir parametredir. PH'nin klinik bulguları spesifik değildir ve hastalığın ilerleyen dönemlerine kadar fizik muayene ya da göğüs radyografisi, elektrokardiyografi gibi genel tanı testleriyle tespit edilemeyebilir. ProBNP'nin serum seviyeleri ortalama pulmoner arter basıncıyla ilişkilidir (121). Ancak pulmoner arter basıncı sağ ventriküler gerilime neden olacak kadar yüksek değilse proBNP düzeylerinde genellikle artış olmaz. Bu nedenle proBNP'nin erken evre PH hastalarında tanılma değeri sınırlıdır (122).

Nagaya ve ark. (95) başlangıçtaki ortalama proBNP değeriyle (150 pg/mL) prognozun iyi ya da kötü olduğu hastaların ayırt edilebildiğini göstermişlerdir. Üç aylık tedaviden sonra 60 hastadan 49'unda proBNP ölçümünü tekrarlamış ve ortalama 180 pg/mL'nin

üzerindeki düzeylerin uzun dönemde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Van Albada ve ark. (123) PH'de BNP düzeylerinin hastaların hemodinamik parametreleri, fonksiyonel kapasiteleri ve mortalite oranları ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Diller ve ark. (124) hiç tedavi almayan PH'li hastalarda proBNP seviyesi yüksekken tedaviyle seviyesinin düştüğünü, tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Reardon ve ark. (188) Eisenmenger sendromlu yetişkin hastalarda BNP'nin hastalığın takibinde gelişebilecek kalp yetmezliği, ölüm gibi olayları tahmin etmede anlamlı değere sahip olduğunu saptadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda proBNP düzeyi hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0.01$). Eisenmenger sendromu ve İdiopatik PH gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (İdiopatik PH grubunda kontrole grubuna göre $p<0.01$; Eisenmenger sendromu grubunda kontrol grubuna göre $p:0.01$). İdiopatik PH ve Eisenmenger sendromu grupları arasında proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Bulgularımız literatürle uyumlu idi.

Fenster ve ark. (25) pulmoner hipertansiyonlu hastalarda proBNP ile TAPSE arasında anlamlı negatif korelasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da proBNP ile TAPSE arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif korelasyon tespit edildi ($p<0.01$, $r: -0.558$).

Çalışmamızda proBNP ile sol ventrikül eksantrisitesi arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.01$, $r:0.552$). Literatürde bu konuda çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda Fenster ve ark. (25) bulguları ile uyumlu olarak proBNP ile Tei indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). Literatürde proBNP ile Tei indeksi arasında anlamlı ilişki olduğunu bildiren çalışmalar var ise de (193,194) çalışmamızda ilişki tespit edilememesinin nedeni altta yatan kalp hastalığının farklılığına, hastaların çocuk yaş grubunda olması ve bu parametrelerin yaş, cinsiyet,

vücut ağırlığı ve boy gibi parametrelerden etkilenmesine bağlı olabilir.

Fenster ve ark. (25) proBNP ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ($p<0.01$), sağ ventrikül end-sistolik volüm ($p<0.01$) ve sağ ventrikül end-diastolik volüm ($p<0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tespit etmişlerdir. Çalışmamızda proBNP ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventrikül end-sistolik volüm ve sağ ventrikül end-diastolik volüm arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). ProBNP ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventrikül end-sistolik volüm ve sağ ventrikül end-diastolik volüm arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememesinin nedeni sağ ventrikül boyut ve fonksiyonunu bildiren metodların tutarlı olmaması ve tekrarlanabilir sağ taraflı boşluk ölçümleri elde etmedeki teknik zorluklarla ilgili olabileceğini düşündürdü.

5.4.Sistatin C

Sistatin C glomerüler filtrasyon hızı (GFR) için yeni bir biyomarker olup serum kreatinininden daha özgül ve daha duyarlı bir göstergedir (128).

Kaiser ve ark. (130) serum kreatinin değeri normal aralıkta olan prekapiller PH hastalarında sistatin C'nin prognozu tahmin etmede anlamlı bir değere sahip olduğunu göstermişlerdir.

Fenster ve ark. (25) pulmoner hipertansiyonlu erişkin hastalarda serum sistatin C düzeylerini kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada sistatin C; BNP ve NT proBNP ile birlikte RV sistolik basınç, RV end-diastolik volüm, RV end-sistolik volüm, kitle indeksi, strain ve strain hızı ile pozitif; RV ejeksiyon fraksiyonu ile negatif korele bulunmuştur. PH hastalarında sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ile korele olan anormal derecede yüksek serum sistatin C düzeyleri bulmuşlar ve sistatin C'nin PH hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonu için yeni bir biyomarker olabileceğini rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda da Fenster ve ark. (25) bulgularına benzer olarak olarak sistatin C düzeyleri pulmoner hipertansiyonlu çocuk hastalarda kontrol grubundan yüksek aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.01$). Sistatin C düzeyi İdiopatik PH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ($p<0.05$). Eisenmenger sendromu grubunda ise sistatin C düzeyleri yüksek

bulunsa da Eisenmenger sendromu grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Bu bulgu sistatin C'nin İdiopatik PH'li hastalarda daha belirgin olarak yükseldiğini göstermektedir.

Fenster ve ark. (25) pulmoner hipertansiyonlu hastalarda sistatin C ile TAPSE arasında anlamlı korelasyon saptamış ise de bizim çalışmamızda sistatin C ile TAPSE arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

Çalışmamızda sistatin C ile sol ventrikül eksantritesisi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). Literatürde bu konuda çalışma bulunmamaktadır.

Fenster ve ark. (25) sistatin C ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventrikül end-sistolik volüm ve sağ ventrikül end-diastolik volüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Çalışmamızda sistatin C ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventrikül end-sistolik volüm ve sağ ventrikül end-diastolik volüm arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). Sistatin C ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventrikül end-sistolik volüm ve sağ ventrikül end-diastolik volüm arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememesinin nedeni sağ ventrikül boyut ve fonksiyonunu bildiren metodların tutarlı olmaması ve tekrarlanabilir sağ taraflı boşluk ölçümleri elde etmedeki teknik zorluklarla ilgili olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızda sistatin C ile sağ ventrikül Tei indeksi arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$, $r:0.319$). Sistatin C'nin Tei indeksi ile ilişkisi pulmoner hipertansiyonlu hastalarda bir biyomarker olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmamızda proBNP ve sistatin C ile ilişki de değerlendirildi. ProBNP ile sistatin C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$, $r:0.267$). ProBNP ile sistatin C arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilememesinin nedeni hasta gruplarının homojen olmamasına bağlı olabilir.

Glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasında kullanılan endojen bir marker olan sistatin C'nin erişkinlerde; sol kalp yetersizliği ve kardiyovasküler mortalitenin önemli bir göstergesi olduğu gösterilmiş (17-21), sistatin C düzeylerinin akut sol kalp yetmezliğine bağlı mortalitenin değerlendirilmesinde proBNP'den daha üstün bir parametre olabileceği ileri sürülmüştür (22,23). Sistatin C'nin sağ ventrikül

disfonksiyonu ile de güçlü korelasyon gösterdiği, erişkin hastalarda sistatin C düzeylerinin pulmoner hipertansiyon ile ilişkili sağ ventrikül disfonksiyonu için iyi bir biyomarker olabileceği ileri sürülmüştür (24,25).

Sistatin C'nin, proBNP'nin aksine yaş, cinsiyet ya da kas kitesinden etkilenmiyor oluşu (127), onu renal fonksiyonların belirlenmesi ve PH açısından daha tercih edilebilir bir biyomarker olarak öne çıkarmaktadır.

Mielniczuk ve ark. (191) pulmoner hipertansiyonlu hastalarda, renal yetmezliğin sağ kalp yetmezliğini ön görmede önemli bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. Sistatin C renal filtrasyonun önemli bir belirteçidir ve renal fonksiyon düşüşüne bağlı sistatin C cevabı PH açısından çok daha belirleyicidir. Çalışmamızda BUN, kreatinin ve GFR düzeyleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmamızda böbrek fonksiyon testlerinden ve GFR'den bağımsız sistatin C yüksekliği tespit edilmesi ve sistatin C ile sağ ventrikül tei indeksi arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon tespit edilmesi sistatin C'nin sağ ventrikül disfonksiyonu için spesifik bir biyomarker olabileceği düşüncemizi desteklemektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda sistatin C düzeyleri yüksek ve GFR normaldi. Sistatin C sağ ventrikül tei indeksi ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde koreleydi. Bu nedenle sistatin C, pulmoner hipertansiyon tanılı pediatrik hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonu için proBNP'ye ek olarak yeni bir biyomarker olabilir.

Literatürde sistatin C'nin pediatrik hastalarda PH için bir biyomarker olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konuda ilk verilerin elde edildiği bir çalışma olup literatüre katkı sağlayacaktır. Daha geniş hasta serisi ile uzun dönem takiplerin yapıldığı ve sağ ventrikül parametrelerinin kardiak MR gibi daha optimal radyolojik incelemeler ile değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya anjiokardiyografi ile pulmoner hipertansiyon tanısı konulmuş, vazoreaktivite testleri negatif; 15'i (%68) kız, 7'si (%32) erkek; 10'u (%45) İdiopatik PH, 12'si (%55) Eisenmenger sendromu ile takipli toplam 22 hasta ile kontrol grubu olarak 19 sağlıklı toplam 41 çocuk alındı.
- 2) Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, ağırlık, boy, vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, BUN, kreatinin ve GFR düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).
- 3) Hemoglobin ve hematokrit seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$). Eisenmenger sendromu grubunda hemoglobin ve hematokrit seviyesi, İdiopatik PH ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
- 4) Hasta grubunda kontrol grubuna göre AST, ALT düzeyleri kontrol grubundan yüksek, aradaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$).
- 5) Sol ventrikül eksantrisitesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$). Eisenmenger sendromu ve İdiopatik PH gruplarında da sol ventrikül eksantrisitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$).
- 6) TAPSE ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.01$). Eisenmenger sendromu ve İdiopatik PH gruplarında da TAPSE ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu.

- 7) Tei indeksi, sağ ventrikül end-diastolik volüm ve sağ ventrikül end-sistolik volüm açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).
- 8) ProBNP düzeyi hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0.01$). ProBNP düzeyi Eisenmenger sendromu ve İdiopatik PH gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi.
- 9) ProBNP ile TAPSE arasında anlamlı derecede negatif korelasyon tespit edildi ($p<0.01$; $r:-0.558$).
- 10) ProBNP ile sol ventrikül eksantrisitesi arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.01$; $r:0.552$).
- 11) ProBNP ile Tei indeksi, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventrikül end-sistolik volüm ve sağ ventrikül end-diastolik volüm arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).
- 12) Sistatin C düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0.01$). Sistatin C düzeyi İdiopatik PH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ($p<0.05$). Eisenmenger sendromu grubu ile kontrol grubu arasında Sistatin C düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).
- 13) Sistatin C ile TAPSE, sol ventrikül eksantrisitesi, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventrikül end-sistolik volüm ve sağ ventrikül end-diastolik volüm arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).
- 14) Sistatin C ile sağ ventrikül tei indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$, $r:0.319$).
- 15) ProBNP ile sistatin C düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$, $r:0.267$).
- 16) Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda özellikle İdiopatik pulmoner hipertansiyonda daha belirgin olmak üzere sistatin C düzeyleri yüksek bulundu. Hasta grubu küçük olmasına rağmen, Sistatin C sağ ventrikül tei indeksi ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde koreleydi. Mevcut bulgular sistatin C'nin pulmoner hipertansiyon tanılı pediatrik hastalarda yeni bir biyomarker

olabileceği hipotezimizi desteklemektedir.

- 17) Literatürde sistatin C'nin pediatrik hastalarda PH için bir biyomarker olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konuda ilk verilerin elde edildiği bir çalışma olup literatüre katkı sağlayacaktır. Daha geniş hasta serisi ile uzun dönem takiplerin yapıldığı ve sağ ventrikül parametrelerinin kardiak MR gibi daha optimal radyolojik incelemeler ile değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A and et all. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal* 2009; 30:2493-2537.
2. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (1 Suppl): 78S-92S.
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH and et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
4. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T and et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1034-1041.
5. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP and et al. 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.
6. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron. Artery Dis.* 2005; 16: 13-18.
7. D'Alonso GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves RM, Groves BM, Kernis JT et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 5: 343-9.
8. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, and et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 78S-92S.

9. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM and et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1250-7.
10. Nagaya, N, Nishikimi, T, Okano, Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:202-208.
11. 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.
12. Rivera M, Cortes R, Salvador A, Bertomeu V, and et al. 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.
13. 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.
14. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-51.
15. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr, Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 976-82.
16. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, Sutherland P, Omland T, Vasan RS. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 254-8.
17. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: 79-83.
18. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 221-6

19. 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
20. 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
21. 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
22. Pérez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco Sánchez FJ, Morales-Rull JL, Manzano-Fernández S, Galisteo-Almeda L, Pascual-Figal D. Prognostic value of serum cystatin C and N-terminal pro b-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur. J. Intern. Med.* 2012; 7: 599-603
23. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36: 29-34
24. Tang WH, Van Lente F, Shrestka K, Troughton RW, Francis GS, Tong W, Martin MG, Borowski AG, Jasper S, Starling RC et al. Impact of myocardial function on cystatin c measurements in chronic systolic heart failure. *J. Card. Fail.* 2008; 14: 394-9
25. Fenster BE, Lasalvia L, Schroeder JD, Symser J, Silveira LJ, Buckner JK, and Brown KK, Cystatin C: a potential biomarker for pulmonary arterial hypertension. *Respirol Carlton Vic.* 2014; 19: 583-9
26. 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: 888-894.

27. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M and et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43-S54.
28. Simonneau G, Gatzoulis M.A, Adatia I., et al. Updated Clinical classification of pulmonart hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 Suppl): D34-41.
29. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011; 32: 1385- 1389.
30. 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; 5:336-343.
31. Ma L, Roman-Campos D, Austin E, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:351-361.
32. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125:2128-2137.
33. Savale L, Gunther S, Chaumais M-C, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J.* 2014 Oct 16. pii: erj 00579-2014.
34. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352:719-725.
35. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et.al. Pediatric Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 117-126.
36. Von Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011; 124: 1755-1764.
37. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010; 96: 1401-1406.
38. 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.

39. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tudor RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S25-S32.
40. Tudor RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, Haworth S. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S3-S9.
41. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345:1465-1472.
42. Galie N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:571-576.
43. 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: S13-S24.
44. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S and et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S10-S19.
45. Morrell N, Adnot S, Archer S, Dupuis J, Jones P, MacLean MR, McMurtry IF, Stenmark KR, Thistlethwaite PA, Weissmann N, Yuan JX, Weir EK. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S20-S31.
46. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S32-S42.
47. 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; 40:865-871.
48. Hartness ME, Lewis A, Searle GJ, O'Kelly I, Peers C, Kemp PJ. Combined antisense and pharmacological approaches implicate hTASK as an airway O₂ sensing K⁽⁺⁾ channel. *J Biol Chem* 2001; 276:26499-2508.

49. Stuart Rich, Valerie V.Mc Laugghin. Pulmonary Hypertension In Braunwald E, Zipes DP, Libby P: Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine 6th Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 2005; 109:1807-1843.
50. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.
51. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoeper MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153:127-132.
52. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1028.
53. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57:473.
54. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48:680-684.
55. 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.
56. Deveraj, A., Hansell, D.M. CT signs of pulmonary hypertension: old and new observations. *Clinical Radiology* 2009; 64:751-760.
57. Alhamad EH, Al-Boukai AA, Al-Kassimi FA, Alfaleh HF, Alshamiri MQ, Alzeer AH, Al-Otair HA, Ibrahim GF, Shaik SA. Prediction of pulmonary hypertension in patients with or without interstitial lung disease: reliability of CT findings. *Radiology* 2011; 260: 875-883.
58. Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, et al. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol* 1984; 19:16e22.
59. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007; 28:1187-1189.

60. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002; 122:1668-1673.
61. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999; 353:1579-1583.
62. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-3111.
63. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75:55A-62A
64. Seferian A, Helal B, Jais X, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012; 40:75-83.
65. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35:105-11.
66. 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; 107:778-784.
67. Chan L, Chin LM, Kennedy M, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143:333-343.
68. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 24; 62 (25 Suppl): D60-D72.
69. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70:580-587.

70. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114:787-792.
71. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003; 2:123-137.
72. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1496-1502.
73. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-491.
74. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al., Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334:296-302.
75. 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; 132:425-434.
76. 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; 347:322-329.
77. 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: 1257-1263.
78. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R and et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:800-804.

79. 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.
80. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169: 441- 447.
81. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo- controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119-1123.
82. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896-903.
83. HumbertM, BarstRJ,RobbinsIM,ChannickRN,GalieN,BoonstraA,RubinLJ,Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-359.
84. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:2093-2100.
85. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double- blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114:48-54.
86. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:809-818.
87. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:330-340.
88. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase ype 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:105-113.

89. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005; 100:131-138
90. 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; 44:1488-1496.
91. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-2157.
92. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119:2894-2903.
93. 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: 1723-1729.
94. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long- Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010; 122:164-172.
95. 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.
96. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1214-1219.
97. Cenedese E, Speich R, Dorschner L, et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J* 2006; 28:808-815.
98. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28:1250-1257.

99. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S40-S47.
100. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81:1157-1161.
101. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
102. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-324.
103. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ and et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485- 1494.
104. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117:19-24.
105. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzynska L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108:844-848.
106. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger Syndrome. A Clinical Perspective in a New Therapeutic Era of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:733-40.
107. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34(6):1219-63.

108. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BREATHE-5*. *Circulation* 2006;114:48–54.
109. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *International Journal of Cardiology* 2008;127(1):27-32.
110. Tay ELW, Papaphylactou M, Diller GP, Gonzalez RA, et al. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *International Journal of Cardiology* 149 (2011) 372-376.
111. Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart* 2011; 97:1876-1881.
112. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 121:20–5.
113. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment left-ventricular dysfunction. *Scand J clin lab invest suppl* 1999; 230: 132-142.
114. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *New England Journal of medicine* 1998; 339: 321-328.
115. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:8-81.
116. Yasue H, Yashimura M, Sumida H. Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
117. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-751.
118. Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (Suppl 1): 46-51.

119. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-831.
120. Koller KJ, Goeddel DV, Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86: 1081-1088.
121. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):202–208.
122. Casserly B, Klinger J. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. *DovePress journal, Drug Design, Development and Therapy* 2009;3:269–287.
123. Van Albada ME, Loot FG, Fokkema R, et al. Biological serum markers in the management of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatric Research*; 2008;321-327
124. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, et al. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart*. 2012 May;98(9):736-42.
125. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*, 1995;47:312-318.
126. Randers E, Erlands E J. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function a review. *Clin Chem Lab Med*, 1999; 37(4): 389-95.
127. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. Review. *Clin Nephrol*. 1992;38 Suppl 1: S20-7.
128. Randers E, Erlands E J. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function a review. *Clin Chem Lab Med*, 1999; 37(4): 389-95.
129. Demott W. *Laboratory Test Handbook*. 5 th Ed, Ohio: Lexi Company, 1994.
130. Kaiser R, Seiler S, Held M, et al. Prognostic impact of renal function in precapillary pulmonary hypertension. *J Intern Med*. 2014Feb;275(2):116-26.

131. Cheng XW, Obata K, Kuzuya M, et al. Elastolytic cathepsin induction/activation system exists in myocardium and is upregulated in hypertensive heart failure. *Hypertension* 2006; 48: 979–987.
132. Demirkol D. Noninvaziv ölçümler ve monitörizasyon in: Karaböcüoğlu M, Köroğlu T. Çocuk yoğun bakım esas ve uygulamalar kitabı İstanbul Medikal Yayıncılık 2008; ss 101-130.
133. Cinaz P, Bideci A. Obezite in: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. (eds) Pediatrik endokrinoloji kitabı. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 2003; 1:487-505.
134. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 487-492.
135. 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: 1257-1263.
136. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-788.
137. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17: 647-652.
138. George J. Schwartz and Dana F. Work. Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents. *CJASN* November 2009 vol. 4 no. 11 1832-1843.
139. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc*

Echocardiogr 2010; 23:465-95

140. Eidem BW, O'Leary PW, Tei C et al. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86:654-8.
141. Determination of normalized values of the tricuspid annular planesystolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:674-80.
142. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685-713
143. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension From REVEAL. *Chest* 2012; 141: 354-62.
144. Kyshe-Andersen J. S, Schimdt L, Nordin G, Andersson B, Nillson-Ehle P, Lindstrom V, Grubb A: Serum Cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994;40:1921-6
145. Laterza O.F, Price C.P, Scott M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48:5 699-707
146. Randers E, Krue S, Erlandsen E.J, et al. serum Cystatin C as an endogen marker of renal functions – a review. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(4):389-395
147. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum Cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995;47(1):312-8
148. Newman D: More on Cystatin C. *Clin Chem* 1999 may;45(5):718-920.
149. Obervaber R, Nenov V, Wedekam C, et al. Reduction in mean glomerular pore size coincides with the development of large shunt pores in patients with diabetic nephropathy. *Exp Nephrol* 2001;9(1):449-5

150. Mussab M, Ruzzante N, varognolo M, Plebani M. Quantitative automated particle enhanced immunonephelometric assay for the routine measurement of human Cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998 Nov;36(11):859-65
151. Bokenkamp A, Domantezki M, Zinck R, Schumann G: Cystatin C, serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipient. *Clin Chem*.1999oct;45(10):1866-8
152. Nilson-Ehle P, Grubb A: New Markers for the determination of GFR: Iohexol clearance and Cystatin C serum concentration. *Kidney Int.Suppl*.1994;47:17-3
153. Foster DW. Diabetes Mellitus. *Harrison's Principles of Internal Medicine*.1994; s:1979-2000
154. Ekiel I, Abrahamson M: Folding-related dimerization of human Cystatin C. *J Biol Chem* 1996;271(3):1314-8
155. Palsdottir A, Abrahamson M, Thorsteinsson L, et al. Mutation in Cystatin C gene causes hereditary brain hemorrhage. *Lancet* 1988;603
156. Kyshe-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum Cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40:1921-6
157. Goldstein BJ, Müller-Wieland D. *Textbook of Type 'Diabetes 2003 Türkçesi* Martin Dunitz Company
158. Yashura O, Hanai K, Ohkubo I, et al. Expression of Cystatin C in rat, monkey and human brains. *Brain research*;1993(6):85-8
159. Ayatse JO, Kwan JT. Relative sensitivity of serum and retinol binding protein and albumin in assessment of renal function. *Ann Clin Biochem* 1991; 28:514-6
160. Elliott CG, Barst RJ, Seeger W, Porres-Aguilar M, Brown LM, Zamanian RT, et al. World wide physician education and training in pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010;137(6):85-94.
161. Olguntürk R. Pediatrik pulmoner hipertansiyon ve doğumsal kalp hastalıklarına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; Özel Sayı 1:50-6

162. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015;132(21):2037-99.
163. 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.p.1147.
164. Monfredi O, Griffiths L, Clarke B, et al. Efficacy and safety of bosentan for pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011 Nov 15;108(10):1483-8.
165. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease and Down's syndrome. *Int J Cardiol*. 2013 Apr 15;164(3):323-6.
166. Vis JC, Duffels MG, Mulder P, et al. Prolonged beneficial effect of bosentan treatment and 4-year survival rates in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013 Mar 20;164(1):64-9.
167. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Alastalo TP, Beerbaum P, Bonnet D, et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl. 2): ii86-ii100.
168. 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.
169. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114(1):48-54.

170. Yıldız M, Sunar H, Esen AM. Treatment strategies of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects with shunt: A group of important intensive care patient in cardiology and cardiovascular surgery. *Kosuyolu Kalp Derg* 2013;16(3):173-6.
171. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99(14):1858-65.
172. 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.
173. Steinfeld JL, Dutcher TF, Davidson JD, et al. The role of the gastrointestinal system in "idiopathic hypoproteinemia". *Gastroenterology*. 1961 Sep; 41:197-207.
174. Köksal G, Doğumsal Kalp hastalıklarında beslenme. *Sted*. 2003; (12) 2 :57-60.
175. Erer B, Eren M. Pulmonary hypertension caused by left heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010 Sep;10 Suppl 2:42-6.
176. Ramakrishnan S, Juneja R, Bardolei N et al. Nocturnal hypoxaemia in patients with Eisenmenger syndrome: a cohort study. *BMJ Open*. 2013 Mar 11;3(3).
177. Van De Bruaene A, Delcroix M, Budts W. Should we focus on hematocrit or hemoglobin in patients with Eisenmenger syndrome? *Am J Cardiol*. 2011 Sep 15;108(6):899-902; author reply 902.
178. Semizel E, Alehan D. Eisenmenger Sendromlu Çocuk Hastaların Tam Kan Sayımı Parametrelerinin İncelenmesi. *Güncel Pediatri* 2007; 5:52-56.
179. Dingemans J, van Giersbergen PL. Clinical pharmacology of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:1089-115.

180. Fattinger K, Funk C, Pantze M, et al. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: A potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clin Pharmacol Thera* 2001; 69:223-31.
181. Wei A, Gu Z, Li J, Liu X, Wu X, Han Y, Pu J. Clinical adverse effects of endothelin receptor antagonists: insights from the meta-analysis of 4894 patients from 24 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. *J Am Heart Assoc* 2016; 5. pii: e003896. [PubMed Citation](#) (Systematic review of 24 randomized trials of endothelin receptor antagonists indicated higher rates of "abnormal liver function" in patients receiving bosentan and macitentan, but not ambrisentan).
182. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. *PLoS ONE* 2015;7: e35310
183. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function. A study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26(6):357-66.
184. Cahill JM, Horan M, Quigley P, et al. Doppler-echocardiographic indices of diastolic function in heart failure admissions with preserved left ventricular systolic function. *Eur J Heart Failure* 2002; 4:473-8.
185. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, et al. Nongeometric quantitative assesment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:849-56.
186. Alkon J, Humpl T, Manlhiot C, et al. Usefulness of the right ventricular systolic to diastolic duration ratio to predict functional capacity and survival in children with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 106:430-6.
187. Brierre G, Blot-Souletie N, Degano B, et al. New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:516-22.

188. Reardon LC, Williams RJ, Houser LS, et al. Usefulness of serum brain natriuretic peptide to predict adverse events in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol.* 2012 Nov 15;110(10):1523-6.
189. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Nov 1;174(9):1034-41.
190. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC et al. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1985 Apr;5(4):918
191. Mielniczuk LM, Chandy G, Steward D, Contreras-Dominguez V, Haddad H, Pugliese C, Davies RA. Worsening renal function and prognosis in pulmonary hypertension patients hospitalized for right heart failure. *Congest. Heart Fail.* 2012; 18:151-7.
192. Diez J, Altered degradation of extracellular matrix in myocardial remodelling: the growing role of cathepsins and cystatins, *Cardiovasc. Res.* 87 (4) (Sep 1 2010) 591-592.
193. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic Peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest Jk;* 2006 Jly; 129:1313–1321
194. Takatsuki S, Wagner B, Dunbar D et al. B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Congenital Heart Dis.* 2012 May; 7(3): 259-267.

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Cihangir ŞAHİN'e ait '**Pulmoner Hipertansiyon Tanılı Pediatrik Hastalarda Potansiyel Bir Biyomarker Olarak Serum Sistatin C Düzeylerinin İncelenmesi**' adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 19.03.2019

Başkan : Prof. Dr. Kazım ÜZÜM

Üye : Prof. Dr. Ali BAYKAN

Üye : Doç. Dr. Mustafa ARGUN

İmza

