

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

**PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONLU
ÇOCUKLARDA PULMONER ARTER KAPASİTANSI
VE ÖZGÜN TEDAVİYE YANITI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selcan YILMAZ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serdar KULA**

**ANKARA
AĞUSTOS 2014**

KABUL VE ONAY

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:.../.../20...

BASKAN

İmza

Ünvanı Adı ve Soyadı

Gazi Üniversitesi

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı ve Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı ve Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı ve Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı ve Soyadı

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre içinde bana her türlü yardım ve desteği sağlayan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Serdar Kula'ya, başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aynur Oğuz olmak üzere uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım anabilim dalımızın tüm öğretim üyelerine, destek, sevgi ve hoşgörüsüyle her zaman yanımda olan eşim Dr. Volkan Yılmaz'a ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selcan YILMAZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PULMONER HİPERTANSİYON	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Sınıflama	3
2.1.3. Etiyoloji.....	11
2.1.4. Epidemiyoloji	15
2.1.5. Patogenez	16
2.1.6. Klinik Bulgular.....	24
2.1.7. Tanı	27
2.1.8. Prognostik Faktörler	36
2.1.9. Tedavi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI	45
3.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME	46
3.2.1. Fonksiyonel Sınıflama	46
3.2.2. Altı Dakika Yürüme Testi	47
3.3. KATATER ANJİOGRAFİ BULGULARI.....	47
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	67

7. ÖZET	72
8. SUMMARY	74
9. KAYNAKLAR	76
10. EKLER.....	88
Ek-1: Panama 2011 Fonksiyonel Sınıflaması	88
Ek-2: Modifiye Ross Sınıflaması	94
11. ÖZGEÇMİŞ	95

KISALTMALAR

5HT	:	5 hidroksi Triptamin
6 DYT	:	6 Dakika Yürüme Testi
ALK	:	Activin Like Kinase
ANA	:	Antinükleer Antikor
ASD	:	Atrial Septal Defekt
AVSD	:	Atrioventriküler Septal Defekt
BDH	:	Bağ Dokusu Hastalığı
BDT	:	Büyük Damar Transpozisyonu
BKA	:	Biküspit Aorta
BMPR	:	Bone Morphogenic Protein Reseptor
BNP	:	Brain Natriuretic Peptide
CAV	:	Caveolin Gene
DKH	:	Doğumsal Kalp Hastalıkları
EF	:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	:	Elektrokardiyografi
ENG	:	Endoglin Gene
ESC	:	European Society of Cardiology
ET	:	Endotelin
FDE	:	Fosfodiesteraz
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
HRCT	:	High Resolution Computerised Tomography
Kİ	:	Kardiyak İndeks
KKB	:	Kalsiyum Kanal Blokörleri
KMR	:	Kardiyak Manyetik Rezonans

KO	:	Kardiyak Output
KOAH	:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
MKG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NB	:	Nabız Basıncı
NO	:	Nitrik Oksit
NOS	:	Nitrik Oksit Sentaz
NtproBNP	:	N terminal Brain Natriuretic Peptide
NYHA	:	New York Heart Association
PAB	:	Pulmoner Arter Basıncı
PAF	:	Platelet Aktive Edici Faktör
PAH	:	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PAK	:	Pulmoner Arteriyel Kapasitans
PAKi	:	Pulmoner Arteriyel Kapasitans İndeksi
PDA	:	Patent Duktus Arteriyozus
PDGF	:	Platelet Derivated Growth Factor
PG	:	Prostaglandin
PKH	:	Pulmoner Kapiller Hemanjiomatozis
PKUB	:	Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
PPHVH	:	Primer Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalık
PV	:	Pulmoner Ven
PVOH	:	Pulmoner Venöz Obstruktif Hipertansiyon
PVR	:	Pulmoner Vasküler Rezistans
PVRI	:	Pulmoner Vasküler Hastalıklar Araştırma Enstitüsü
PVRT	:	Pulmoner Vazoreaktivite Testi
SFT	:	Solunum Fonksiyon Testleri
SKK	:	Sağ Kalp Kateterizasyonu

SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozus
SMAD	:	Mothers Against Decapentaplegic Homolog Gene
SV	:	Stroke Volüm
TAPSE	:	Triküspit Annülusun Sistolde Apikale Doğru Yer Değiştirmesi
TAPVD	:	Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi
TEE	:	Transözofagial Ekokardiyografi
TGA	:	Büyük Arter Transpozisyonu
TGF	:	Transforming Growth Factor
TTE	:	Transtorasik Ekokardiyografi
TxA₂	:	Tromboksan A ₂
US	:	Ultrasonografi
V/Q	:	Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor
VIP	:	Vazoaktif İntestinal Peptid
VSD	:	Ventriküler Septal Defekt
vWF	:	von Willebrand Faktör
WU	:	Wood Ünitesi
YPPH	:	Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Pediatric Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalıklar PVRI Panama Sınıflaması	4
Tablo 2.	PAH için Nice Sınıflaması	8
Tablo 3.	Pulmoner Hipertansiyon İle İlişkili Gelişimsel Akciğer Hastalıkları	9
Tablo 4.	DKH İle İlişkili PAH Nedenlerinin Klinik Sınıflaması	10
Tablo 5.	PAH ile Seyreden DKH.....	13
Tablo 6.	PVR Değerini Etkileyen Faktörler	17
Tablo 7.	PAH’da Heath ve Edwards Evrelemesi.....	20
Tablo 8.	NYHA Fonksiyonel Sınıflaması.....	25
Tablo 9.	Ross Sınıflaması	26
Tablo 10.	PAH’da Prognostik Faktörler	37
Tablo 11.	Kontrol Grubu, Monoterapi ve Kombine Tedavi Grubunda Yer Alan Hastaların Etiyolojik Nedenlerinin Dağılımı.....	48
Tablo 12.	Hastaların Tedavi Öncesi Demografik Bilgileri ve Hemodinamik Verileri.....	49
Tablo 13.	Hastaların Tedavi Sonrası Demografik Bilgileri ve Hemodinamik Verileri.....	51
Tablo 14.	Tedavi Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Demografik Bilgileri ve Hemodinamik Verileri.....	52
Tablo 15.	Monoterapi Grubuna Ait Tedavi Öncesi Hemodinamik Parametreler.....	53
Tablo 16.	Monoterapi Grubuna Ait Tedavi Sonrası Hemodinamik Parametreler.....	53
Tablo 17.	Monoterapi Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemodinamik Parametre Değerleri.....	54

Tablo 18.	Kombine Tedavi Grubunun Tedavi Öncesi Hemodinamik Parametreleri.....	55
Tablo 19.	Kombine Tedavi Grubunun Tedavi Sonrası Hemodinamik Parametreleri.....	56
Tablo 20.	Kombine Tedavi Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemodinamik Parametre Değerleri	56
Tablo 21.	Monoterapi ve Kombine Tedavi Gruplarının Tedavi Öncesi Hemodinamik Parametrelerinin Karşılaştırılması	57
Tablo 22.	Monoterapi ve Kombine Tedavi Gruplarının Tedavi Sonrası Hemodinamik Parametrelerinin Karşılaştırılması	57
Tablo 23.	Ross ve NYHA Sınıflamasına Göre Monoterapi ve Kombine Tedavi Gruplarında Yer Alan Hasta Sayıları	58
Tablo 24.	Monoterapi Grubuna Ait Tedavi Öncesi ve Sonrası 6 DYT ve BNP Verileri Ortalama (minimum ve maksimum) Değerleri	59
Tablo 25.	Kombine Tedavi Grubuna Ait Tedavi Öncesi ve Sonrası 6 DYT ve BNP Verileri Ortalama (minimum ve maksimum) Değerleri	59
Tablo 26.	Tüm Hastaların Ross ve NYHA Evreleri, BNP Seviyeleri ve 6 DYT Mesafeleri Ortalama (minimum ve maksimum) Değerleri	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	PAH’da Damar Duvarında Meydana Gelen Değişiklikler	19
Şekil 2.	PAH’da Görülen Histopatolojik Değişiklikler	19
Şekil 3.	Avrupa Kardiyoloji Topluluğu PAH Tanı Algoritması	27
Şekil 4.	Primer PAH’lı bir hastada sağ ventrikül hipertrofisi (uzun ok) ve sağ aks deviasyonu (kısa ok).	28
Şekil 5.	PAH’da telekardiyogram bulguları.....	29
Şekil 6	5-16 yaş arası çocukların cinsiyet ile ilişkili 6 DYT mesafelerinin persentilleri.....	30
Şekil 7.	TAPSE değerinin yaşa bağlı olarak değişimi.	33
Şekil 8.	TAPSE değerinin vücut yüzey alanına göre değişimi	33
Şekil 9.	Farmakoterapide Kullanılan Ajanların Etki Mekanizması	39
Şekil 10.	“Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu”nda (Nice 2013) Sunulan Yeni iPAH İçin Tedavi Algoritması.....	39

1. GİRİŞ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg'nın üzerinde olması ile karakterli, neden olduğu sağ ventrikül yetmezliği ile mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir klinik tablodur.¹

Çocuklarda görülen PAH etyolojisinde soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıkları (DKH) önemli bir yer tutmaktadır. DKH takibi, tedavi seçeneklerinin ortaya konması ve mortalitenin belirlenmesi açısından pulmoner vasküler yatağın ne ölçüde etkilendiği önemli bir kriter olarak kabul edilmektedir.

Pulmoner arter basıncının yüksek olarak seyrettiği bu hastalarda pulmoner vasküler yatağın ne derecede etkilendiğini ortaya koymada geleneksel olarak kullanılan iki parametre pulmoner arteriyel basınç ölçümü (PAB) ve pulmoner vasküler rezistansdır (PVR).² Her iki parametre de geniş kullanım alanı bulmalarına rağmen prognostik değerleri pulmoner dolaşımın sadece statik komponentini değerlendirmeleri nedeni ile kısıtlıdır.³ Pulmoner vasküler yapının hem statik hem dinamik komponentini ortaya koyabilecek bir parametre arayışı halen devam etmektedir.

Pulmoner arteriyel kapasitans (PAK), pulmoner arterde birim zamanda olan volüm değişiminin birim zamandaki basınç değişimine oranı olarak tanımlanabilir. Pulmoner kan akımının dinamik komponentini de yansıtmaları nedeni ile PAK, PAH gelişen hastalarda önemli bir prognostik kriter olabilir.⁴

Erişkinlerde daha önce yapılan çalışmalar düşük PAK değerinin, PAH'lı hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Çocuklarda PAK'ın

egzersiz toleransı ve yaşam süresi üzerine etkisini gösteren çalışmalar oldukça az sayıdadır.

Biz çalışmamızda bu nedenle soldan sağa şanlı DKH olan PAH gelişmiş çocuklarda, PAK değerinin hayat kalitesi, fonksiyonel kapasite ve egzersiz toleransı üzerine etkisini araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PULMONER HİPERTANSİYON

2.1.1. Tanım

PAH, kardiyak kökenli olan ve olmayan nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan pulmoner vasküler yatakta benzer hemodinamik ve histolojik bulgulara yol açan heterojen bir grup hastalıktır. Hemodinamik olarak herhangi bir anda ölçülen ortalama PAB değerinin 25 mmHg üzerinde olması durumu olarak tanımlanır.⁵

2.1.2. Sınıflama

PAH olgularında 2009 yılında yapılan Dana Point sınıflaması hem erişkin hem pediatrik olgular için kullanılmaktaydı. 2011 yılında Pulmoner Vasküler Hastalıklar Araştırma Enstitüsü (PVRI) pediatrik pulmoner arteriyel hipertansiyon çalışma grubu tarafından Panama’da yapılan sınıflama (Tablo 1)⁶ pediatrik yaş grubu için biraz daha özgün tanımlamalar içermektedir. Ancak PAH için en güncel sınıflama 2013 yılında Nice’de yapılmıştır (Tablo 2). Bu sınıflama ile pediatrik farkındalık daha ön plana çıkarılmıştır.⁷

Tablo 1. Pediatrik Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalıklar PVRI Panama Sınıflaması

1. Prenatal veya Gelişimsel Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalık
1.1 Maternal veya plasental bozukluklarla ilişkili
1.1.1 Preeklampsi
1.1.2 Koryoamniyonit
1.1.3 Maternal ilaç kullanımı (non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar)
1.2 Fetal pulmoner vasküler gelişim bozukluğu
1.2.1 Fetal pulmoner hipoplazi ile ilişkili
1.2.1.1 İdiyopatik Pulmoner Hipoplazi
1.2.1.2 Ailevi Pulmoner Hipoplazi
1.2.1.3 Doğumsal diyafragma hernisi
1.2.1.4 Hepatopulmoner füzyon
1.2.1.5 Scimitar sendromu
1.2.1.6 Fetal pulmoner bası ile ilgili nedenler
1.2.1.6.1.1 Oligohidroamnios
1.2.1.6.1.2 Omfalosel /gastroşizis
1.2.1.6.1.3 Kistik adenomatozis
1.2.1.6.1.4 Fetal tümör veya kitleler
1.2.1.7 Fetal iskelet anormallikleri ile ilişkili nedenler
1.2.2 Fetal akciğer gelişiminde durma/bozulma
1.2.2.1 Asinar displazi
1.2.2.2 Doğumsal alveolar displazi
1.2.2.3 Alveolar kapiller displazi (Pulmoner venlerin yanlış dizilimi varlığında/yokluğunda)
1.2.2.4 Lenfanjektazi
1.2.2.5 Pulmoner arteriyel bozukluklar
1.2.2.6 Pulmoner venöz bozuklukları
1.3 Fetal kalp gelişimiyle ilgili bozukluklar
1.3.1 Foramen ovalenin veya duktus arteriozusun erken kapanması
1.3.1.1 İdiyopatik
1.3.1.2 İlaç kullanımına bağlı
1.3.2 Doğumsal kalp anormallikleri ile ilişkili fetal pulmoner vasküler hastalıklar
1.3.2.1 Büyük arter transpozisyonu ve sağlam ventriküler septum
1.3.2.2 Hipoplastik sol kalp sendromu ve sağlam atrial septum
1.3.2.3 Total anormal pulmoner venöz bağlantıların tıkanıklığı
1.3.2.4 Ortak pulmoner ven atrezisi
2. Perinatal Pulmoner Vasküler Adaptasyon Bozukluğu (Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu, YPPH)
2.1 İdiyopatik YPPH
2.2 YPPH ilişkili durumlar
2.2.1 Sepsis
2.2.2 Mekonyum aspirasyonu
2.2.3 Doğumsal kalp hastalığı
2.2.4 Doğumsal diyafragma hernisi
2.2.5 Trizomi
2.2.6 İlaçlar ve toksinler (diazoksit)
3. Pediatrik Kalp Hastalıkları
3.1 Sistemik ve pulmoner şantlar
3.1.1 Sistemik veya pulmoner şantlarla ilişkili pulmoner hipertansiyon (pulmoner vasküler direnç indeksi artmış, sağdan sola şant yok)
3.1.1.1 Ameliyat edilebilir
3.1.1.2 Ameliyat edilemez
3.1.2 Klasik Eisenmenger sendromu
3.1.2.1 Eisenmenger-Basit (ASD, VSD, PDA)
3.1.2.2 Eisenmenger-Kompleks (trunkus arteriozus, TGA/VSD, tek ventrikül)

3.1.3	Küçük defekt (Defektin büyüklüğü ile ters orantılı olarak artmış pulmoner arter basıncı/pulmoner damar direnci oranı)
3.1.3.1	Pulmoner hipoplazi varlığında
3.1.3.2	Kalıtsal veya idiyopatik pulmoner hipertansif vasküler hastalık
3.2	Postoperatif PAH
3.2.1	Şantın kapatılmasını takiben
3.2.1.1	Pulmoner vasküler direnç indeksi > 3 wood ünit (WU)/m ² (sürekli artış)
3.2.1.2	Pulmoner vasküler direnç indeksi > 3 wood ünit (WU)/m ² (nükseden artış)
3.2.2	Sağlam ventriküler septum varlığında büyük arter transpozisyonu için arteryel veya atrial değiştirme ameliyatını takiben
3.2.3	Sol kalp tıkanıklığının tamirini takiben
3.2.4	Fallot tetralojisinin onarımını takiben
3.2.5	Ventriküler septal defektin ve major aortopulmoner kollateral arterlerin eşlik ettiği pulmoner atrezinin onarımını takiben
3.2.6	Cerrahi aortopulmoner şantı takiben
3.3	Tek ventrikül fizyolojisi için basamaklı palyasyon tedavisini takiben pulmoner vasküler hastalık
3.3.1	Evre 1 sonrası (pulmoner arter bantlaması, modifiye Norwood, hibrid girişi, aortopulmoner veya ventrikülopulmoner şant, PDA stenti)
3.3.2	Superior vena kava-pulmoner arter anastomozu sonrası (Glenn girişi)
3.3.3	Total kavopulmoner anastomoz sonrası (Fontan ameliyatı)
3.4	Pulmoner arter/venlerin doğumsal anomalileri ile ilişkili pediatrik pulmoner hipertansif hastalıklar
3.4.1	Pulmoner arterlerin doğumsal anormalileri ile ilişkili pediatrik pulmoner hipertansif hastalıklar
3.4.1.1	Bir pulmoner arterin aortadan kaynaklanması
3.4.1.2	Pulmoner arterin tek taraflı izolasyonu / duktustan köken alması/yokluğu
3.4.2	Pulmoner venlerin doğumsal anormalileri ile ilişkili pediatrik pulmoner hipertansif hastalıklar
3.4.2.1	Scimitar sendromu
3.4.2.2	Pulmoner ven stenozu
3.4.2.3	Cantu sendromu
3.5	Pulmoner venöz hipertansiyon
3.5.1	Doğumsal sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner venöz hipertansiyon
3.5.1.1	Aort stenozu/yetmezliği
3.5.1.2	Mitral stenoz/yetmezlik
3.5.1.3	Supramitral halka
3.5.1.4	Pulmoner ven tıkanıklığı
3.5.1.5	Kor triatrium
3.5.1.6	Endokardial fibroelastozis
3.5.1.7	Sol ventriküler hipoplazi (Shone Sendromu)
3.5.1.8	Doğumsal kardiyomiyopati
3.5.1.9	Hipoplastik sol kalp sendromunda restriktif atriyal septum
3.5.2	Edinilmiş sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner venöz hipertansiyon
3.5.2.1	Sol kalpte kapak hastalığı (romatizmal, endokardit sonrası, romatoid artrit)
3.5.2.2	Restriktif, dilate ve hipertrofik kardiyomiyopati
3.5.2.3	Konstruktif perikardiyal hastalık
4.	Bronkopulmoner Displazi
4.1	Pulmoner vasküler hipoplazi ile birlikte
4.2	Pulmoner ven stenozu ile birlikte
4.3	Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu ile beraber
4.4	Sistemik ve pulmoner işlev bozukluğu ile beraber
4.4.1	Aortopulmoner kollateraller
4.4.2	Atrial septal defekt

4.4.3	Patent duktus arteriozus
4.4.4	Ventriküler septal defekt
4.5	Ciddi hiperkarbi ve/veya hipoksi ile birlikte
5.	İzole Pediatrik Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalık (PPHVH)/ İzole PAH
5.1	İdiyopatik PPHVH/İdiyopatik PAH
5.2	Kalıtımsal PPHVH/Kalıtımsal PAH
5.2.1	Kemik morfojenik protein reseptörü tip II defekti
5.2.2	Aktivin reseptörü benzeri kinaz tip I defekti
5.2.3	Endoglin defekti
5.2.4	Belirlenememiş genetik defektler
5.3	İlaçlar ve toksinler
5.3.1	Kesin ilişkili (toksik yağlar)
5.3.2	Olası ilişkili
5.3.2.1	Amfetamin
5.3.2.2	Metilfenidat
5.3.2.3	Kokain
5.3.2.4	Diazoksit
5.3.2.5	Siklosporin
5.3.2.6	Fenilpropanolamin
5.4	Pulmoner venookluzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis
5.4.1	İdiyopatik pulmoner venookluzif hastalık
5.4.2	Kalıtımsal pulmoner venookluzif hastalık
6.	Doğumsal Malformasyonlar/Sendromlar ile ilişkili çok etkenli pulmoner hipertansif vasküler hastalık
6.1	Doğumsal kalp hastalığı içeren sendromlar
6.1.1	VACTERL sendromu
6.1.2	CHARGE sendromu
6.1.3	Poland sendromu
6.1.4	Adams-Oliver sendromu
6.1.5	Scimitar sendromu
6.1.6	Noonan Sendromu
6.1.7	Dursun sendromu
6.1.8	Cantu sendromu
6.2	Doğumsal kalp hastalığı içermeyen sendromlar
6.2.1	Di George sendromu
6.2.2	Von recklinghausen sendromu
6.2.3	Trizomiler
7.	Pediatric Akciğer Hastalıkları
7.1	Kistik fibrozis
7.2	İnterstisiyel akciğer hastalığı (sürfaktan protein eksikliği)
7.3	Uyku bozukluğu solunumu
7.4	Göğüs duvarı ve vertebral kolon anomalileri
7.5	Restriktif akciğer hastalığı
7.6	Kronik obstruktif akciğer hastalıkları
8.	Pulmoner hipertansif vasküler hastalığa yol açan pediatrik tromboembolik hastalık
8.1	Santral venöz katetere bağlı kronik tromboemboli
8.2	Transvenöz pacing kablolarına bağlı kronik tromboemboli
8.3	Hidrocefali için ventriküloatrial şant
8.4	Orak hücreli anemi
8.5	Primer endokardial fibroelastozis
8.6	Antikardiolipin/antifosfolipid sendromu
8.7	Metilmalonik asidemi ve homosistinüri
8.8	Malignansiler (osteosarkoma, Wilms tümörü)
8.9	Splenektomi sonrası
9.	Hipobarik hipoksik maruziyet
9.1	Yüksek rakıma bağlı pulmoner ödem
9.2	İnfanıl subakut dağ hastalığı
9.3	Monge hastalığı

9.4 Hipobarik hipoksik maruziyet ile ilişkili
9.4.1 YPPH
9.4.2 Doğumsal kalp hastalığı
9.4.3 İzole PPHVH veya PAH
10. Diğer sistem bozuklukları ile ilişkili pulmoner hipertansif vasküler hastalık
10.1Pediatrik portal hipertansiyon
10.1.1 Doğumsal karaciğer dışı portokaval/portosistemik şant (Abernethy sendromu, sol atrial izomerizm, portal ven atrezisi/trombozu)
10.1.2 Karaciğer sirozu
10.2Pediatrik hematolojik hastalıklar
10.2.1 Hemolitik anemiler (beta talassemi, orak hücreli anemi)
10.2.2 Splenektomi sonrası
10.3Pediatrik onkolojik hastalıklar
10.3.1 Malignansi ile ilişkili pediatrik PAH
10.3.2 Kemik iliği transplantasyonu ve kemoterapi sonrası pulmoner venookluzif hastalık
10.4Pediatrik metabolik/endokrin hastalıklar
10.4.1 Gaucher hastalığı
10.4.2 Glikojen depo hastalığı
10.4.3 Non ketotik hiperglisemi
10.4.4 Mitokondrial tükenme sendromu
10.4.5 Mukopolisakkaridozis
10.4.6 Hipotiroidizm ve hipertiroidizm
10.5Pediatrik otoimmün hastalıklar
10.5.1 POEMS sendromu
10.5.2 Mikst bağ dokusu hastalığı
10.5.3 Sınırlı ve yaygın skleroderma
10.5.4 Dermatomyozit
10.5.5 Sistemik lupus eritematozus (SLE)
10.5.6 Antikardiolipin/antifosfolipid sendromu
10.5.7 Sistemik başlangıçlı juvenil artrit
10.6Pediatrik enfeksiyon hastalıkları
10.6.1 Şistozomiazis
10.6.2 HIV enfeksiyonu
10.6.3 Pulmoner tüberküloz
10.7Pediatrik kronik böbrek yetmezliği
10.7.1 Diyaliz öncesinde, hemodiyaliz ve veya periton diyalizi sırasında PAH
10.7.2 Böbrek transplantasyonu sonrası pulmoner venookluzif hastalık

Tablo 2. PAH için Nice Sınıflaması

1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
1.1. İdiyopatik PAH
1.2. Kalıtsal PAH
1.2.1. BMPR-2
1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3. Bilinmeyen
1.3. İlaç ve toksine bağlı PAH
1.4. Diğer Hastalıklarla ilişkili
1.4.1. Konnektif Doku Hastalığı
1.4.2. HIV enfeksiyonu
1.4.3. Portal Hipertansiyon
1.4.4. Konjenital Kalp Hastalığı
1.4.5. Şistozomiyazis
1* Pulmoner veno-oklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis
1** Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu
2. Sol Kalp Yetmezliğine bağlı Pulmoner Hipertansiyon
2.1. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
2.2. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
2.3. Kapak Hastalığı
2.4. Konjenital veya Kazanılmış sol kalp giriş/çıkış obstrüksiyonu ve konjenital kardiyomiyopatiler
3. Akciğer Hastalığı ve/veya Hipoksiye bağlı Pulmoner Hipertansiyon
3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
3.2. İnterstisiyel akciğer hastalığı
3.3. Restriktif ve obstrüktif paternlerin bir arada olduğu diğer akciğer hastalıkları
3.4. Uyku sırasında ortaya çıkan solunum bozuklukları
3.5. Alveolar hipoventilasyon ile seyreden bozukluklar
3.6. Kronik olarak yüksek rakıma maruz kalma
3.7. Gelişimsel akciğer hastalıkları
4. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
5. Açık olmayan multifaktoriyel mekanizmalara bağlı Pulmoner Hipertansiyon
5.1. Hematolojik hastalıklar (Kronik hemolitik anemiler, miyeloproliferatif hastalıklar, splenektomi)
5.2. Sistemik hastalıklar (Sarkoidoz, pulmoner histiyositoz, lenfanjiyoleiomyomatozis)
5.3. Metabolik hastalıklar (Glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları)
5.4. Diğer (Tümöral obstrüksiyon, mediastinal fibrozis, kronik böbrek yetmezliği, segmental pulmoner hipertansiyon)

Görüldüğü gibi Nice sınıflaması pediatrik yaş grubunda ağırlıklı olarak görülen hastalıklara vurgu yapmanın dışında 2011 yılında yapılan sınıflamada yer almayan ve PAH ile ilişkili olduğu tespit edilmiş bir takım yeni genetik bozuklukları da içermektedir. Bunların en önemlileri SMAD 9, kaveolin 1⁸, potasyum kanalı KCNK3⁹ ve T- box 4 (small patella sendromu)¹⁰dur. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu kendine has anatomik ve fizyolojik özellikleri ve kliniğinin tamamen farklı seyretmesine vurgu yapmak için ayrı bir alt grup olarak sınıflanmıştır. 2011 yılında yapılan sınıflamada sol kalp giriş ve çıkış yoluna ait obstrüksiyonlar sınıflamada yer almazken, 2013 yılında yapılan sınıflamaya eklenmiştir¹¹. Bu grupta yer alan hastalıklar pulmoner ven stenozu, kor triatrium, supravavüler mitral halka, mitral stenoz, subaortik stenoz, aort stenozu ve sol ventrikül diyastol sonu basıncının arttığı aort koarktasyonudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar akciğerin vasküler gelişim bozuklukları ve akciğer yetmezliğine yol açan gelişimsel hastalıklarının (Tablo 3) PAH fizyopatolojisinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. Yeni sınıflama bu hastalıklara da vurgu yapmaktadır.

Tablo 3. Pulmoner Hipertansiyon İle İlişkili Gelişimsel Akciğer Hastalıkları

1. Konjenital diyafragma hernisi
2. Bronkopulmoner displazi
3. Pulmoner ven anomalileri
4. Akciğer hipoplazisi (primer veya sekonder)
5. Sürfaktan protein anomalileri
5.1. Sürfaktan protein B eksikliği
5.2. Sürfaktan protein C eksikliği
5.3. ATP bağlayıcı casette A3 mutasyonu
6. Pulmoner interstisiyel glikojenoz
7. Pulmoner alveolar proteinozis
8. Pulmoner lenfanjektazi

Bu patolojiler arasında konjenital diyafragma hernisi ve bronkopulmoner displaziye göreceli olarak görülme sıklıklarının yüksek olması ve prognoz açısından kritik önemleri nedeni ile ayrı bir önem atfedilmiştir.¹² Sürfaktan protein eksiklikleri gibi diğer az görülen ancak önemli PAH nedenlerine, Nice sınıflaması dikkat çekmektedir.

2013 Nice sınıflaması, DKH ile ilişkili PAH etyolojisini de önemi nedeni ile modifiye etmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. DKH İle İlişkili PAH Nedenlerinin Klinik Sınıflaması

1. Eisenmenger sendromu
2. Soldan sağa şanlı kalp hastalıkları
2.1. Operabl
2.2. İnoperabl
3. Rastlantısal olarak DKH ile ilişkili PAH
4. Postoperatif PAH

Bu sınıflamada ilk grupta yer alan hastalıklar sistemik olarak desatürasyonun eşlik ettiği, sağdan sola şantın olduğu klasik Eisenmenger sendromu olgularını içermektedir. İkinci grupta yer alan hastalıklar klinik öneme sahip soldan sağa şanlı kalp hastalığı olan operabl ya da inoperabl olguları içermektedir. Üçüncü grupta ise normal şartlar altında PAH'a neden olmayacak kadar küçük ASD ya da VSD gibi defekti olan ancak PAH ile seyreden olgular bulunmaktadır. Bu olguların klinik seyri iPAH gibidir. Dördüncü grupta ise sebep ne olursa olsun cerrahi olarak düzeltilmiş DKH sonrası ortaya çıkan PAH olgularını kapsamaktadır. Nice sınıflaması ayrıca pulmoner vasküler hastalığa benzeyen ancak PAH tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan olgulara da dikkat çekmektedir. Bu hastalar tek ventrikül fizyolojisine sahip iki yönlü Glenn ya da

Fontan operasyonu uygulanmış olguları kapsar.⁶ Bu olgularda pulmoner arterlerde nonpulsatil akıma bağlı olarak ortalama PAB değeri 25 mmHg'nın üzerinde olmayabilir.¹³

2.1.3. Etiyoloji

Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu (YDPPH)

İntrauterin dönemde dolaşımda bulunan ve kalbe ulaşan kanın sadece %10'u akciğere gider, geriye kalan kan foramen ovale ve duktus arteriyozus aracılığı ile sol kalbe aktarılır ve plasentaya yönlendirilir.¹⁴

Doğumla beraber akciğer ventilasyonu başladığında dolaşım sisteminde bir takım değişiklikler başlar. PAB değeri doğumdan 12 saat sonra sistemik basıncın %50'sine, doğumdan 24 saat sonra %35'ine kadar azalır. Doğumdan 2-6 hafta sonra ise erişkin düzeye kadar iner.¹⁵ Doğum sonrası pulmoner vasküler direncin azalmasında rol alan faktörlerden başlıcaları parsiyel oksijen basıncında olan yükselme, alveolar kapiller damarların açılması, bradikinin, adenozin, prostasiklin, nitrik oksit gibi vazodilatasyona neden olan mediatörler ile pulmoner arterin hacim ve volüm değişimlerine olan yanıtının modülasyonudur.¹⁶ Bunun dışında foramen ovale ve duktus arteriyozus gibi intrauterin dönemde kanın sol kalbe yönlendirilmesini sağlayan şantlar basınçları giderek düşerek kapanır.

Doğum sonrasında pulmoner vazodilatasyonu sağlayacak mekanizmaların devreye girmemesi ve intrauterin dönemde var olan sağdan sola olan şantların devamlılığını koruması sonucu PAB değerinin yüksek olması ile seyreden klinik

tabloya persistan pulmoner hipertansiyon (PPH) denir. Görölme sıklığı 1000 canlı doğumda 2'dir.¹⁷

Bir damar sisteminde akacak olan kana karşı oluşacak direnç kanın viskozitesi ve damar uzunluğu ile doğru, damar sayısı ve damar çapı ile ters orantılıdır.¹⁸ YDPPH pulmoner damar sayısının arttığı ya da azaldığı durumlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Pulmoner damarların sayıca arttığı durumlar pulmoner damarın uyum bozukluğu ya da gelişim bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkabilir. Pulmoner damar yatağının uyum bozukluğu akut hipoksiye bağlı olarak gelişen vazokonstruksiyona bağlıdır. En sık neden mekonyum aspirasyonudur. Pulmoner damarların gelişim bozukluğunda temel yapısal patoloji media tabakasında bulunan düz kas dokusunun artışıdır. Bu olay genellikle kronik intrauterin hipoksi ya da annenin gebeliğin son trimesterinde kullandığı nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlara bağlı gelişir.¹⁹

İdiyopatik ve Ailevi PAH

İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (iPAH) nadir görülen ve genç kadınları etkileyen bir durumdur. Aynı tablonun pediatrik formları da mevcuttur ve pediatrik PAH olgularının %40 ile ikinci en sık nedenini oluşturmaktadır.²⁰ Bu tablo belirgin klinik bulgularla ortaya çıkmayabileceği gibi solunum sıkıntısı ve senkop şeklinde de bulgu verebilir. Hastalığın bu tarz respiratuvar ağırlıklı bulgularla ortaya çıkması yanlışlıkla astım tanısı almasına sebep olabilir.²¹ Pediatrik iPAH olgularının %6-12'sinde aile öyküsü mevcuttur ve bu olgular ailevi PAH olarak adlandırılırlar.²²

Ailevi PAH olgularında birçok mutasyon tespit edilmiştir. Bunlardan en önemlileri kromozom 2q23 üzerinde bulunan dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β)²³ ve kemik morfojenik protein reseptörü tip II (BMPRII)²⁴, 2q13 bölgesinde bulunan aktivin reseptörü benzeri kinaz tip I (ALK-I)²⁵ ve 2q31 bölgesinde bulunan PPH2 genlerinde olan mutasyonlardır. Belirlenen ve belirlenemeyen tüm mutasyonlarda sonuç vasküler düz kas yapısında kontrolsüz proliferasyondur.

Kalp Hastalıkları

Etiyolojik olarak PAH'ın çocuklarda en sık nedeni (%50) DKH'dır.²⁶ PAH ile seyreden doğumsal kalp hastalıkları Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. PAH ile Seyreden DKH

SOLDAN SAĞA ŞANTLI DKH	SİYANOTİK DKH
Ventriküler septal defekt (VSD)	Büyük damar transpozisyonu-VSD
Atrial septal defekt (ASD)	Trunkus Arteriyozus
Atriyoventriküler septal defekt (AVSD)	Total anormal pulmoner venöz dönüş anomali (TAPVD)
Patent duktus arteriyozus (PDA)	Çift çıkımlı üniventriküler kalp
Aortikopulmoner pencere	

Bu hastalıklar içinde soldan sağa şanlı DKH, pulmoner arteriyel hipertansiyona daha sık neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu oran yetişkinlerde 1.6-12.5 olgu/milyon/yıl olarak belirtilmiş,²⁷ başka bir çalışmada ise bunlar arasında en sık nedenin septal defektler olduğu belirtilmiştir.²⁸ Çocuklarda yapılmış insidans ve prevalans çalışmaları ne yazık ki az sayıda ve güvenilir değildir.

Bu hastalıklara bağılı geri dönüşsüz pulmoner hipertansiyonun gelişme yaşı belirli değildir. Genel olarak VSD ve PDA iki yaşından önce bu duruma neden olmaz. Ancak kalp defekti olan Down sendromlu hastalar bu açıdan yüksek risk taşırlar. Benzer şekilde ASD veya VSD'ye kronik akciğer hastalığı eşlik ediyorsa risk belirgin olarak yükselir.²⁹

Soldan sağa şantı olan DKH'larda PAH gelişimi hastalığın tipine, defektin büyüklüğüne ve yerine bağılıdır. Basit defektler pre-triküspit (ASD) ve post-triküspit (VSD, PDA) olarak 2 grupta incelenebilir. Pre-triküspit defektlerde PAH gelişme sıklığı, post-triküspit defektlere göre daha azdır ve bu defektlerde PAH daha geç dönemde ortaya çıkar. Büyük defektlerde, küçük defektlere göre daha fazla ve erken PAH gelişme riski vardır. Küçük VSD'lerde (<1,5 cm) %3 oranında PAH gelişirken büyük defektlerde bu oran %50'ye ulaşmaktadır.³⁰ ASD'lerin tipine göre PAH insidansı değişiklik göstermektedir. Sinüs venozus tipi defektlerde sekundum tipi defektlere göre PAH daha erken yaşta ve daha şiddetli olarak gelişmektedir.³¹

Soldan sağa şanlı DKH'larda PAH gelişimi iki aşamada meydana gelmektedir. Başlangıç aşamasında doğum sonrasında PVR düşüşünü takiben pulmoner kan akımı artar ve buna bağılı olarak PAB değerinde artış olur. Bu dönemde yalnız kan akımına bağılı bir PAB artışı söz konusudur ve buna hiperkinetik PAH denir. Zamanla yüksek kan akımı pulmoner arterde yapısal değişikliklere ve mediyal kas tabakasında hipertrofiye sebep olur ve PAB değerindeki artış ana olarak PVR artışı ile ilişkili hale gelir.

Siyanotik DKH'larında, soldan sağa şantlı DKH'larda olduğu gibi pulmoner kan akımı artışı ve pulmoner vasküler yatakta meydana gelen değişiklikler PAH gelişiminde rol alan mekanizmalardır, ancak bu mekanizmalara ek olarak hiperviskozite, hipoksemi ve trombüs oluşumu gibi PAH gelişimini kolaylaştırıcı faktörler devreye girer. Bu hastalara erken cerrahi girişim yapılmaz ise kısa süre içinde PAH gelişecektir, ancak cerrahi geçirmiş hastalarda bile PAH önemli bir sorun olarak devam eder.³²

2.1.4. Epidemiyoloji

Çocuklarda PAH epidemiyolojisine yönelik olarak çok çalışma yapılmamış olsa da PAH'ın yaklaşık 10-20/milyon prevalansa sahip bir klinik tablo olduğu bilinmektedir³³. Çocukluk çağında PAH sıklığı kadın ve erkekte eşittir. Puberte ile birlikte kadınlarda daha sık görülen bir tablo haline gelir³⁴. En sık 20-40 yaş arasında görülen hastalığın yıllık insidansının milyonda 1-2 olduğu tahmin edilmektedir. Sekonder PAH daha sık görülen bir durumdur, ancak etyolojik faktörlerde görülen heterojenite hastalıkla ilgili doğru epidemiyolojik çalışmalar yapılmasını güçleştirmektedir.³⁵

DKH'larının genel olarak en önemli komplikasyonunu PAH oluşturmaktadır. Cerrahi tamir uygulansın ya da uygulanmasın bu hastalarda PAH riski her zaman daha yüksektir. Defektlerin düzeltilmesi ilerleyici pulmoner vasküler hastalığın önlenmesi açısından önem taşır. Tüm DKH'ların %10-18'inde pulmoner vasküler hastalık geliştiği tahmin edilmektedir.³⁶

2.1.5. Patogenez

Pulmoner Vasküler Rezistans (PVR)

Pulmoner dolaşım kısmen kapalı bir damar sistemi olarak kabul edilir ve kan akımı ve damar yapısı arasındaki fiziksel ilişki Ohm yasası ve Poiseuille-Hagen yasası ile belirlenir.

Ohm yasasına göre bir damarın iki noktası arasındaki kan akımı değişikliklerine karşı gelişen basınç değişiklikleri rezistans olarak tanımlanır. Rezistans (R)= pulmoner arter basıncı (PAB)-pulmoner ven basıncı (PV)/Q (akım).

Rezistansı etkileyen faktörler ise Poiseuille-Hagen yasası ile belirlenir. Bu yasaya göre rezistans kesitsel alan (r^4) ile ters, viskozite ile doğru orantılıdır. ($R=8 \times f$ (damar uzunluğu) $\times \mu$ (viskozite) / ΔP (damar sayısı) $\times r^4$)

Sonuç olarak damar yarıçapı ne kadar genişse direnç o kadar düşük, akışkanın viskozitesi ne kadar fazla ve damar boyu ne kadar uzun ise direnç o kadar yüksek olacaktır. Ancak rezistans damar yarıçapının dördüncü kuvveti ile ters orantılı olduğu için damar yarıçapında meydana gelecek minimal değişiklikler rezistans değerinde çok belirgin değişikliğe yol açacaktır. Her iki eşitlikten de anlaşılacağı gibi PVR değeri pulmoner kan akımının daha çok statik komponentini yansıtmaktadır.³⁷

Fick prensibine göre kardiyak kateterizasyon ile elde edilen değerler ile PVR değeri şu şekilde hesaplanır ve birimi wood ünitesidir (WU):

$PVR = \text{Ortalama Pulmoner Arter Basıncı-Sol Atrium Basıncı/Kardiyak İndeks (Kİ)}$

$$Kİ = \text{Kardiyak Output (KO)} / \text{Vücut yüzey alanı (m}^2\text{)}$$

PVR değerini genel olarak etkileyen faktörler Tablo 6 ‘da verilmiştir.

Tablo 6. PVR Değerini Etkileyen Faktörler

PVR arttıran nedenler	PVR azaltan nedenler
1. Sempatik stimulasyon	1. Parasempatik stimulasyon
2. Endotelin	2. Prostaglandin
3. Anjiyotensin II	3. Bradikinin
4. Tromboksan A ₂	4. Nitrik Oksit
5. Lökotrienler	5. Artmış kalp debisi
6. Hipoksi	6. Yüksek akciğer volümü
7. Artmış sol atrium basıncı ve supin pozisyon	

Pulmoner Arter Kapasitansı (PAK)

Kapasitans büyük damarların bir özelliği olarak kabul edilir ve kısaca birim zamandaki volüm değişiminin birim zamandaki basınç değişimine oranı olarak tanımlanabilir.⁴ Çoğunlukla kompliyans kavramı ile eş anlamlı olarak kullanılsa da farklı bir kavramdır.

Pulmoner arter kapasitans (PAK) değeri ise şu şekilde hesaplanır:

$$PAK = \Delta v (\text{volüm değişimi}) / \Delta p (\text{basınç değişimi})$$

$$PAK \text{ indeksi} = \text{Stroke volüm (SV)} / \text{Nabız basıncı (NB)} / \text{Vücut yüzey alanı (m}^2\text{)}$$

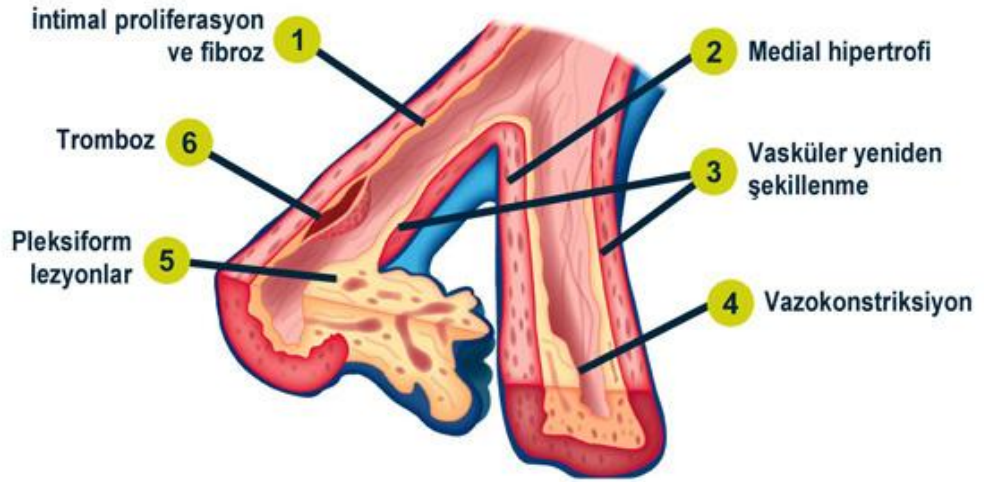
Sağ ventrikül basınç değişimlerine ani cevap vermesi nedeni ile sağ ventrikül iş yükünün major determinantı olarak kabul edilir.⁴ PVR’nin aksine

PAK değeri pulmoner arter basıncının dinamik komponenti ile daha belirgin ilişkilidir. Yapılan çalışmalar düşük PAK değerinin erişkinlerde kısa hayatta kalım süresi ile güçlü bir biçimde ilişkili olduğunu göstermektedir.^{3,4} Sağ ventrikül fonksiyonun belirlenmesindeki potansiyel önemine rağmen PAK değeri PAH'lı çocuklarda rutin olarak ölçülmez ve yüksek risk grubunda bulunan çocuklarda egzersiz toleransı ve hayatta kalma süresi arasındaki ilişki net olarak tanımlanmamıştır.

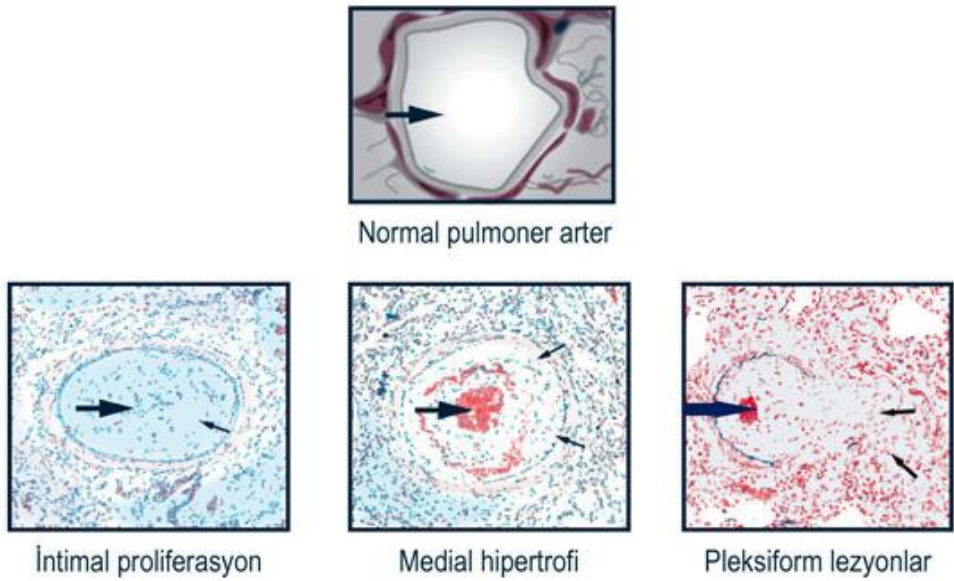
PAH Fizyopatolojisi

PAH temel olarak akciğer dolaşımının basıncının düzenlenmesinden sorumlu olan küçük pulmoner arterlerin hastalığıdır. Normal olarak pulmoner dolaşım basıncı bu damar sisteminde vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonun değişen çevresel faktörlere bağlı olarak dengeli bir biçimde devreye girmesi ile sağlanır. PAH durumunda bu denge vazokonstriksiyon lehine değişir.

Etyolojik neden ne olursa olsun pulmoner vazokonstriksiyona küçük çaplı arteriollerde tromboz, pleksiform lezyon oluşumu, intimal fibrozis ve mediyal kas hipertrofisi eşlik eder (Şekil 1 ve Şekil 2). Pleksiform lezyonlar, anormal düz kas hücre proliferasyonu ve uygunsuz remodelling (yeniden şekillenme) sonucu oluşan, makrofajlardan zengin lezyonlardır.



Şekil 1. PAH’da Damar Duvarında Meydana Gelen Değişiklikler



Şekil 2. PAH’da Görülen Histopatolojik Değişiklikler

Tüm bu faktörler pulmoner damarlarda konsentrik daralmaya yol açar. Azalan damar çapı ise PVR artışına sebep olur.³⁸ Bu lezyonlardan en önemlisi mediyal kas hipertrofisidir. Mediyal kas hipertrofisi PAB artışı ile koreledir ve çocuklarda erişkinlerden daha fazla izlenir.³⁹ PAH’a bağlı histopatolojik

değişiklikler Heath ve Edwards evreleme sistemi ile değerlendirilir (Tablo 7).⁴⁰

Bu evreleme sistemine göre histopatolojik lezyonlar PAH'da 6 evreye ayrılır. İlk üç evre geri dönüşlü iken daha sonraki evreler geri dönüşümsüz değişikliklere işaret eder.

Tablo 7. PAH'da Heath ve Edwards Evrelemesi

Evre 1: Arteriollerin media tabakasını tutan hipertrofi
Evre 2: İntima tabakasını etkileyen hücrel hiperplazi
Evre 3: İntimal hiperplaziye ek olarak damar lümeninde daralma
Evre 4: Arteriollerde vazodilatasyon ve media tabakasında incelme
Evre 5: Pleksiform lezyonların oluşumu
Evre 6: Nekrozitan vaskülit

Pulmoner arter üzerinde belirgin santral kontrol mekanizmaları etkin değildir. Pulmoner arter kan akımında olabilecek birkaç kat artış bu nedenle çok iyi tolere edilebilir ve PAB değerinde belirgin artış olmaz. PVR değerinde meydana gelebilecek artış sürekli hale gelirse bu uyum mekanizması bozulur ve PAB değeri yükselir.

PAH fizyopatolojisinde 4 temel mekanizma rol oynamaktadır:

- Endotel disfonksiyonu
- Trombosit disfonksiyonu ve tromboz
- Neovaskülarizasyon
- Parankimal disfonksiyon

Endotel Disfonksiyonu

Normal endotel hücresinin damar tonusunun sağlanması, homeostazise katkıda bulunmak, inflamatuvar reaksiyon sürecinde lökositlerin uygun migrasyonunu sağlamak, seçici geçirgen bariyer oluşturmak ve otokrin /parakrin mediatörlerin salınımında rol almak gibi fonksiyonları mevcuttur.⁴¹ Esas olarak endotele ait fonksiyonlar salınan bu mediatörler ile düzenlenir. PAH'a bağlı endotel disfonksiyonu geliştiğinde bu mediatörlerin salınımı bozulacağı için tüm fonksiyonları etkilenir.⁴²

Nitrik oksit (NO), endotelden salınan antiproliferatif, vazodilatör, proinflamatuvar ve antiagregan etkileri olan bir mediatördür. Birkaç alt tipi bulunan nitrik oksidaz enzim sistemi tarafından L- arjininden sitrülün oluşumu sırasında ortaya çıkar. Endotelde sentezinden sorumlu enzim sistemi olan endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS)'un seviyelerinin PAH'lı hastalarda düşük olduğu gösterilmiştir.⁴³ Bir kısım PAH hastasında yapılan postmortem histopatolojik incelemelerde pleksiform damar duvarı lezyonlarında eNOS aktivitesinde kompensatuvar artış olduğu gösterilmiştir.⁴⁴ Bir başka çalışmada PAH'ı olan bazı hastalarda eNOS gen polimorfizmi gösterilmiştir.⁴⁵

Endotelin (ET), belirgin vazokonstriktif ve proliferatif etkileri olan, etkilerini ET-A ve ET-B reseptörleri üzerinden gösteren 21 aminoasitten oluşan polipeptittir. ET-A reseptörü damar düz kasında bulunurken ET-B reseptörü endotel ve düz kas hücrelerinde bulunur, her iki reseptör de sekonder sinyal ileticisi olarak kalsiyumu kullanırlar. Mitojenik etki hem ET-A hem ET-B reseptörleri üzerinden sağlanır. Yapılan çalışmalar ET izoformlarından en çok ET-

1'in PAH fizyopatolojisi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁴⁶ Vazokonstrüktif etkiden ET-A reseptörü sorumludur. PAH hastalarında yapılan çalışmalar her iki reseptöre ait mRNA seviyelerinde artış olduğunu göstermiştir.⁴⁷ Reseptör düzeyindeki bu artışın yanı sıra PAH hastalarında endotelde ve plazmada ET-1 düzeyinin arttığını gösteren birçok hayvan modeli ve insan çalışması mevcuttur.⁴⁸ Bazı çalışmalarda ise üretim artışının yanında ET-1'in klirensinde de azalma olduğu gösterilmiştir.⁴⁹

Prostasiklin (PGI_2), bir araşidonik asit metaboliti olup belirgin vazodilatör, antiagregan ve antiproliferatif etkilidir. Etkilerini ikincil haberci mekanizma olarak kullandığı cAMP üzerinden gösterir. Hayvan modellerinde kronik hipoksinin eşlik ettiği PAH durumunda PGI_2 'nin koruyucu etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur.⁵⁰ İnsanlarda yapılan çalışmalar pulmoner damarlarda prostasiklin sentaz aktivitesinin ve buna bağlı olarak PGI_2 'nin idrar metaboliti olan 6-keto-prostasiklin F_2 -alfa düzeylerinin düşük olduğunu göstermiştir.^{51,52}

PAH fizyopatolojisinde rol alan ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunan bir diğer araşidonik asit metaboliti tromboksan A_2 'dir (TxA_2). TxA_2 vazokonstrüktör ve agregan etkili bir mediatördür. PAH hastalarında düzeyinin arttığı, sağ ventrikülde reseptör duyarlılığının ve sayısının arttığını, idrar ile metaboliti olan tromboksan B_2 'nin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^{53,54}

Vazoaktif intestinal peptid (VIP) sistemik vazodilatör etkili bir nörotransmitterdir. Aynı zamanda antiagregan ve antiproliferatif etkileri de mevcuttur. PAH'lı hastalarda yapılan çalışmalar VIP serum konsantrasyonunun azaldığını, reseptör duyarlılığının ise arttığını göstermiştir.⁵⁵

Von Willebrand Faktör (vWF) hem endotel, hem megakaryositler tarafından salgılanan platelet agregasyonuna aracılık eden bir glikoproteindir. PAH hastalarında hem endotel disfonksiyonu hem de tromboz nedeni ile salınımında artma olmaktadır.⁵⁶

Trombosit Disfonksiyonu ve Tromboz

PAH hastalarında endotel ve trombosit disfonksiyonu bir arada bulunur ve her iki olay da tromboza eğilimde artış sağlar. Trombositlerde bulunan alfa granülleri TxA₂, serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), platelet aktive edici faktör (PAF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve TGF-β içerirler. Tüm bu mediatörlerin PAH hastalarında uygunsuz salınımı mevcuttur.

5-HT zayıf vazokonstrüktör ve proliferatif etkili nörotransmitterdir. PAH hastalarında salınımı uygunsuz olarak artar. Yapılan çalışmalarda bu hastalarda serum düzeylerinde artma, damar düz kasında ise HT taşıyıcı protein gen ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir.⁵⁷

Neovaskülarizasyon

Anjiyogenez ve neovaskülarizasyon kronik hipoksi tarafından uyarılan süreçlerdir. PAH hastalarında her iki süreç de kronik hipoksiye bağlı olarak tetiklenir ve kollateral dolaşım ile oksijen saturasyonu korunmaya çalışılır.

Anjiogenezin bir göstergesi olarak PAH hastalarında VEGF düzeylerinin hem akciğer dokusunda hem de plazmada arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^{58,59}

Parankimal Disfonksiyon

PAH hastalarında damar duvarında meydana gelen değişikliklerin son aşaması uygunsuz yeniden şekillendirmedir. Bu süreçte damar duvarında elastaz aktivitesinin arttığı, elastaz inhibitörleri ile bu sürecin önlenemediği gösterilmiştir.^{60,61} Damar duvarındaki yeniden şekillendirmeye katkıda bulunan ve PAH sürecinde arttığı gösterilen proteaz tip 4 kollajenazdır.⁶² PAH patogenezinde sadece vasküler parankimde değil akciğer parankiminde de fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Bunun bir göstergesi olarak bu hastalarda akciğer parankiminde Tenascin C düzeyi özellikle BMPR-II mutasyonu olanlarda yüksek saptanmıştır.⁶³

2.1.6. Klinik Bulgular

PAH klinik bulguları yaş ile değişiklik göstermektedir. Küçük çocuklarda PAH başlangıç döneminde olduğu için asemptomatik olabilir veya huzursuzluk, halsizlik, büyüme gelişme geriliği gibi nonspesifik semptomlar ortaya çıkabilir. Yaş ilerledikçe nefes darlığı gibi solunum sistemine ait bulgular ortaya çıkar. Solunum sistemi bulgularının baskın olduğu dönemde hastalık astım ile karışabilir. Daha büyük çocuklarda taşikardi, egzersiz toleransında azalma, kalp yetmezliği gibi kardiyak bulgular baskın hale gelir. Çocuklarda PAB değeri çok yükseldiğinde senkop önemli bir başvuru şikayeti olarak ortaya çıkar. Bu

egzersizle tetiklenebileceği gibi oksijen saturasyonunun düşük olmasına bağlı olarak gece de meydana gelebilir.

Fizik muayenede kalp yetmezliği bulguları hakimdir. İkinci kalp sesi sert ve çift olarak duyulur. Triküspit yetmezliğine bağlı sistolik üfürüm veya pulmoner yetmezliğe bağlı olarak diyastolik üfürüm görülebilir. Sağ ventriküler hipertrofi parasternal lifte neden olabilir.

Hastaların fonksiyonel kapasite ile değerlendirilmesi prognoz açısından önemli bir göstergedir². Bu nedenle bu hastaların fonksiyonel kapasitelerini değerlendirmek üzere birçok sınıflama sistemi geliştirilmiştir. New York Kalp Birliği'nin (NYHA) geliştirdiği erişkin hastalarda kullanılan sınıflama sistemi büyük çocuklar için kullanılabilir, ancak pediatrik yaş grubunun tamamına uygulanması zordur (Tablo 8).

Tablo 8. NYHA Fonksiyonel Sınıflaması

Sınıf I	Normal fiziksel aktivitede kısıtlılık yok. Gündelik aktiviteler solunum sıkıntısı, halsizlik, göğüs ağrısı veya senkopa neden olmuyor.
Sınıf II	Fiziksel aktivite hafif biçimde kısıtlanmış. Dinlenme esnasında semptom mevcut değil. Ancak normal fiziksel aktivite ile halsizlik, solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı veya presenkop ortaya çıkabilir.
Sınıf III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılık mevcut. Dinlenme esnasında semptomlar mevcut değil veya çok hafif ancak hafif aktiviteler bile halsizlik, solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı veya presenkop ortaya çıkmasına neden olabilir.
Sınıf IV	Fiziksel aktivite tama yakın kısıtlanmıştır. Dinlenme sırasında sağ kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkabilir. Yakınmalar herhangi bir fiziksel aktivite ile artış gösterebilir.

Bu nedenle bu yaş grubunda Ross sınıflaması kullanılabilir (Tablo 9). Bu sınıflamanın modifiye edilmesi ile oluşturulan modifiye Ross sınıflaması

beslenme problemleri, gelişme geriliği ve egzersiz intoleransını beraber değerlendirir.⁶⁴

Tablo 9. Ross Sınıflaması

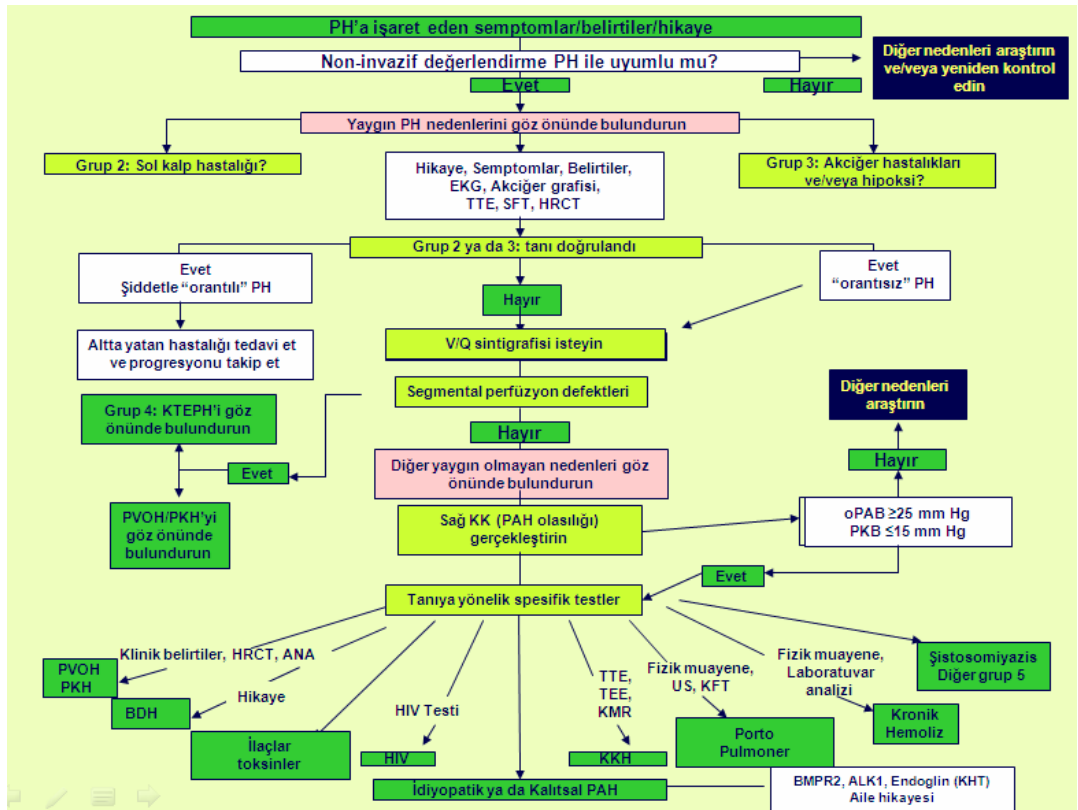
Sınıf I	Aseptomatik
Sınıf II	Süt çocuklarında beslenme ile hafif taşipne veya terleme daha büyük çocuklarda egzersiz ile dispne
Sınıf III	Süt çocuklarında beslenme ile belirgin taşipne veya terleme, kalp yetmezliğine bağlı olarak uzamış beslenme zamanı ve büyüme geriliği
Sınıf IV	İstirahat halinde terleme, taşipne ve retraksiyon varlığı

Son olarak modifiye Ross sınıflaması 2012 yılında yaş katmanlı olarak revize edilmiştir⁶⁵ (Ek-2). Revize edilen yaş katmanlı modifiye Ross sınıflamasına göre her yaş grubu için beslenme, solunum sayısı, kalp hızı, dolaşım, hepatomegali varlığı gibi fizik muayene bulguları dışında NT-proBNP düzeyi, ejeksiyon fraksiyon oranı (EF) ve atrioventriküler kapak yetmezliğinin varlığı da değerlendirmeye alınmıştır. Her yaş katmanı için 10 parametre üzerinden puanlama yapılmış ve 0-2 puan için kalp yetmezliği yok (sınıf 1), 3-6 puan için hafif kalp yetmezliği (sınıf 2), 7-9 puan için orta dereceli kalp yetmezliği (sınıf 3), 10-12 puan için ağır kalp yetmezliği (sınıf 4) tanımlaması yapılmıştır.

Pediyatrik hastaların fonksiyonel sınıf değerlendirmeleri için yakın zamanda Panama’da yapılan toplantıda ortaya konan sınıflama oldukça detaylıdır. Ancak bu sınıflama ile yapılmış yeterli klinik çalışma olmadığından klinik kullanımı sınırlıdır (Panama Fonksiyonel Sınıflama Ek-1).

2.1.7. Tanı

Gerek klinik bulguların değişkenliği, gerekse etyolojik nedenlerin çok sayıda olması nedeni ile PAH hastalarında tanı için belirli bir algoritmanın takibi gereklidir. 2009 yılında Avrupa Kardiyoloji Topluluğu tarafından tanımlanan yaklaşım en sık kullanılan algoritmadır (Şekil 3).⁸²

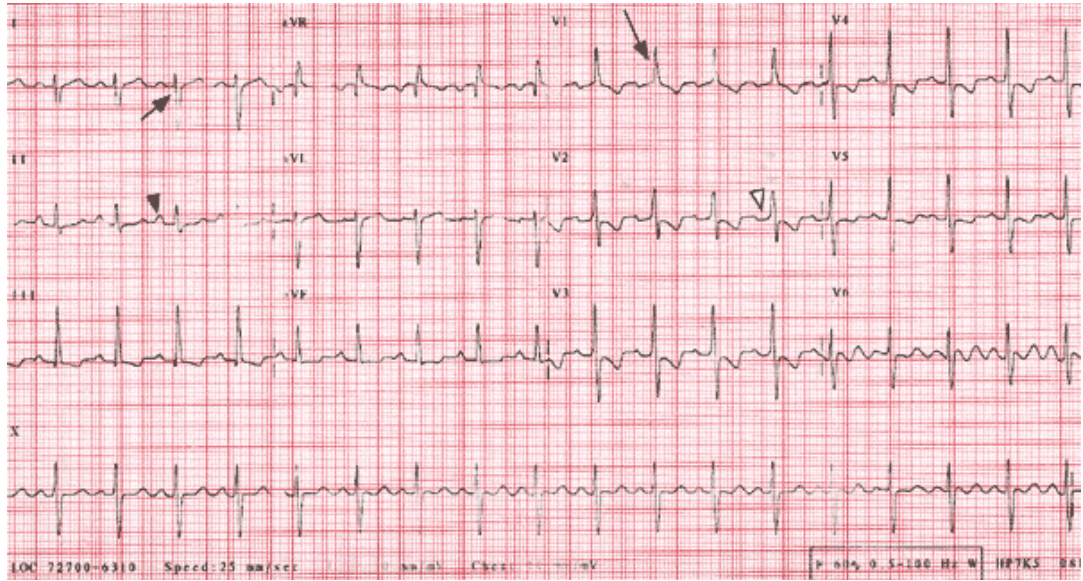


Şekil 3. Avrupa Kardiyoloji Topluluğu PAH Tanı Algoritması

ANA: Antinükleer Antikor, **BDH:** Bağ Dokusu Hastalığı, **EKG:** Elektrokardiyografi, **HIV:** Human Immundeficiency Virus, **KMR:** Kardiyak Manyetik Rezonans, **oPAB:** Ortalama Pulmoner Arter Basıncı, **PH:** Pulmoner Hipertansiyon, **PKH:** Pulmoner Kapiller Hemanjiomatozis, **PKUB:** Pulmoner Kapiller Uç Basıncı, **PVOH:** Pulmoner Venöz Obstruktif Hipertansiyon, **SFT:** Solunum Fonksiyon Testleri, **SKK:** Sağ Kalp Kateterizasyonu, **TEE:** Transözefageal Ekokardiyografi, **TTE:** Transtorasik Ekokardiyografi, **US:** Ultrasonografi, **V/Q Sintigrafisi:** Ventilasyon-perfüzyon Sintigrafisi, **HRCT:** Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi.

EKG

EKG, pulmoner arter patolojileri hakkında direk bulgu veren bir tanı yöntemi olarak kabul edilmez. Ancak yapılan bazı çalışmalarda bazı EKG değişiklikleri ile PAH arasında bağlantı olabileceğini savunan görüşler de mevcuttur. Her ne kadar pediatrik yaş grubunda benzer bir çalışma olmasa da Kanemoto ve arkadaşlarının erişkin yaş grubunda yaptığı bir çalışmada,⁶⁶ V₁ derivasyonunda 1.2 mV üzerinde R dalgasının saptanması veya aynı derivasyonda R/S dalgası oranının 1'den büyük olması PAB değerinin 90 mmHg üzerinde olması ile ilişkili bulunmuştur. PAH'ın ileri dönemlerinde ortaya çıkabilecek sağ ventrikül hipertrofisi veya sağ atrium dilatasyonu durumunda buna bağlı bulgular ve/veya aritmiler EKG ile tespit edilebilir (Şekil 4).



Şekil 4. Primer PAH'lı bir hastada sağ ventrikül hipertrofisi (uzun ok) ve sağ aks deviasyonu (kısa ok).

Telekardiyogram

PAH hastalarında temel telekardiyogram bulgusu kardiyotorasik indeks artışıdır. Matthay ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ön arka pozisyonda çekilen telekardiyogramlarda sağ pulmoner arter çapının 16 mm, sol pulmoner arter çapının 18 mm'den fazla olmasının PAH ile ilişkili olduğu sağ kalp kateterizasyonu ile korele olarak gösterilmiştir.⁶⁷ PAH'da görülen telekardiyogram değişiklikleri Şekil 5'de gösterilmiştir.

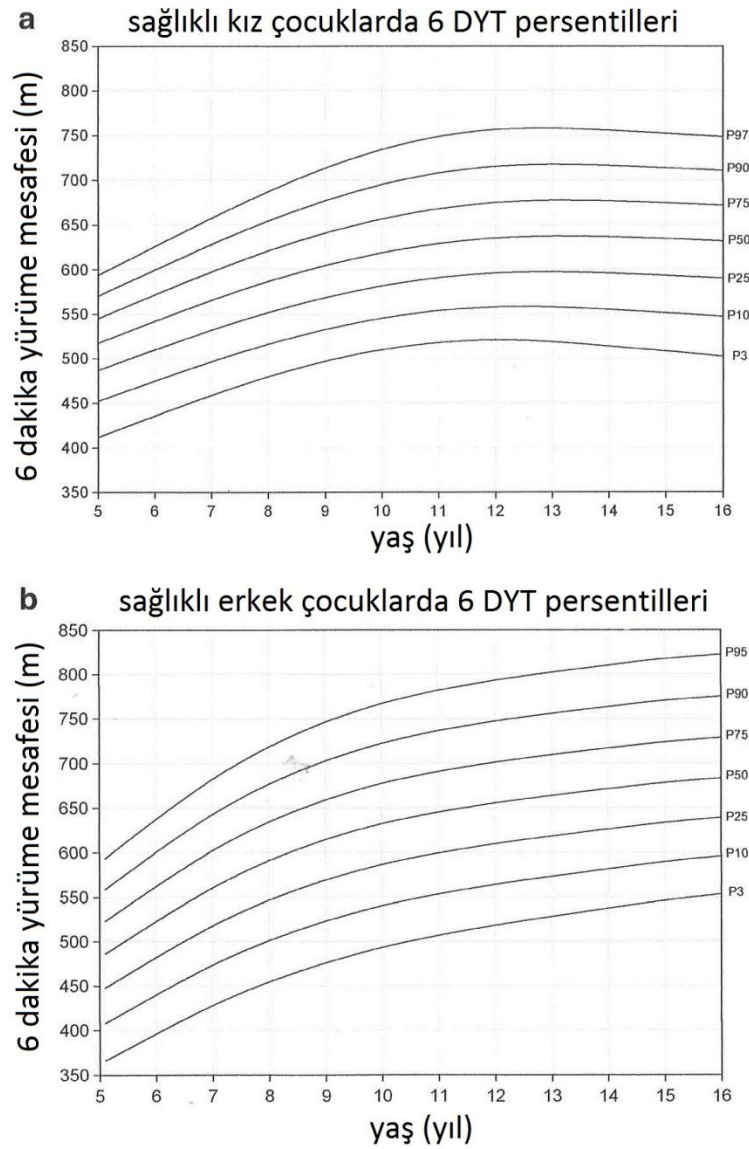


Şekil 5. PAH'da telekardiyogram bulguları

Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT)

6 DYT, PAH hastalarında diğer testlerden farklı olarak hastanın fonksiyonel kapasitesi hakkında fikir vermektedir. Her ne kadar test PAH'ın değişik etyolojik nedenlerinden ve hastaya ait yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve yaş gibi faktörlerden etkilense de fonksiyonel kapasiteyi belirlemek yönünden oldukça önemlidir (Şekil 6).^{68,69,70} Bu test ile yürüme mesafesi, efor dispnesi

(Borg ölçeği) ve O₂ satürasyonu değerlendirilebilmektedir. PAH hastaları için 6 DYT ile 250 metrenin altında yürüme mesafesi veya %10'un üzerinde O₂ desatürasyonu olumsuz prognoz göstergesidir.⁷¹ Ancak, 2012 yılında Nice'de yapılan Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda, 6 DYT'nin çocuk hastalarda prognostik önemi olmadığı ortak fikri kabul görmüştür.



Şekil 6. 5-16 yaş arası çocukların cinsiyet ile ilişkili 6 DYT mesafelerinin persentilleri

- a) 6 DYT mesafelerinin sağlıklı kız çocuklarında yaşa bağımlı olarak persentilleri
- b) 6 DYT mesafelerinin sağlıklı erkek çocuklarında yaşa bağımlı olarak persentilleri

Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri PAH hastalarında altta yatan nedene göre obstrüktif veya restriktif patern gösterebilir. Damar veya akciğer parankiminin etkilendiği patolojilerde ağırlıklı olarak restriktif patern gözlenirken, büyük hava yollarının etkilendiği KOAH gibi durumlarda ağırlıklı olarak obstrüktif patern gözlenir. Jing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DKH nedenli PAH, idiyopatik PAH ve bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH olgularının kontrol grubu ile karşılaştırılmış, obstrüktif patern idiyopatik PAH olgularında daha belirgin olmak üzere tüm gruplarda görülmüş, restriktif patern ise bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH başta olmak üzere tüm gruplarda tespit edilmiştir.⁷²

Ekokardiyografi

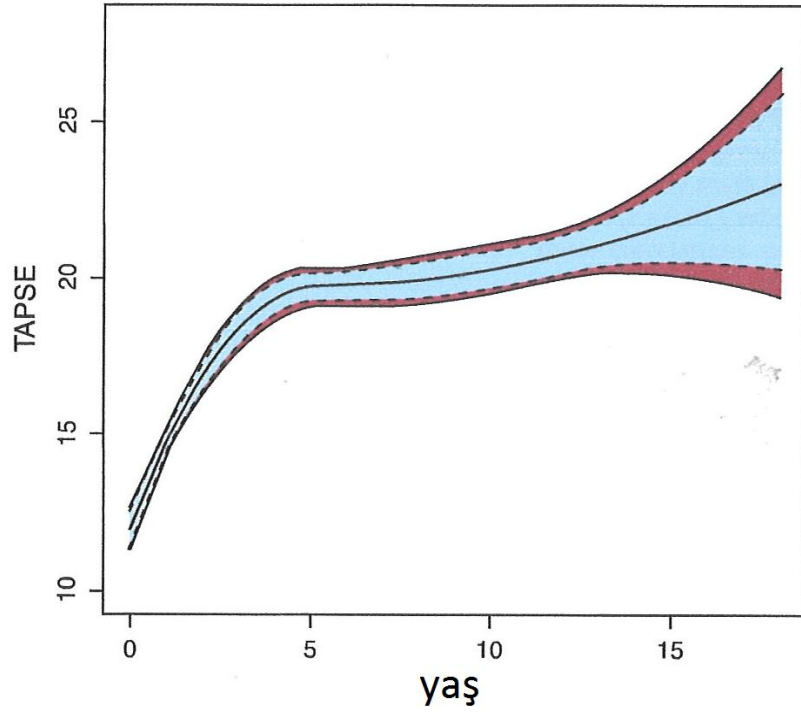
Pulmoner hipertansiyon tanısında invazif olmayan teknikler içinde en önemlisi ekokardiyografidir. Sadece PAH tanısı için değil, altta yatan etyolojik nedenlerin tanı ve değerlendirilmesi açısından da önem taşımaktadır. Ekokardiyografi ile elde edilen pulmoner hipertansiyon açısından en değerli bulgular sağ atrial genişleme ile perikardial effüzyon, triküspit annülusun sistolde apikale doğru yer değiştirmesi (TAPSE), miyokardial performans indeksidir.⁷³ Bunun dışında sağ ventrikülün sistolik disfonksiyonu ve dilatasyonu, sağ ventrikül duvar kalınlığında artma, sağ ventrikül kavitesi içinde spontan eko kontrast görüntüsü, interventriküler septum biçim ve işlev anormallikleri, interatriyal septumun sağ atriumdaki basınç yüksekliğine bağlı olarak sola deviasyonu veya düzleşmesi, sol ventrikül kavitesinin küçülmesi, ana pulmoner arter ve inferior

vena cava'da dilatasyon ve triküspit yetmezliği pulmoner hipertansiyona ait diğer bulgular olarak kabul edilir.

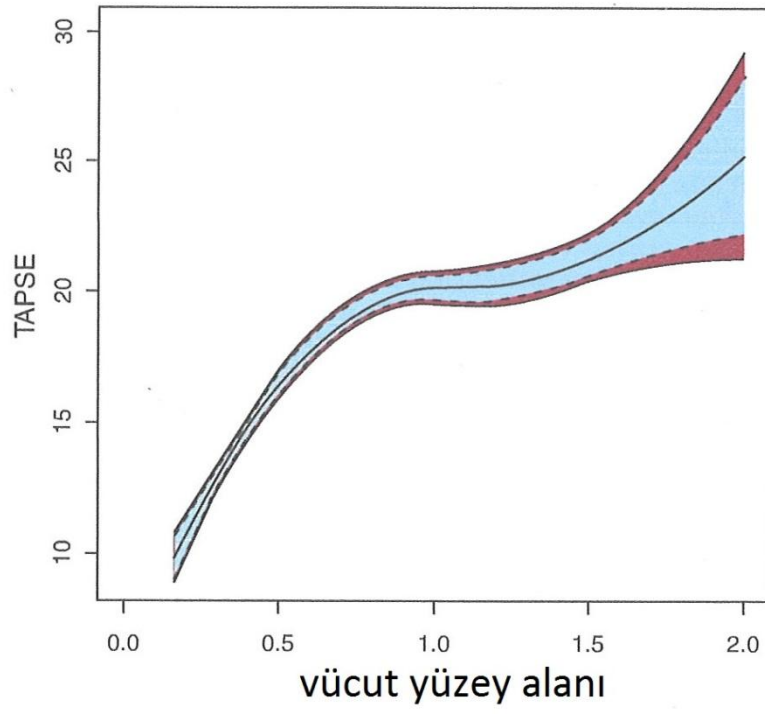
Ekokardiyografi ile sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi PAH hastaları için önemli bir prognostik değerlendirmedir. Doppler incelemesi ile ekokardiyografinin etkinliği artırılabilir.

Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en önemli bulgu ekspiryum sonunda yapılan triküspit kapak Doppler akım incelemesinde E/A oranının 1'in altında olmasıdır.

Sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun en önemli göstergesi ise TAPSE'dir. Erişkinler için TAPSE değerinin 16 mm'nin altında olması sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu gösterir. Nunez ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile bu değer pediatrik yaş gruplarına göre revize edilmiştir.⁷⁴ Buna göre yeni doğan grubunda bu değer 10.56 ± 3.96 mm, 13-18 yaş grubu için 20.95 ± 6.54 mm olarak saptanmıştır. Ancak yaşa ve kalp hızına göre değişim göstermesi nedeni ile değeri sınırlıdır (Şekil 7 ve Şekil 8).



Şekil 7. TAPSE değerinin yaşa bağlı olarak değişimi.



Şekil 8. TAPSE değerinin vücut yüzey alanına göre değişimi

PAB değeri ekokardiyografi ile indirek olarak ölçülebilir. Bunun için Bernoulli denklemi kullanılır. Buna göre sistolik PAB= $4 \times (\text{triküspit yetersizlik akımı hızı})^2$] + sağ atrial basınç ile hesaplanır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Kardiyak MRG, sağ ventrikül boyutlarının, hacminin, duvar kalınlığının, morfolojisinin ve fonksiyonlarının non invazif olarak değerlendirilmesini sağlayan önemli bir görüntüleme yöntemidir. Kalbe ait atım hacmi, ejeksiyon fraksiyonu, duvar hareketlerinin yanında pulmoner artere ait morfoloji, distensibilite gibi fonksiyonel parametreler değerlendirilebilir. MRG'nin tanısal etkinliği anjiyografi ile arttırılabilir. MR anjiyografi ile PAH tanısının duyarlılığı %89, özgüllüğü %100 olarak tespit edilmiştir.⁷⁵

Kalp Kateterizasyonu

Deneyimli merkez ve tecrübeli eller ile yapıldığında tüm tanı yöntemleri içinde en güvenilir olanıdır.⁷⁶ Kalp kateterizasyonu ile sistolik, diyastolik ve ortalama PAB değerleri, sağ atrium basıncı, post-kapiller uç basıncı, sağ ventrikül basıncı, kalp debisi, kardiyak atım hacmi ve PVR ölçümü yapılabilir. Kalp kateterizasyonu ile PAH tanı kriterleri oPAB > 25 mmHg olması, post kapiller uç basıncının < 15 mmHg olması, PVR > 3WU olması, sağ atrium basıncının > 7 mmHg olması (normal değer 2-7 mmHg), kardiyak atım hacminin < 4 l/dakika olması (normal değer 4-8 l/dk) ve kardiyak indeksin <2,5 l/dk/m² olması (normal

değeri 2,5-4 l/dk/m²) olarak sıralanabilir. Eğer gerekliyse kateterizasyon sırasında vazoreaktivite testi de yapabilir. Bu özellikle PVR değerinin 6 WU/m²'nin üzerinde olduğu olgularda ya da PVR değerinin sistemik dirence oranının 0,3'ün üzerinde olduğu olgularda endikedir.

Pulmoner Vazoreaktivite Testi (PVRT)

Pulmoner damarlarda vazoreaktivitenin olması, damar duvarında geri dönüşsüz hasarın başlamadığı, damar distensibilitesinin kısmen de olsa korunduğunu gösteren önemli bir testtir. Kardiyak kateterizasyon sırasında uygulanır. Farmakolojik tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için veya uygulanacak cerrahi tedavinin şeklinin belirlenmesinde kullanılır. Erişkin hasta grubu ile karşılaştırıldığında iPAH'ı olan çocuklar daha yüksek kardiyak indeks, nabız, PVR değeri ve PVR/SVR (sistemik vasküler rezistans) oranına ancak daha düşük sistemik arteriyel basınç değerine sahiptir ve test amaçlı ilaç kullanımına cevapları daha iyidir.⁷⁷ PAH'lı erişkin ve çocukların hemodinamik parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada çocuklar artmış sağ ventrikül iş yüküne erişkinlere göre daha dayanıklı olarak değerlendirilmiştir.⁷⁸ Bu çalışmada iPAH ya da herediter PAH'ı olan çocuklar erişkin hastalara göre daha yüksek oPAB/SAB (sistemik arteriyel basınç) ve PVR indeks/SVR indeks oranlarına sahiptir. Çocuklarda aktif vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon sırasında ortaya çıkan pulmoner vazoreaktivite erişkinlere göre daha fazladır. İlaç ile yapılan teste pozitif yanıt oranı 6 yaşından küçük çocuklarda en fazla iken yaş ile bu yanıtta azalma gözlenir (<1 yaş %86, 1-7 yaş çocuklar için %47, >7 yaş çocuklar için %27).⁷⁹

Çocuklar için kardiyak indeks değerinde değişiklik olmaması ya da artma olmasına rağmen oPAB değerinde %20'den fazla azalma olması testin pozitif olduğunu göstermektedir.⁷⁸ Test sırasında bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilecek PAH krizi, çocuklarda erişkinlere göre daha fazladır.⁸⁰

Akut PVRT, PAH'lı çocuklarda başlangıç tedavisinin seçimi için gerekli görülmektedir. Test için kullanılan ajanların etkinliği konusunda değişik veriler vardır. İnhal treprostinil ve NO tedavisinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada her iki ajanın da başlangıç değerleri ile kıyaslandığında oPAB ve PVR değerlerinde anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiş, inhale treprostinil kullanımının iyi tolere edilebildiği ve akut vazodilatör test amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir.⁸¹

2.1.8. Prognostik Faktörler

PAH stabilitesini, şiddetini ve prognozunu değerlendirmek üzere birçok parametre belirlenmiş olup bunların uygun şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu parametreler Tablo 10'da belirtilmiştir.⁸²

Tablo 10. PAH’da Prognostik Faktörler

	İYİ PROGNOZ	KÖTÜ PROGNOZ
Klinik sağ ventrikül yetmezliği bulgusu	Yok	Var
Semptomlarda ilerleme	Yok	Var
Senkop	Yok	Var
Büyüme	Normal	Gerilik mevcut
Fonksiyonel sınıf	I, II	III, IV
BNP ve NT proBNP seviyeleri	Normal veya minimal yüksek	Yüksek veya sürekli yükselme eğiliminde
Ekokardiyografik bulgular		Perikardiyal effüzyon, ciddi sağ ventrikül dilatasyonu veya disfonksiyonu
Hemodinamik parametreler	Kardiyak indeks > 3 L/dakika/m ² , oPAB/oSAB $< 0,75$, akut vazoreaktivite	Kardiyak indeks $< 2,5$ L/dakika/m ² , oPAB/oSAB $> 0,75$, sağ atrium basıncı > 10 mmHg, PVRI > 20 WU/m ²

Bu parametreler, egzersiz kapasitesi ve semptomlarla beraber tedavi kararının verilmesinde önem taşımaktadır. Bu tablodaki parametreler en önemli ve en sık kullanılan prognostik faktörleri içermektedir. Her muayenede bütün parametrelere bakılması gerekmez, ama büyük pencereden görebilmek için egzersiz testi, biyokimyasal markerler, klinik değerlendirme, ekokardiyografi ve hemodinamik parametreleri değerlendirmek gerekir.

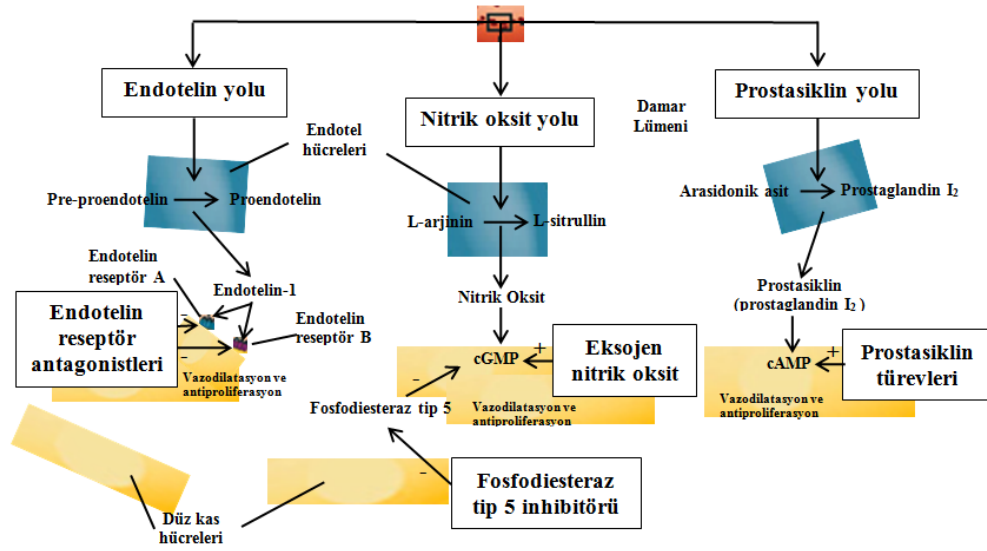
PAKi her ne kadar tedavi rehberlerinde prognostik faktörler arasında gösterilmese de yapılan çalışmalar sağ kalım ve fonksiyonel kapasite açısından iyi bir belirteç olduğunu göstermektedir. Genel olarak düşük PVR ve yüksek PAKi değerinin uzun sağ kalım, daha iyi egzersiz toleransı ve daha iyi fonksiyonel kapasite ile ilişkili olduğu söylenebilir. Art yükte olan azalma sağ ventrikülün daha iyi kasılmasını sağlar, kardiyak output artar ve böylece egzersiz toleransında

artma olur. Bu nedenle PAH'lı çocuklarda PAKi değerinin de rutin olarak hesaplanması önem taşıamaktadır.

2.1.9. Tedavi

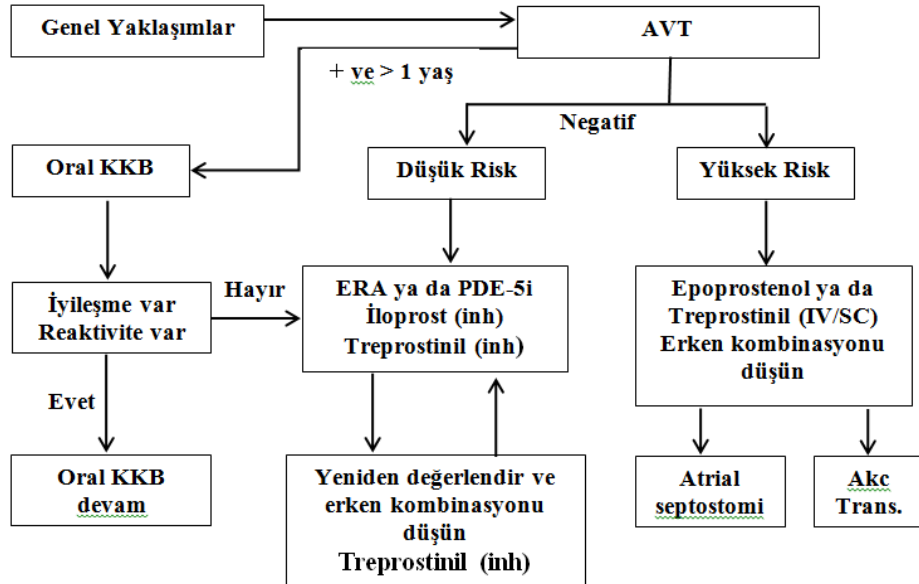
PAH hastalarının tedavisinde hastaların farmakolojik tedavisinden önce, komplikasyonlara karşı korunması önem taşıamaktadır. Damar duvarında tanı anında meydana gelmiş ve sıklıkla geri dönüşsüz olan değişikliklerin akciğer transplantasyonu dışında tedavisi yoktur. Farmakoterapi için kullanılan ajanlar ya vazodilatasyona neden olarak ya da vazokonstrüksiyonu ortadan kaldırarak etki gösterir. Bu hastaların fizik aktivitelerinin kısıtlanması gereklidir. Eğer aktivite dışında gece istirahat halinde oksijen satürasyonunda düşme meydana geliyorsa oksijen desteği verilmelidir. Solunum yolu enfeksiyonları hipoksemiye tetikleyeceği için pnömokok ve influenza aşıları yapılmalıdır. Sağ kalp yetmezliği mevcutsa diüretik tedavi verilmelidir. Antikoaglan tedavi pediatrik hasta grubunda rutin olarak kullanılmamaktadır.

PAH farmakoterapisinde kullanılan ajanlar endotelin, NO veya PGI₂ üzerinden etki gösterebilir (şekil 9). Etki mekanizması ne olursa olsun bu ilaçlar bilindiği kadarıyla yapısal damar bozukluğunu düzeltmez, sadece kan akımını düzenler.



Şekil 9. Farmakoterapide Kullanılan Ajanların Etki Mekanizması

PAH hastalarında tedavi seçeneğinin ortaya konulması için birçok tedavi rehberi ve algoritması önerilmiştir. Bunlar arasında en güncel olan 2013 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) pediatrik PAH çalışma grubu tarafından önerilen tedavi rehberidir (Şekil 10).⁷



Şekil 10. “Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu”nda (Nice 2013) Sunulan Yeni iPAH İçin Tedavi Algoritması

AVT: Arteriyel vazoreaktivite testi, KKB: Kalsiyum Kanal Blokörü, ERA: Endotelin Reseptör Antagonisti, PDE-5i: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü

Son yıllarda PAH olan çocukların prognozunda yeni terapötik ajanların kullanıma girmesi ve agresif tedavi stratejilerine bağlı olarak iyileşme mevcuttur. Buna rağmen tedavi stratejilerinin büyük bir kısmı halen erişkinlerde yapılan çalışmalara dayanarak geliştirilmekte olup pediatrik hastalarda yapılan kanıta dayalı çalışmaların sayısı hali hazırda üst seviyede değildir. Kompleks patofizyolojik mekanizmalar ve göreceli veri eksikliği nedeni ile tedavi seçiminde güçlükler bulunmaktadır.

PAH hastası çocuklarda tedavinin değişmez hedefleri, artmış sağkalım süresi ve fonksiyonel bağımsızlığın sağlanmasıdır. Oksijen desteği, diüretik tedavi, antikoagülan tedavi veya digoksin kullanımı farklı hastaların farklı ihtiyaçlarına göre planlanabilir. Sağ ventrikül art yüküne bağımlı olması nedeni ile intravasküler volümün aşırı şekilde düşürülmemesine dikkat edilmelidir. PAH'a neden olabilecek tüm nedenler dikkatli bir biçimde gözden geçirildikten sonra tedavinin seçilebilmesi için ilk uygulanması önerilen test PVRT'dir.

PVRT' nin pozitif olması durumunda ilk seçilecek ilaç grubu kalsiyum kanal blokörleridir (KKB). 1 yaşından küçük çocuklarda negatif inotropik etkileri nedeni ile KKB kullanılması kontraendikedir. KKB tedavisine iyi yanıt alınan çocuklarda yakından takip ile tedaviye devam edilebilir, ancak genel durumu bozulan hastalarda tedavi gereksinimi olabilir.

PVRT' nin negatif olması ya da KKB'lerine yanıtın yeterli olmaması durumunda hasta prognostik faktörler açısından değerlendirilir. Prognostik faktörleri yönünden düşük riskli olarak değerlendirilen hastalarda ET reseptör blokörleri (bosentan veya ambrisentan) veya FDE tip 5 inhibitörleri (sildenafil,

tadalafil veya vardenafil) ile monoterapi tercih edilir. Tedaviden yarar görmediği düşünülen veya tedavi sırasında daha yüksek risk geliştiği düşünülen hastalarda erken kombinasyon tedavisi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Tedaviden yarar görmemesine rağmen hasta hala düşük risk grubunda olarak değerlendiriliyorsa tedaviye inhale iloprost veya treprostinil eklenmesi yararlı olabilir. Yüksek risk grubuna dahil olduğu düşünülen hastalarda IV treprostinil veya epoprostenol tedavisi ciddi biçimde düşünülmelidir. Medikal tedaviden fayda görmeyen (yüksek sağ atrium basıncı ve düşük kardiak outputu olan) hastalar, atrial septostomi veya akciğer transplantasyonu gibi cerrahi tedaviler yönünden değerlendirilmelidir. Pulmoner arter basıncı suprasistemik olan iPAH'lı olgularda palyatif tedavi seçeneği olarak “ Potts’ ” şant ameliyatı (sol pulmoner arter ile inen aorta arasında cerrahi olarak yapılan şant) son yıllarda başarılı bir tedavi yöntemi olarak dikkat çekmektedir.

Nitrik Oksit

NO, PAH hastalarında hem tanı hem tedavi amacıyla kullanılan bir ajandır. İn hale formu günümüzde PAH tedavisinde en çok kullanılan ilaçtır. Etkisini damar duvarında bulunan düz kas hücrelerinde guanilat siklazı aktive ederek gösterir. Aktive olan guanilat siklaz cGMP düzeylerinde artmaya neden olur. Artan cGMP sarkoplazmik retikuluma kalsiyum geri alımını arttırır, böylece düz kas kasılması azalır ve vazodilatasyon meydana gelir. Acil durumlarda başlangıç dozu 20 ppm'dir. Yüksek dozda kullanımın en önemli yan etkisi methemoglobinemidir. Postoperatif PAH olgularında başlangıç dozu 3-10

ppm'dir. Her iki durumda da NO ani kesilirse rebound olarak PAH'a neden olabilir⁸³. Yapılan çalışmalar bu tedavinin oldukça etkili olduğunu, yenidoğanlarda yaşam desteği gereksinimini azalttığını göstermektedir.⁸⁴

Fosfodiesteraz İnhibitörleri

Tip 5 fosfodiesteraz (FDE tip 5) damar düz kasında bulunan ve cGMP yıkımında rol alan bir enzimdir. Sildenafil, tadalafil, vardenafil gibi FDE tip 5 inhibitörleri cGMP yıkımını önleyerek NO bağımlı vazodilatasyon yolağını aktif halde tutar. Oral kullanıldığında karaciğerde ilk geçiş etkisi ile yıkıma uğraması en önemli dezavantajdır. Bu nedenle oral biyoyararlanımı %40 civarındadır. Yapılan çalışmalar FDE tip 5 inhibitörlerinin sadece NO yolağını aktif halde tutmadığını, NO ile sinerjistik etki gösterdiklerini ortaya koymaktadır. Sildenafilin NO'ye bağlı olarak ortaya çıkan rebound hipertansiyonu önlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur.⁸⁵ Fizyolojik çalışmalar sağ ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen sağ ventrikül hipertrofisi varlığında, ventrikül duvarında FDE tip 5 düzeyinin arttığını göstermektedir.⁸⁶ Bu enzimin inhibitörleri ise enzim aktivitesini baskılayarak kalp kontraktilitesini arttırırlar.⁸⁷

Prostanoidler

Prostanoidler ve bunların prototipi olan PGI₂ damar endotelinde araşidonik asitten üretilen oldukça kısa etkili mediatörlerdir. Etkilerini kan damarları, lökositler ve trombositlerde bulunan prostaglandin I (IP) reseptörleri üzerinden

gösterir. Bu reseptör bir G_s proteinine bağlı adenilat siklazı aktive eder. Hücre içinde artan cAMP ise biyolojik etkilere neden olur. PAH'da prostanoidler oral, IV, subkutan veya inhale olarak kullanılabilirler. Epoprostenol IV, treprostinil subkutan, iloprost inhale, beroprost ise oral olarak kullanılır.

Endotelin reseptör blokörleri

Endotel üzerinde bulunan endotelin reseptörlerinden ET-A vazokonstriktör, ET-B vazodilatör etkilidir. PAH hastalarında istenen etki ana olarak ET-A blokajıdır.

Bu reseptörlere etki eden ve kullanımda olan ilaçlardan ambrisentan selektif olarak ET-A reseptörlerini etkilerken, bosentan hem ET-A hem de ET-B reseptörlerinde blokaja yol açar. Aralarında en çok kullanımı olan bosentanın hastalarda fonksiyonel ve hemodinamik parametrelerde düzelmeye yol açtığını gösteren birçok çalışma mevcuttur.⁸⁸

Ambrisentan yapı olarak bosentandan farklıdır. Metabolizasyon karaciğerde glukuronidasyon ile olmaktadır, dolayısıyla sitokrom p450 enzimlerini etkilemez. Bu nedenle bosentan tedavisine bağlı transaminaz yüksekliği olan hastalarda iyi bir tedavi seçeneğidir.⁸⁹

Kombinasyon Tedavisi

PAH tedavisinde kullanılan ve farklı mekanizmalarla etki eden ilaçların bir arada kullanılması ile tedavi etkinliğini artırma stratejisinin başarısı erişkinlerde birçok çalışmada gösterilmiş olsa da çocuklarda yeteri kadar çalışma mevcut değildir. Yapılan çalışmalarda prostanoid-bosentan, prostanoid-FDE tip 5 inhibitörleri ve bosentan-FDE tip 5 inhibitörleri denenmiş ve başarılı olarak bulunmuştur.^{90,91}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Çalışmalar Etik Kurulu'nun 23.09.2013 tarih ve 111 sayılı izni ile başlanmıştır. Çalışma Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'na Temmuz 2004 ve Kasım 2013 tarihleri arasında müracaat eden, DKH ve PAH tanıları olan hastaların katater anjiyografi verilerinin retrospektif olarak değerlendirmesi ile yapılmıştır.

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışmaya anjiyografik değerlendirme ile ölçülen ortalama PAB değerleri ≥ 25 mmHg olan ve PAH'a yönelik olarak özgün tedavi alan 35 hasta alındı. Bu hastalar aldıkları özgün tedaviye göre monoterapi grubu (bosentan, ilioprost veya sildenafil tedavilerinden herhangi bir tanesini alan hastalar) ve kombine tedavi grubu (bosentan+sildenafil, bosentan+ilioprost veya sildenafil+ilioprost tedavilerinden herhangi bir kombinasyon tedavisini alan hastalar) olarak iki grupta ele alındı. Hastaların hemodinamik parametrelerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amacıyla DKH mevcut olan, ancak PAH gelişmeyen 35 hastadan oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Bu olgulara ait tıbbi kayıtlar incelenerek olguların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Daha sonra özgün tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen fonksiyonel sınıflandırma dereceleri, serum beyin natriüretik peptit (BNP) düzeyleri, katater anjiyografi ile elde edilen PVR ve PAK değerleri, fonksiyonel değerlendirme amacı ile

uygulanan NYHA ve Ross skalası sonuçları ve egzersiz toleransını değerlendirmek amacı ile uygulanan 6 DYT sonuçları karşılaştırıldı. Hastaların PVR ve PAK değerlerinin PAH açısından tanısal etkinliğini ortaya koymak için bu değerler, DKH olan ancak PAH mevcut olmayan 35 hastalık kontrol grubunun PVR ve PAK değerleri ile karşılaştırıldı. Tedavi öncesi değerler olarak hastanın merkezimize başvurusu sonrasında yapılan ilk katater anjiyografisine ait bulgular alındı. Tedavi sonrası değerler olarak kontrol amacıyla başvuru sırasında yapılan katater anjiyografi verileri alındı.

3.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, klinik tanıları ve fonksiyonel sınıfları, uygulanan tedavi yöntemi ile beraber hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası olarak kaydedildi. Tüm olguların boyları ve vücut ağırlıkları üzerinden vücut kitle indeksleri hesaplandı.

3.2.1. Fonksiyonel Sınıflama

Hastaların fonksiyonel durumunu değerlendirmek amacı ile modifiye Ross skalası ve NYHA sınıflaması kullanıldı. Hastalar değerlendirilirken modifiye Ross skalasında normalde bulunan ancak rutin olarak ölçümü yapılmayan maksimum O₂ tüketimi yüzdesi (max VO₂ %) değerlendirme dışı bırakıldı. Hastaların NYHA ile de değerlendirmeleri yapılarak her iki değerlendirme sistemi arasında herhangi bir korelasyon olup olmadığı incelendi.

3.2.2. Altı Dakika Yürüme Testi

Olguların bir kısmına egzersiz toleransını değerlendirmek amacı ile aldıkları özgün PAH tedavisinden önce ve sonra 6 DYT uygulandı. 6 yaşından küçük çocuklar ve fiziksel açıdan testi tolere edemeyecek olan hastalar, test uygulanamadığı için egzersiz kapasitesi değerlendirilmesi açısından kapsam dışı bırakıldı. Testin uygulanabildiği hastalardan elde edilen tedavi öncesi ve sonrası veriler karşılaştırıldı.

3.3. KATATER ANJİOGRAFİ BULGULARI

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların kateter anjiyografi bulguları retrospektif olarak incelendi. Fick denklemi ile pulmoner kan akımı (Q_p), sistemik kan akımı (Q_s) değerleri ve PVR ölçüldü.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verisi SPSS 15,0 istatistik paket programı aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ($\pm$) standart sapma, ortanca (minimum; maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Tanımlanan verilerin minimum ve maksimum değerleri arasında seçilecek istatistiksel yöntemi etkileyecek belirgin fark olması nedeniyle tüm istatistiksel değerlendirmeler ortanca (minimum; maksimum) değeri kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra ki-kare testi uygulanmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler arasında

istatistiksel anlamlılıklar için Mann Whitney U Testi ve Wilcoxon Testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası modifiye Ross skalası ve NYHA skalası değerlerinin karşılaştırılması için Mc Nemar-Bowker ve Wilcoxon testi kullanıldı. Modifiye Ross skalası ve NYHA skalasında tedavi öncesi ve sonrası değişimler arasında korelasyon olup olmadığını incelemek için Kendall's tau test kullanıldı ve tau değerinin $>0,7$ olması durumunda kuvvetli korelasyon varlığı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kontrol ve tedavi gruplarında 35'er hasta vardı. Kontrol grubunda yer alan hastaların 16'sı kız (%45,7), 19'u erkekti (%54,3). Tedavi grubunda yer alan hastaların 13'ü kız (%37,1), 22'si erkekti (%62,9). Tedavi grubu aldıkları özgün tedaviye bağlı olarak monoterapi ve kombine tedavi grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Monoterapi alan grupta bosentan tedavisi alan hastalar ortalama 14,4 ay (minimum 1 ay, maksimum 64 ay), ilioprost tedavisi alan hastalar ortalama 4,5 ay (minimum 1 ay, maksimum 8 ay), kombine tedavi alan hastaların tamamı ise ortalama 13 ay (minimum 3 ay, maksimum 24 ay) süre ile takip edildi. Monoterapi grubunda sadece Sildenafil alan hasta grubuna rastlanılmadı. Hasta ve kontrol grubuna ait etiyolojik nedenler Tablo 11'de, hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemodinamik parametreleri ile, yaş, boy, kilo ve vücut yüzey alanı gibi demografik bilgileri Tablo 12, 13 ve 14'de verilmiştir.

Tablo 11. Kontrol Grubu, Monoterapi ve Kombine Tedavi Grubunda Yer Alan Hastaların Etiyolojik Nedenlerinin Dağılımı

ETİYOLOJİ	KONTROL n=35 (%)	MONOTERAPİ n=21 (%)	KOMBİNE TEDAVİ n=14 (%)
ASD	10 (%28,5)	1 (%4,75)	1 (%7,15)
VSD	16 (%45,8)	15 (%71,4)	4 (%28,5)
PDA	6 (%17,15)	-	1 (%7,15)

ASD+VSD	-	2 (%9,6)	1 (%7,15)
ASD+VSD+PDA	-	1 (%4,75)	2 (%14,3)
AVKD	1 (%2,85)	1 (%4,75)	-
PFO	1 (%2,85)	-	-
VSD+PFO+BKA	1 (%2,85)	-	-
PA+ASD	-	1 (%4,75)	-
AP PENCERE	-	-	1 (%7,15)
PVDA+ASD	-	-	1 (%7,15)
AVKD+Pulmoner arter çıkış anomali	-	-	1 (%7,15)
BDT+ASD+VSD	-	-	1 (%7,15)
BDT+Pulmoner arterde bant	-	-	1 (%7,15)

ASD: Atrial Septal Defekt, **VSD:** Ventriküler Septal Defekt, **PDA:** Patent Duktus Arteriyozus, **AVKD:** AtrioVentriküler Kanal Defekti, **PFO:** Patent Foramen Ovale, **BKA:** Biküspit Aorta, **PA:** Pulmoner Atrezi, **PVDA:** Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi, **BDT:** Büyük Damar Transpozisyonu.

Tablo 12. Hastaların Tedavi Öncesi Demografik Bilgileri ve Hemodinamik Verileri

	PAH (tedavi öncesi) (ortanca, min-mak)	KONTROL (ortanca, min-mak)	P
Yaş (ay)	48 (6-212)	132 (3-204)	0,032*
Boy (cm)	100 (63-177)	132 (67-139)	0,060
Kilo (kg)	15 (5-75)	28 (5-63)	0,033*
Vücut yüzey alanı (kg/m²)	0,62 (0,27-1,73)	1,01 (0,28-1,69)	0,033*
Kardiak İndeks (L/m²)	7,24 (0,93-62,96)	4,94 (2,54-28,33)	0,285
Sistolik PAB (mmHg)	98 (52-125)	25 (18-34)	0,001*
Diastolik PAB (mmHg)	46 (11-80)	9 (5-14)	0,001*
Ortalama PAB (mmHg)	70 (30-95)	16 (12-21)	0,001*
PVR (WU x m²)	6,71 (0,66-65,61)	1,4 (0,15-2,61)	0,001*
PAKi (mL/mmHg/m²)	1,5 (0,192-10,678)	2,91 (1,97-366,06)	0,001*
Pulmoner Kan Akımı (L/dakika)	4,8 (1,61-17)	4,9 (3,2-17)	0,259
Sistemik Kan Akımı (L/dakika)	3,5 (1,82-23,77)	3,8 (2,9-9,4)	0,251

*p<0.05 Mann-Whitney U

PAH grubunun tedavi öncesi yaş, kilo ve vücut yüzey alanı değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Hemodinamik parametreler açısından PAH grubunun sistolik, diastolik ve ortalama PAB değerleri kontrol

grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. PAH grubunun PVR değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, PAKi değeri ise anlamlı olarak daha düşük tespit edildi.

Tablo 13. Hastaların Tedavi Sonrası Demografik Bilgileri ve Hemodinamik Verileri

	PAH (tedavi sonrası) (ortanca, min-mak)	KONTROL (ortanca, min-mak)	p
Yaş (ay)	85 (17-216)	132 (3-204)	0,541
Boy (cm)	113 (75-177)	132 (67-139)	0,492
Kilo (kg)	19,5 (7-76)	28 (5-63)	0,417
Vücut yüzey alanı (kg/m²)	0,77 (0,37-1,73)	1,01 (0,28-1,69)	0,414
Kardiak İndeks (L/m²)	5,56 (0,93-26,67)	4,94 (2,54-28,33)	0,643
Sistolik PAB (mmHg)	102 (44-130)	25 (18-34)	0,001*
Diastolik PAB (mmHg)	47 (9-90)	9 (5-14)	0,001*
Ortalama PAB (mmHg)	71 (22-107)	16 (12-21)	0,001*
PVR (WU x m²)	8,6 (0,82-58,02)	1,4 (0,15-2,61)	0,001*
PAKi (mL/mmHg/m²)	1,1 (0,192-6,213)	2,91 (1,97-366,06)	0,001*
Pulmoner Kan Akımı (L/dakika)	4,8 (1,61-12)	4,9 (3,2-17)	0,109
Sistemik Kan Akımı (L/dakika)	3,5 (1,1-5,65)	3,8 (2,9-9,4)	0,078
*p<0.05 Mann-Whitney U			

Tedavi sonrasında PAH grubunun sistolik, diastolik ve ortalama PAB değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. PVR değeri kontrol grubuna göre anlamlı biçimde yüksek, PAKi değeri ise anlamlı biçimde daha düşük olarak bulundu.

PAH grubunun tedavi öncesi ve sonrası hemodinamik verileri Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14. Tedavi Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Demografik Bilgileri ve Hemodinamik Verileri

	TEDAVİ ÖNCESİ (ortanca, min-mak)	TEDAVİ SONRASI (ortanca, min-mak)	p
Yaş (ay)	48 (6-212)	85 (17-216)	0,001*
Boy (cm)	100 (63-177)	113 (75-177)	0,001*
Kilo (kg)	15 (5-75)	19,5 (7-76)	0,001*
Vücut yüzey alanı (kg/m²)	0,62 (0,27-1,73)	0,77 (0,37-1,73)	0,001*
Kardiak İndeks (L/m²)	7,24 (0,93-62,96)	5,56 (0,93-26,67)	0,006*
Sistolik PAB (mmHg)	98 (52-125)	102 (44-130)	0,748
Diastolik PAB (mmHg)	46 (11-80)	47 (9-90)	0,738
Ortalama PAB (mmHg)	70 (30-95)	71 (22-107)	0,707
PVR (WU x m²)	6,71 (0,66-65,61)	8,6 (0,82-58,02)	0,028*
PAKi (mL/mmHg/m²)	1,5 (0,192-10,678)	1,1 (0,192-6,213)	0,077
Pulmoner Kan Akımı (L/dakika)	4,8 (1,61-17)	4,8 (1,61-12)	0,193
Sistemik Kan Akımı (L/dakika)	3,5 (1,82-23,77)	3,5 (1,1-5,65)	0,669
*p<0.05 Mann-Whitney U			

Hastaların yaş, boy, kilo ve vücut yüzey alanı değerleri tedavi sonrasında anlamlı olarak artış gösterdi. Hastaların kardiyak indeks değerlerinde anlamlı bir düşme oldu. PVR değeri ise tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı biçimde artış gösterdi. Tedavi ile hastaların PVR değerlerinde azalma olması beklenirken tedaviye rağmen bu değerde artış olması dikkat çekti.

Monoterapi grubunda 21 hastanın 6 tanesi kız (%28,5) 15 tanesi erkekti (%71,5). Bu hastaların 19 tanesi sadece bosentan, 2 tanesi yalnızca ilioprost tedavisi almaktaydı. Bu grubun hemodinamik parametreleri tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Tablo 15 ve 16). Monoterapi grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri de Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 15. Monoterapi Grubuna Ait Tedavi Öncesi Hemodinamik Parametreler.

	MONOTERAPİ (tedavi öncesi) (ortanca, min-mak)	KONTROL (ortanca, min- mak)	P
Kardiak İndeks (L/m²)	6,26 (0,93-36,11)	4,94 (2,54-28,33)	0,446
Sistolik PAB (mmHg)	98 (52-125)	25 (18-34)	0,001*
Diastolik PAB (mmHg)	46 (11-80)	9 (5-14)	0,001*
Ortalama PAB (mmHg)	70 (30-95)	16 (12-21)	0,001*
PVR (WU x m²)	6,34 (0,66-65,61)	1,4 (0,15-2,61)	0,001*
PAKi (mL/mmHg/m²)	0,96 (0,19-7,91)	2,91 (1,97-366,06)	0,001*
Pulmoner Kan Akımı (L/dakika)	4,7 (1,61-16)	4,9 (3,2-17)	0,306
Sistemik Kan Akımı (L/dakika)	3,5 (2,2-23,77)	3,8 (2,9-9,4)	0,100
*p<0.05 Mann-Whitney U			

Monoterapi grubunun tedavi öncesi sistolik, diyastolik ve ortalama pulmoner arter basınçları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Monoterapi grubunda tedavi öncesi PVR değeri kontrol grubuna göre daha yüksek, PAKi değeri ise anlamlı olarak daha düşüktü.

Tablo 16. Monoterapi Grubuna Ait Tedavi Sonrası Hemodinamik Parametreler.

	MONOTERAPİ (tedavi sonrası) (ortanca, min-mak)	KONTROL (ortanca, min-mak)	P
Kardiak İndeks (L/m²)	4,01 (0,93-18,29)	4,94 (2,54-28,33)	0,402
Sistolik PAB (mmHg)	102 (44-125)	25 (18-34)	0,001*
Diastolik PAB (mmHg)	47 (9-72)	9 (5-14)	0,001*
Ortalama PAB (mmHg)	71 (22-93)	16 (12-21)	0,001*
PVR (WU x m²)	10,47 (0,82-58,02)	1,4 (0,15-2,61)	0,001*
PAKi (mL/mmHg/m²)	0,896 (0,192-6,213)	2,91 (1,97-366,06)	0,001*
Pulmoner Kan Akımı (L/dakika)	4,1 (1,61-7,5)	4,9 (3,2-17)	0,039*
Sistemik Kan Akımı (L/dakika)	3,5 (2,2-5,65)	3,8 (2,9-9,4)	0,131
*p<0.05 Mann-Whitney U			

Monoterapi grubunun tedavi sonrası hemodinamik verileri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sistolik, diyastolik ve ortalama pulmoner arter basınç değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı. PVR değeri monoterapi grubunda tedavi sonrası kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, PAKi değeri ise anlamlı olarak daha düşüktü.

Tablo 17. Monoterapi Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemodinamik Parametre Değerleri

	TEDAVİ ÖNCESİ (ortanca, min-mak)	TEDAVİ SONRASI (ortanca, min-mak)	p
Kardiak İndeks (L/m²)	6,26 (0,93-36,11)	4,01 (0,93-18,29)	0,009*
Sistolik PAB (mmHg)	98 (52-125)	102 (44-125)	0,866
Diastolik PAB (mmHg)	46 (11-80)	47 (9-72)	0,794
Ortalama PAB (mmHg)	70 (30-95)	71 (22-93)	1,000
PVR (WU x m²)	6,34 (0,66-65,61)	10,47 (0,82-58,02)	0,073
PAKi (mL/mmHg/m²)	0, 96 (0,19-7,91)	0, 89 (0,19-6,21)	0,149
Pulmoner Kan Akımı (L/dakika)	4,7 (1,61-16)	4,1 (1,61-7,5)	0,154
Sistemik Kan Akımı (L/dakika)	3,5 (2,2-23,77)	3,5 (2,2-5,65)	0,823
* _p <0.05 Mann-Whitney U			

Monoterapi grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemodinamik parametreleri karşılaştırıldığında yalnızca kardiyak indekste istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptandı. Bunun dışındaki hemodinamik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Kombine tedavi grubunda yer alan 14 hastanın 7 tanesi kız (%50) ve 7 tanesi erkekti (%50). Bu hastaların 10 tanesi bosentan+ilioprost, 3 tanesi bosentan+sildenafil, 1 tanesi bosentan+ilioprost+sildenafil tedavisi almaktaydı. Bu grupta yer alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemodinamik

parametre değerleri Tablo 18 ve 19’da verilmiştir. Bu gruptaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemodinamik parametreleri istatistiksel olarak incelendi (Tablo 20).

Tablo 18. Kombine Tedavi Grubunun Tedavi Öncesi Hemodinamik Parametreleri

	KOMBİNE TEDAVİ (tedavi öncesi) (ortanca, min-mak)	KONTROL (ortanca, min-mak)	P
Kardiak İndeks (L/m²)	7,62 (2,03-62,96)	4,94 (2,54-28,33)	0,309
Sistolik PAB (mmHg)	99 (67-115)	25 (18-34)	0,001*
Diastolik PAB (mmHg)	46 (17-68)	9 (5-14)	0,001*
Ortalama PAB (mmHg)	68,5 (43-90)	16 (12-21)	0,001*
PVR (WU x m²)	7,87 (0,83-38,89)	1,4 (0,15-2,61)	0,001*
PAKi (mL/mmHg/m²)	1,509 (0,406-10,678)	2,91 (1,97-366,06)	0,001*
Pulmoner Kan Akımı (L/dakika)	4,85 (2,2-17)	4,9 (3,2-17)	0,432
Sistemik Kan Akımı (L/dakika)	3,7 (1,82-13)	3,8 (2,9-9,4)	0,947
*p<0.05 Mann-Whitney U			

Kombine tedavi grubunun tedavi öncesi sistolik, diyastolik ve ortalama PAB değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksekti. Hastaların PVR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, PAKi değerleri ise düşük olarak saptandı.

Tablo 19. Kombine Tedavi Grubunun Tedavi Sonrası Hemodinamik Parametreleri

	KOMBİNE TEDAVİ (tedavi sonrası) (ortanca, min-mak)	KONTROL (ortanca, min-mak)	P
Kardiak İndeks (L/m²)	6,42 (1,52-26,67)	4,94 (2,54-28,33)	0,825
Sistolik PAB (mmHg)	98 (47-130)	25 (18-34)	0,001*
Diastolik PAB (mmHg)	43 (11-90)	9 (5-14)	0,001*
Ortalama PAB (mmHg)	68 (29-107)	16 (12-21)	0,001*
PVR (WU x m²)	7,72 (1,41-43,42)	1,4 (0,15-2,61)	0,001*
PAKi (mL/mmHg/m²)	1,365 (0,212-4,597)	2,91 (1,97-366,06)	0,001*
Pulmoner Kan Akımı (L/dakika)	5,4 (1,6-12)	4,9 (3,2-17)	0,748
Sistemik Kan Akımı (L/dakika)	3,6 (1,1-5,1)	3,8 (2,9-9,4)	0,187
*p<0.05 Mann-Whitney U			

Kombine tedavi grubunun tedavi sonrası sistolik, diyastolik ve ortalama PAB değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksekti. Hastaların PVR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, PAKi değerleri ise düşük olarak saptandı.

Tablo 20. Kombine Tedavi Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemodinamik Parametre Değerleri

	TEDAVİ ÖNCESİ (ortanca, min-mak)	TEDAVİ SONRASI (ortanca, min-mak)	P
Kardiak İndeks (L/m²)	7,62 (2,03-62,96)	6,42 (1,52-26,67)	0,279
Sistolik PAB (mmHg)	99 (67-115)	98 (47-130)	0,442
Diastolik PAB (mmHg)	46 (17-68)	43 (11-90)	0,706
Ortalama PAB (mmHg)	68,5 (43-90)	68 (29-107)	0,660
PVR (WU x m²)	7,87 (0,83-38,89)	7,72 (1,41-43,42)	0,221
PAKi (mL/mmHg/m²)	1,509 (0,406-10,678)	1,365 (0,212-4,597)	0,397
Pulmoner Kan Akımı (L/dakika)	4,85 (2,2-17)	5,4 (1,6-12)	0,706
Sistemik Kan Akımı (L/dakika)	3,7 (1,82-13)	3,6 (1,1-5,1)	0,414

Kombine tedavi grubuna ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemodinamik parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Hemodinamik parametreler açısından monoterapi ve kombine tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 21 ve 22).

Tablo 21. Monoterapi ve Kombine Tedavi Gruplarının Tedavi Öncesi Hemodinamik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	MONOTERAPİ (ortanca, min-mak)	KOMBİNE TEDAVİ (ortanca, min-mak)	P
Kardiak İndeks (L/m²)	6,26 (0,93-36,11)	7,62 (2,03-62,96)	0,960
Sistolik PAB (mmHg)	98 (52-125)	99 (67-115)	0,787
Diastolik PAB (mmHg)	46 (11-80)	46 (17-68)	0,601
Ortalama PAB (mmHg)	70 (30-95)	68,5 (43-90)	0,749
PVR (WU x m²)	6,34 (0,66-65,61)	7,87 (0,83-38,89)	0,544
PAKi (mL/mmHg/m²)	0,96 (0,19-7,91)	1,509 (0,406-10,678)	0,637
Pulmoner Kan Akımı (L/dakika)	4,7 (1,61-16)	4,85 (2,2-17)	0,775
Sistemik Kan Akımı (L/dakika)	3,5 (2,2-23,77)	3,7 (1,82-13)	0,336

Tablo 22. Monoterapi ve Kombine Tedavi Gruplarının Tedavi Sonrası Hemodinamik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	MONOTERAPİ (ortanca, min-mak)	KOMBİNE TEDAVİ (ortanca, min-mak)	P
Kardiak İndeks (L/m²)	4,01 (0,93-18,29)	6,42 (1,52-26,67)	0,480
Sistolik PAB (mmHg)	102 (44-125)	98 (47-130)	0,774
Diastolik PAB (mmHg)	47 (9-72)	43 (11-90)	0,625
Ortalama PAB (mmHg)	71 (22-93)	68 (29-107)	0,661
PVR (WU x m²)	10,47 (0,82-58,02)	7,72 (1,41-43,42)	0,814
PAKi (mL/mmHg/m²)	0,89 (0,19-6,21)	1,365 (0,212-4,597)	0,480
Pulmoner Kan Akımı (L/dakika)	4,1 (1,61-16)	5,4 (1,6-12)	0,252
Sistemik Kan Akımı (L/dakika)	3,5 (2,2-5,65)	3,6 (1,1-5,1)	0,840

Monoterapi veya kombine tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası Ross sınıflamasına ve NYHA sınıflamasına göre değerlendirmeleri ile elde edilen hasta sayıları Tablo 23’de verilmiştir.

Tablo 23. Ross ve NYHA Sınıflamasına Göre Monoterapi ve Kombine Tedavi Gruplarında Yer Alan Hasta Sayıları

Monoterapi			p	Kombine Tedavi		p
Ross Sınıflaması	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Sınıf I	5	6	0,842	2	2	1,00
Sınıf II	13	13		12	12	
Sınıf III	3	2		-	-	
NYHA						
Sınıf I	4	5	0,721	-	2	0,46
Sınıf II	14	14		12	12	
Sınıf III	3	2		2	-	

Ross skalasına göre monoterapi ve kombine tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile $p=0,842$ ve $p=1,00$). Benzer biçimde grupların tedavi öncesi ve sonrası NYHA skalası değerleri arasında da anlamlı bir fark saptanmadı (sırası ile $p=0,721$ ve $p=0,46$).

Monoterapi grubunun tedavi öncesi ve sonrası Ross skala değerleri değişimi ile NYHA skala değerleri değişimi arasında güçlü korelasyon saptandı ($p<0,01$ $\tau=0,784$). Aynı korelasyon kombine tedavi gruplarının Ross ve NYHA skala değerlerinin değişimi arasında bulunmadı ($p>0,05$).

Hastaların egzersiz kapasitesini değerlendirmek için hastalara 6 DYT uygulandı. Testin 6 yaşından önce uygulanmaması ve bazı hastaların hemodinamik yönden testi tolere edemeyecek olmaları nedeni ile monoterapi grubundan tedavi öncesi 7, tedavi sonrası sonrası 9 hastaya, kombine tedavi grubundan tedavi öncesi 3, tedavi sonrası 9 hastaya bu test uygulanabildi. Tedavi

öncesi ve sonrası 6 DYT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Hastalarda biyobelirteç olarak BNP kullanıldı. Veriler retrospektif olarak incelendiğinden monoterapi grubunda yer alan hastaların tedavi öncesi 6, tedavi sonrası 10 tanesinin, kombine tedavi alan hastaların tedavi öncesi 8, tedavi sonrası 11 tanesinin BNP değerlerine ulaşılabildi. Geri kalan hastaların verilerine ulaşılamadığı için değerlendirme dışında tutuldu. Hem monoterapi hem kombine tedavi alan gruplarda tedavi öncesi ve sonrası BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Hastalara ait 6 DYT ve BNP değerleri Tablo 24 ve 25’de verilmiştir.

Tablo 24. Monoterapi Grubuna Ait Tedavi Öncesi ve Sonrası 6 DYT ve BNP Verileri Ortalama (minimum ve maksimum) Değerleri

	TEDAVİ ÖNCESİ (ortanca, min-mak)	TEDAVİ SONRASI (ortanca, min-mak)	P
BNP (pg/ml)	338,50 (60-3000)	365 (60-1288)	0,715
6 DYT (metre)	434,71 (153-550)	457,78 (300-560)	0,400

Tablo 25. Kombine Tedavi Grubuna Ait Tedavi Öncesi ve Sonrası 6 DYT ve BNP Verileri Ortalama (minimum ve maksimum) Değerleri

	TEDAVİ ÖNCESİ (ortanca, min-mak)	TEDAVİ SONRASI (ortanca, min-mak)	P
BNP (pg/ml)	716 (60-1288)	235 (60-1413)	0,176
6 DYT (metre)	363,33 (170-560)	430,44 (300-564)	0,109

Tüm hastalara ait Ross ve NYHA evreleri, BNP seviyeleri ve 6 DYT mesafelerine ait ortanca, minimum ve maksimum değerler Tablo 26’da verilmiştir. Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri

karşılaştırıldığında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 26. Tüm Hastaların Ross ve NYHA Evreleri, BNP Seviyeleri ve 6 DYT Mesafeleri Ortalama (minimum ve maksimum) Değerleri

	TEDAVİ ÖNCESİ (ortanca, min-mak)	TEDAVİ SONRASI (ortanca, min-mak)	P
BNP (pg/ml)	650 (60-3000)	498 (60-1288)	0,328
6 DYT (metre)	420 (153-560)	450 (300-564)	0,123
ROSS	2 (1-3)	2 (1-3)	0,617
NYHA	2 (1-3)	2 (1-3)	0,109

5. TARTIŞMA

PAH hem erişkinlerde hem de çocukluk döneminde yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır. Çocukluk dönemi PAH her ne kadar erişkinlerdekine benzer fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak ortaya çıksa da etyolojik nedenleri ve klinik bulgular açısından farklılıklar gösterebilir. Çocuklarda DKH'na bağlı PAH erişkinlere göre daha sık görülmektedir. Soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıkları bunlar arasında önemli yer tutmaktadır. DKH arasında PAH ile en çok ilişkili olan daha sık görülmesi nedeni ile VSD'dir.³⁰ Bizim çalışmamızda da gerek tedavi gerekse kontrol grubunda yer alan hastaların arasında en çok VSD tanısı mevcuttu.

Pulmoner arter basıncının yüksekliği, pulmoner arter yatağının anatomik özellikleri ve semptomların progresyonu hastalıkla ilgili tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli rol oynarlar. Tedavide amaç hastaların fonksiyonel kapasitelerini olabildiğince yüksek tutmak ve geri dönüşümsüz faza girmesini önlemektir. Bunun yanısıra damar duvarında gelişen patolojik oluşumların geri döndürülmesi henüz bir ütopya olsa da gerçekleşmesi uzak olamayacak bir varsayım olarak bu alanda çalışan hekimlerin bir beklentisi şeklinde yerini korumaktadır. Damar duvarını farklı mekanizmalar ile etkileyerek vazodilatasyona neden olan ilaçlar monoterapi veya kombine tedaviler için kullanılabilirler. Monoterapi ya da kombine tedavi, kullanım seçenekleri için önerilen prognostik faktörler ve klinik belirteçlere göre belirlenir.⁷ Genel eğilim hastalara tedavi olarak monoterapi başlamak ve sonrasında kombine tedaviye

geçmektedir. Ağır klinik tabloya sahip hastalarda başlangıçta da kombine tedavi önerilebilmektedir. Bizim hasta grubumuzda hastaların %60'ı monoterapi geri kalanı da kombine tedavi almaktaydı. Literatür ile benzer olarak, monoterapi tedavi grubunda en çok kullanılan ilaç olarak Bosentan dikkat çekmekteydi (%90).⁸⁸ Tedavi seçenekleri arttıkça risk faktörlerinin ve prognostik faktörlerin daha iyi tanımlanması için olan gereklilik de artmaktadır. Bu nedenle PAH hastalarında hali hazırda prognoza yönelik spesifikite ve sensitivitesi yüksek parametrelerin arayışları devam etmektedir.

Günümüzde prognostik belirteçler arasında rutin olarak ölçümü en sık yapılan pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRi)dir.³⁷ PVRi hastaların prognozu için önemli bir değişken olarak kabul edilse de klinik izlemde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde anlamlılığı tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda PVRi değerleri kontrol grubuna göre, beklenen şekilde anlamlı olarak yüksektir (Tablo 12). Bunun yanısıra monoterapi alan grupla kombine tedavi alan grup arasında PVRi değerleri açısından ne tedavi öncesi ne de tedavi sonrası dönemde anlamlı bir fark bulamadık (Tablo 11 ve Tablo 12). Tedavi ile hastaların fonksiyonel kapasitelerinde kötüleşme olmaması ve hatta düzelme olmasına karşın PVRi değerlerinin artıyor olması dikkat çekiciydi (Tablo 14).

Erişkin iPAH olan hastalarda yapılan çalışmalar PAK değeri ve yaşamda kalım arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir.^{3,4} Bu ilişkinin çocuklarda da olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Mahapatra ve arkadaşları³ yaptıkları bir çalışmada PAK değerinin kardiyak kateterizasyon ile elde edilen hemodinamik verilerden bile daha fazla yaşamda kalım ile ilişkili olduğunu

bildirmişlerdir. Aynı çalışmada pulmoner arter kapasitans değerinin damar düz duvarında düz kas proliferasyonunun bir göstergesi olabileceğini dolayısıyla prognoz için iyi bir belirteç olduğunu öne sürmüşlerdir. Sajjan ve arkadaşları yaptığı çalışmada yüksek PVRi değerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bu nedenle çocukluk dönemi PAH olgularında hem PVRi hem de pulmoner arter kapasitans indeksi (PAKi) ölçümünün gerekli olduğunu belirtmişlerdir.⁹² Hunter ve Weinberg'in yaptığı çalışmalara göre PAK ve PVR değerlerinin kombine ölçümü ile elde edilen bir değer olan pulmoner vasküler impedans, vazodilatörlere karşı pulmoner reaktivite ve klinik sonuçların belirlenmesinde tek başına PVR'ye göre daha iyi bir belirteçtir.^{93,94} Gerçekten de literatür incelendiğinde hem PAKi hem PVRi değerlerinin düşük egzersiz kapasitesi ve azalmış prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. PAKi değerinin prognoz ve endurans ile olan bu ilişkisi PVRi'den farklı olarak yaş ve vücut yüzey alanından etkilenir. Vücut yüzey alanı daha küçük olan ve yaşı daha büyük olan çocuklarda daha yüksek PAKi değerleri, kabul edilebilir klinik sonuçlar ve iyi prognoz ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda PAKi değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (Tablo 12). Tedavi sonrası bu durumun değişmemesi ve tedavi öncesine göre anlamlı değişiklik saptanmaması hastalığın ilerleyici ve oluşmuş olan patolojik değişikliklerin geri dönüşümsüz olduğunu düşündürmektedir (Tablo 13 ve Tablo 14). Hem monoterapi alan hastalarda hem de kombine tedavi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası PAKi değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 15, 16, 18, 19). Tedavi ile PAKi değerlerinde değişiklik olmadığı görüldü.

Yaşam süreleri ile ilişkilerine benzer biçimde düşük PVRI ve yüksek PAKi değerleri birbirlerinden bağımsız olarak 6 DYT’nde yürünen daha uzun mesafe ile ilişkilidir. Bu ilişki 6 DYT’nin prognostik değeri ve klinikte çok sık kullanılıyor olması nedeni ile önemlidir.⁹⁵

Çalışmamızda 6 DYT, bazı hastalara 6 yaşından küçük olmaları ve bazı hastalara hemodinamik instabilite nedeni ile uygulanamamasından dolayı sınırlı sayıda hastaya uygulanabilmiştir. Bu testin, hastaların egzersiz kapasiteleri ve yaşamda kalım süreleri ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur.⁹⁶ Çalışmamızda hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası 6 DYT değerleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak daha fazla sayıda ve uygulamanın daha kolay olabileceği hasta popülasyonunda yapılan çalışmaların literatür ile daha uyumlu sonuçlar verebileceği değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların fonksiyonel kapasitelerini değerlendirmek amacıyla Ross sınıflaması ve NYHA sınıflamasını kullandık. Yapılan birçok kohort çalışması ve meta analizde PAH hastalarında NYHA sınıflamasının geçerliliği, yaşam kalitesi ve sağkalımla ilişkisi kanıtlanmıştır.⁹⁶ Tedaviye rağmen fonksiyonel sınıflamada düzelme olmaması bazı çalışmalarda kötü gidiş göstergesi iken, bazılarında bu ilişki gösterilememiştir.⁹⁶ Bizim çalışmamızda da hastaların büyük bölümü fonksiyonel sınıf (FS) 2’de yer almaktadır. Az sayıda FS 3’de yer alan hastada da tedavi ile etkin bir FS gerilemesi saptanmamıştır (Tablo 23). Basit ve kolay uygulanabilir olsa da raporlamadaki hatalar, hastaların değişebilen yorumu ve araştıracının yanılışı NYHA sınıflamasının önemli zayıflıklarındandır. Çalışmamızda her iki değerlendirme skalası ile de hastaların fonksiyonel kapasiteleri açısından anlamlı bir düzelme göstermedikleri sonucuna

ulaşılmıştır. Ancak bu sonuç hastaların takip sürelerinin kısa olması ve çalışmaya alınan hasta sayısının sınırlı olmasına baēlı olabilir. Daha geniş vaka serilerinde, daha uzun süreli takip ile yapılan çalışmalarda özēün PAH tedavi yöntemleri ile daha anlamlı sonuçlara ulařılabileceēi düşünölmüştür. NYHA ve modifiye Ross sınıflamasının hangisinin daha etkin olduēu konusunda tartışmalar hali hazırda devam etmektedir.⁶ Bizim çalışmamızda monoterapi alan grubun Ross skalası deēerlerinin deēiřimi ile NYHA skalası deēerlerinin deēiřimi arasında kuvvetli korelasyon saptanmış, ancak kombine tedavi grubunda aynı korelasyon bulunmamıştır. Bunun nedeni, monoterapi alan gruptaki hastaların ortalama yaşının, kombine tedavi alan gruba göre daha küçük olması olabilir. Her iki tedavi grubunda ortalama yaşlar dikkate alındığında modifiye Ross skalasının daha küçük çocuklarda NYHA skalası yerine kullanılabileceēi deēerlendirilmiştir.

PAH hastalarında BNP düzeylerinin hemodinamik parametreler, egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel sınıflamalar ile ilişkili olduēunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Son zamanlarda aynı bilgiyi saēladıēı görönen, stabilite ve daha yüksek internal kesinlik saēlaması bakımından daha avantajlı olan Nt-proBNP ilgi çekmeye başlamıştır. Serum Nt-proBNP düzeyleri saē kalp kateterizasyonundaki hemodinamik parametrelerle, ekokardiyografide saē ventrikölün aşırı yüklenme indeksleriyle ve altı dakika yüröme mesafesi ile ilişkilidir. Bu nedenle bu belirtecin yüksek bazal seviyeleri kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.⁹⁷ Yaş, cinsiyet, böbrek hastalıkları ve sol kalp hastalıēı gibi bazı etkenler BNP deēerlerinin yorumlanmasını etkilemektedir. Bu nedenle PAH tanı ve takibinde yaş ve cinsiyete göre normalleştirilmiş BNP ve NtproBNP deēerleri kullanılır.

Bizim çalışmamızda hem monoterapi hem kombine tedavi grubunda BNP düzeyleri açısından tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu sınırlı sayıda hastanın verilerine ulaşılmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızın belirli limitasyonları mevcuttur. Bu limitasyonların bir kısmı çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle hasta verilerinin bir kısmına tam olarak ulaşılmasından kaynaklanmaktadır. Tedavi gruplarındaki hastaların yaş ve klinik tablolar açısından homojen dağılmasını sağlayacak kadar geniş hasta sayısının olmaması da bir başka sınırlama olarak kabul edilmiştir. Daha geniş vaka serileri ile yapılacak çalışmalar daha doğru ve istatistiksel olarak daha anlamlı verilerin elde edilmesini sağlayacaktır.

PAH gerek fizyopatolojisi, gerekse tedavi ve takibi ile hala üzerinde yoğun olarak çalışılan bir hastalıktır. PAH fizyopatolojisinin erken dönemi özellikle pediatrik yaş grubunda anatomik ve fizyolojik farklılıklar yüzünden hala tam olarak aydınlatılamamıştır. PAH'a özgün medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri hastalığın fizyopatolojisindeki bu karanlık noktalar nedeni ile hala sınırlıdır. Mevcut tedavi yöntemleri ile hastalığın progresyonun yavaşlatılması sağlansa da tam küre ulaşmamızı sağlayacak hastalığı modifiye edici herhangi bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Bu çalışmada da gösterildiği üzere hastalık ilerleyici doğasını özgün tedaviye karşı korumaktadır. Özellikle hastalığın erken dönem fizyopatolojisi aydınlatıldıkça hastalığı modifiye edici bir tedavinin geliştirilme şansı da artacaktır. Bu konuda yapılan çalışmalar hali hazırda devam etmektedir.

6. SONUÇLAR

35 tane DKH bağı PAH tanısı ve bu tanıya yönelik olarak monoterapi veya kombine tedavi kullanım hikayesi olan hastaların katater anjiyografi bulguları, PAKi, BNP değerleri ve 6 DYT sonuçlarının, PAH gelişmeyen DKH olan kontrol grubu hastaların bulguları ile karşılaştırıldığı çalışmamızda elde edilen sonuçlar:

1. Kontrol grubunda yer alan hastaların 16'sı kız (%45,7) 19'u erkek (%54,3) idi. Bu grupta yer alan hastaların yaş ortanca değeri 132 (3;204) ay, vücut ağırlıklarının ortanca değeri 28 (5;63) kg, boy ortanca değeri 132 (67;139) cm, vücut yüzey alanı ortanca değeri 1,01 (0,28;1,69) kg/m² idi. Tedavi grubunda yer alan hastaların 13'ü kız (%37,1), 22'si erkek (%62,9) idi. Bu hastaların yaş ortanca değeri 48 (6;212) ay, vücut ağırlıkları ortanca değeri 15 (5;75) kg, boy ortanca değeri 100 (63;177) cm, vücut yüzey alanı ortanca değeri 0,62 (0,27;1,73) kg/m² olarak bulundu. Kontrol grubuna ait yaş, vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanı değerleri tedavi grubuna göre anlamlı olarak yüksekti, ancak boy değerleri açısından iki grup arasında fark bulunamadı.
2. Kontrol grubunda yer alan hastaların 16'sının tanısı VSD (%45,8), 10'un tanısı ASD (%28,5), 6'sının tanısı PDA (%17,15), 1'inin tanısı AVKD (%2,85), 1'inin tanısı PFO (%2,85), 1'inin tanısı VSD+PFO+BKA (%2,85) idi. Monoterapi grubunda yer alan 21 hastadan 15'inin tanısı VSD (%71,4), 2'sinin tanısı ASD+VSD

(%9,6), 1'inin tanısı ASD (%4,75), 1'inin tanısı ASD+VSD+PDA (%4,75), 1'inin tanısı AVKD (%4,75), 1'inin tanısı PA+ASD (%4,75) idi. Kombine tedavi grubunda yer alan 14 hastanın 4'ünün tanısı VSD (%28,5), 2'sinin tanısı ASD+VSD+PDA (%14,3), 1'inin tanısı ASD (%7,15), 1'inin tanısı PDA (%7,15), 1'inin tanısı ASD+VSD (%7,15), 1'inin tanısı AP pencere (%7,15), 1'inin tanısı PVDA+ASD (%7,15), 1'inin tanısı AVKD+ pulmoner arter çıkış anomalisi (%7,15), 1'inin tanısı BDT+ASD+VSD (%7,15), 1'inin tanısı BDT+pulmoner arterde bant (%7,15) idi.

3. Tedavi grubuna ait tedavi öncesi sistolik, diyastolik ve ortalama PAB değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (her 3 parametre için $p=0,001$). Aynı grubun PVR değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, PAKi değeri ise anlamlı olarak düşüktü (her 2 parametre için $p=0,001$).
4. Tedavi grubuna ait tedavi sonrası sistolik, diyastolik ve ortalama PAB değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek (her 3 parametre için $p=0,001$) bulundu. Bu grubun PVR değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, PAKi değeri ise anlamlı olarak düşüktü (her 2 parametre için $p=0,001$).
5. Tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası hemodinamik ve demografik değerleri karşılaştırıldığında, tedavi sonrası ölçülen yaş, boy, vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanı değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek bulundu (her bir parametre için $p=0,001$). Tedavi sonrası ölçülen kardiyak indeks tedavi öncesine göre anlamlı

olarak düşüktü ($p=0,006$). Tedavi sonrası ölçülen PAB değeri tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p=0,028$).

6. Monoterapi grubunun tedavi öncesi hemodinamik parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sistolik, diyastolik ve ortalama PAB değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (her 3 parametre için $p=0,001$). Monoterapi grubunun tedavi öncesi PVR değeri kontrol grubuna göre yüksek, PAKi değeri ise düşük olarak tespit edildi (her 2 parametre için $p=0,001$).
7. Monoterapi grubunun tedavi sonrası sistolik, diyastolik ve ortalama PAB değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (her 3 parametre için $p=0,001$). PVR değeri kontrol grubuna göre yüksek, PAKi değeri ise düşük tespit edildi (her 2 parametre için $p=0,001$). Monoterapi grubunun tedavi sonrası pulmoner kan akımı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,039$).
8. Monoterapi grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemodinamik parametreleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası kardiyak indekste anlamlı düşme saptandı ($p=0,009$). Bunun dışında hemodinamik parametreler açısından tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark saptanmadı.
9. Kombine tedavi grubunun tedavi öncesi hemodinamik parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi öncesi kombine tedavi grubunun sistolik, diyastolik ve ortalama PAB değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (her 3 parametre için

p=0,001). Aynı grubun PVR değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, PAKi değeri ise anlamlı olarak düşüktü (her 2 parametre için p=0,001).

10. Kombine tedavi grubunun tedavi sonrası hemodinamik parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi sonrası kombine tedavi grubunun sistolik, diyastolik ve ortalama PAB değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (her 3 parametre için p=0,001). Aynı grubun PVR değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, PAKi değeri ise anlamlı olarak düşüktü (her 2 parametre için p=0,001).
11. Kombine tedavi grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemodinamik parametreleri karşılaştırıldığında herhangi bir parametre açısından anlamlı fark bulunamadı.
12. Monoterapi ve kombine tedavi gruplarının hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası hemodinamik parametreleri karşılaştırıldığında herhangi bir parametre açısından anlamlı fark bulunamadı.
13. Ross skalasına göre monoterapi ve kombine tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p=0,842 ve p=1,00). Benzer biçimde grupların tedavi öncesi ve sonrası NYHA skalası değerleri arasında da anlamlı bir fark saptanmadı (sırası ile p=0,721 ve p=0,46).

14. Monoterapi grubunun tedavi öncesi ve sonrası Ross skala değerleri değişimi ile NYHA skala değerleri değişimi arasında güçlü korelasyon saptandı ($p<0.01$ $\tau=0,784$), ancak kombine tedavi gruplarının Ross ve NYHA skala değerlerinin değişimi arasında korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).
15. Hastaların egzersiz kapasitesini değerlendirmek için hastalara 6 DYT uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası 6 DYT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (sırası ile $p=0,400$ ve $p=0,109$).
16. Hastalarda biyobelirteç olarak BNP kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası BNP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (sırası ile $p=0,715$ ve $p=0,176$).

7. ÖZET

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonlu Çocuklarda Pulmoner Arter

Kapasitansı ve Özgün Tedaviye Yanıtı

Giriş ve Amaç: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg'nın üzerinde olması ile karakterli klinik tablodur. Pulmoner arter basıncının (PAB) yüksek olarak seyrettiği bu hastalarda pulmoner vasküler yatağın ne derecede etkilendiğini ortaya koymada pulmoner arteriyel basınç ölçümü (PAB) ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) kullanılmaktadır. Her iki parametrenin prognostik değerleri pulmoner dolaşımın sadece statik komponentini değerlendirmeleri nedeni ile kısıtlıdır. Pulmoner arteriyel kapasitans (PAK), pulmoner kan akımının dinamik komponentini de yansıtmaları nedeni ile önemli bir prognostik kriter olabilir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya anjiyografik değerlendirme ile ölçülen PAB değerleri ≥ 25 mmHg olan ve PAH'a yönelik olarak özgün tedavi alan 35 hasta alındı. Hastalar monoterapi ve kombine tedavi alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Bu olgulara ait tıbbi kayıtlar incelenerek olguların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Daha sonra özgün tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen fonksiyonel sınıflandırma dereceleri, serum beyin natriüretik peptit (BNP) düzeyleri, katater anjiyografi ile elde edilen PVR, PAK değerleri, fonksiyonel değerlendirme amacı ile uygulanan New York Heart Association (NYHA) ve Ross skalası sonuçları ve egzersiz toleransını değerlendirmek amacı ile uygulanan 6 DYT sonuçları karşılaştırıldı. Hastaların PVR ve PAK değerlerinin PAH açısından tanısal etkinliğini ortaya koymak için bu değerler, doğumsal kalp

hastalığı (DKH) olan ancak PAH mevcut olmayan 35 hastalık kontrol grubunun PVR ve PAK değerleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Kontrol ve tedavi gruplarının antropometrik parametreleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Her iki grup içinde en çok tanı alan DKH, VSD idi. Tedavi grubuna ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası sistolik, diyastolik ve ortalama PAB değerleri ile PVR değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, PAKi değeri ise anlamlı olarak düşüktü. Monoterapi grubunun tedavi öncesi ve sonrası hemodinamik parametreleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası kardiyak indekste anlamlı düşme saptandı. Bunun dışında hemodinamik parametreler, BNP ve 6 DYT değerleri açısından tedavi öncesi ve sonrası anlamlı fark saptanmadı. Kombine tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası hemodinamik parametreleri, BNP ve 6 DYT değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Kombine tedavi ve monoterapi grubunun tedavi öncesi ve sonrası hemodinamik parametreleri karşılaştırıldığında herhangi bir parametre açısından anlamlı fark bulunamadı. Ross ve NYHA skalasına göre monoterapi ve kombine tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Monoterapi grubunun tedavi öncesi ve sonrası Ross skala değerleri değişimi ile NYHA skala değerleri değişimi arasında güçlü korelasyon saptandı. Bu korelasyon kombine tedavi grubunda saptanmadı.

Sonuç: Mevcut tedavi yöntemleri ile hastalığın progresyonunun yavaşlatılması sağlansa da, bu çalışma ile hastalığın halen ilerleyici doğasını koruduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, PVR, PAK

8. SUMMARY

Pulmonary Arterial Capacitance in the Children with Pulmonary Arterial Hypertension and the Response to the Treatment

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is the clinical condition that the pulmonary arterial pressure (PAP) is over 25 mmHg. The evaluation of pulmonary vascular resistance (PVR) and the measurement of PAP are traditionally used for the assesment of the pulmonary vascular component in this condition. Although the widespread use of these two parameters, their prognostic value is limited because they only evaluate the static component of the pulmonary circulation. Thus pulmonary arterial capacitance (PAC) evaluates the dynamic component, it may be an effective prognostic predictor.

Material and Method: 35 patients whose angiographically measured PAP values are over 25 mmHg and take spesific treatment for PAH were evaluated for the study. These patients were divided into two groups according to their spesific treatment as monoteraphy and combined teraphy group. Previous medical records of the patients were evaluated for the demographic and clinical manifestations. Subsequently, the catheter angiography data before and after from the individual medical treatment, serum brain natriuretic peptide (BNP) levels, PVR and PACi values, Ross and New York Heart Association (NYHA) classes for functional status and 6 minutes walking test (6 MWT) results for exercise capacity are estimated. For the exhibition of the prognostic value of PVR and PACi values these paramaeters were compared with control group consisting 35 patients who have congenital heart disease (CHD) but not PAH.

Findings: There were no difference between the anthropometric measures of control and treatment groups. Ventricular septal defect (VSD) was the most common diagnose both for control and treatment groups. The sistolic, diastolic and mean PAP and PVR values of treatment group before individual treatment were significantly higher than the control but PACi value was significantly lower. For the haemodynamic parameter aspect of the monotherapy group, cardiac index (CI) value was significantly decreased after the individual treatment but there were no difference for the other parameters, BNP values and 6 MWT scores. There were no difference between the haemodynamic parameters, BNP levels and 6 MWT scores of the combined therapy group before and after the individual treatment. There were no significant diffence between the haemodynamic parameters of monotherapy and combined therapy groups before and after the individual medical treatment. There were no difference between the Ross and NYHA functional levels of monotherapy and combined therapy group before and after the individual medical treatment but there was strong correlation between the Ross and NYHA functional level changes before and after the individual treatment in monotherapy group. This correlation was absent in combined teraphy group.

Conclusions: Using the spesific treatment modalities, the progressive nature of the disease seemed to be protected but the progression rate of the patients were lower.

Keywords: Pulmonary hypertension, PVR, PAC

9. KAYNAKLAR

- 1) Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:2-22.
- 2) Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78.
- 3) Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JK, et al. The prognostic value of pulmonary vascular capacitance determined by doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1045-50.
- 4) Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:799-803.
- 5) Rosenzweig EB, Barst RJ. Clinical Management of Patients with Pulmonary Hypertension. Moss and Adam's Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, Philadelphia 2008. Lippincott Williams& Wilkins 7th edition: p1355.
- 6) Jesus del Cerro M, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishan S, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Task force, Panama 2011. *Pulmon Circ* 2011;1 (2):286-298.
- 7) Dunbar I, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Flemming TR, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension, *J Am Cardiol* 2013 Suppl D;62:25.

- 8) Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:336-43.
- 9) Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351-61.
- 10) Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MT, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013;50:500-6.
- 11) Adatia I, Kulik T, Mullen M. Pulmonary venous hypertension or pulmonary hypertension due to left heart disease. *Prog Pediatr Cardiol* 2009;27:35-42.
- 12) Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:329-37.
- 13) Mitchell MB, Campbell DN, Ivy D, et al. Evidence of pulmonary vascular disease after heart transplantation for Fontan circulation failure. *J Thoracic Cardiovasc Surgery* 2004;128:693-702.
- 14) Konduri GG. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin. Perinatal* 2004;31:591-611.
- 15) Abman SH. Abnormal vasoreactivity in the pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of newborn. *Neoreviews. Pediatr Rev* 1999;20:e103-9.
- 16) Durmowicz AG, Stenmark KR. Mechanisms of structural remodelling in chronic pulmonary hypertension. *Neoreviews. Pediatr Rev* 1999;20:e91-102.

- 17) Farrow KN, Fliman P, Steinhorn RH. The diseases treated with ECMO. Focus on primary pulmonary hypertension of newborn. *Semin Perinatal* 2005;29:8-14.
- 18) Steinhorn RH, Morin FC, Fineman JR. Models of persistent pulmonary hypertension of the newborn and the role of cyclic guanosine monophosphate in pulmonary vasorelaxation. *Semin Perinatalol* 1997;21:393-408.
- 19) Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001;107:519-23.
- 20) Beghetti M, Hoeper MM, Kiely DG, Carlsen J, Schweierin B, Segal ES, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res* 2008;64:200-4.
- 21) Haworth SG. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in childhood. *Cardiol Rev* 2010;18: 64-6.
- 22) Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: A national cohort study. *Heart* 2010 Sep;96(17):1401-6.
- 23) Harrison RE, Berger R, Haworth SG, Tulloh R, Marche CJ, Morrell NW, et al. Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005;111:435-41.
- 24) Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension gene (PPH1) is caused by

mutations in the bone morphogenic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:737-44.

- 25) International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Philips JA 3rd, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000;26:81-4.
- 26) Fasnacht M, Tolsa JF, Beghetti M, Swiss Society for Pulmonary arterial Hypertension: the paediatric experience. *Swiss Med Wkly* 2007;137:510-3.
- 27) Peacock AJ, Murphy NF, Mc Murray JJ, Cabellero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-9.
- 28) Duffels MG, Engelfreit PM, Berger RM, Van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a dutch registry. *Int J Cardiol* 2007;120:198-204.
- 29) McMahon CJ, Penny DJ, Nelson DP, Ales AM, Al Maskary S, Speer M, et al. Preterm infants with congenital heart disease and bronchopulmonary dysplasia: postoperative course and outcome after cardiac surgery. *Pediatrics* 2005;116:423-30.
- 30) Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic to pulmonary shunts and Eisenmenger's Syndrome. *Drugs* 2008;68:1049-66.
- 31) Vogel M, Berger F, Kramer A, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart* 1999;82:30-3.

- 32) Steeram N, Petros A, Peart I, Arnold R. Progressive pulmonary hypertension after arterial switch procedure. *Am J Cardiol* 1994;73:620-1.
- 33) Elliott CG, Barst RJ, Seeger W, Porres-Aguilar M, Brown LM, Zamanian RT, Rubin LJ. Worldwide physician education and training in pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective *Chest* 2010;118:64-6.
- 34) Park M, Troxler G. Pulmonary hypertension. *Pediatric cardiology for practitioners* 4th edition. Mosby publication, London, 2002;p:678.
- 35) Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-36.
- 36) Hawort SG. The management of children with congenital heart disease. In: Beghetti M, Barst RJ, Naeije R, Rubin LJ (eds). *Pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease*, 2006, Elsevier, New York, P:129-41.
- 37) Mc Gregor M, Sniderman A. On pulmonary vascular resistance: the need for more precise definition. *Am J Cardiol* 1985;55:217-21.
- 38) Yuan JX, Leis J. Rubin Pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension: The need for Multiple Hits *Circulation* 2005;111:534-538.
- 39) Wagenvoort C, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 1970;42:1163-1184.
- 40) Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 1958;18:533-547.

- 41) Budhiraja R, Tudor RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in Pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:59-165.
- 42) Veyssier-Belot C, Cacoub P. Role of endothelial and smooth muscle cells in the pathophysiology and treatment management of pulmonary hypertension. *Cardiovascular Research* 1999;44:274-282.
- 43) Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333 (4):24-21.
- 44) Fonseca C, Balzano M, De Leon S. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. *Arch Bronconeumol* 2005;41 (7):389-92.
- 45) Yıldız P, Oflaz H, Cine N, Erginel-Unaltuna N, Erzengin F, Yılmaz V. Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase enzyme associated with pulmonary hypertension in patients with COPD. *Respir Med* 2003;97:1282-1288.
- 46) Smith AP, Demoncheaux EA, Higenbottam TW. Nitric oxide gas decreases endothelin-1 mRNA in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Nitric Oxide* 2002;6:153-159.
- 47) Li H, Chen SJ, Chen YFet l. Enhanced endothelin-1 and endothelin receptor gene expression in chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1994;77:1451-1459.
- 48) Cacoub P, Dorent R, Nataf P, et al. Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 1997;33:196-200.
- 49) Tutar HE, İmamaoğlu A, Atalay S, Gümüş H, Akar N. Plasma endothelin-1 levels in patients with left to right shunt with or without pulmonary hypertension. *J Cardiol* 1999;70:57-62.

- 50) Geraci MW, Gao B, Shepherd DC, et al. Pulmonary prostacyclin synthase overexpression in transgenic mice protects against development of hypoxic pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1999;103:1509-1515.
- 51) Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70 -75.
- 52) Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-1932.
- 53) Barst RJ, Stalcup SA. Endothelial function in clinical pulmonary hypertension. *Chest* 1985;88:216-220.
- 54) Katugampola SD, Davenport AP. Thromboxane receptor density is increased in human cardiovascular disease with evidence for inhibition at therapeutic concentrations by the AT1 receptor antagonist losartan. *Br J Pharmacol* 2001;134:1385-1392.
- 55) PetkovV, Mosgoeller W, Ziesche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003;111:1339-46.
- 56) Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Barst RJ. Von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005;128:2355-62.
- 57) Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, Mac Lean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:13S-24S.

- 58) Tudor RM, Chacon M, Alger L, et al. Expression of angiogenesis related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: Evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 2001;195:367-74.
- 59) Rabinovitch M. Elastase and pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114 (3 suppl):213-224.
- 60) Zhu L, Wigle D, Hinek A, Kobayashi J, Ye C, Zuker M, Dodo H, Keeley F, Rabinovitch M. The endogenous vascular elastase that governs development and progression of monocrotaline induced pulmonary hypertension in rats is a novel enzyme related to the serine proteinase adipsin. *J Clin Invest* 1994;94:1163-1171.
- 61) Cowan KN, Heilbut A, Humpl T, Lam C, Ito S, Rabinovitch M. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by serine elastase inhibitor. *Nat Med* 2000;6:698-702.
- 62) Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:74-84.
- 63) Ihida-Stansbury K, McKean D, Lane K, Lloyd J, Wheeler L, Morrell N, Jones P. Tenascin –C is induced by mutated BMP type II receptors in familial forms of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;291:694-702.
- 64) Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol* 1992;13:72-75.
- 65) Ross RD. The Ross Classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age stratified revision. *Pediatr Cardiol* 2012;12:33 (8):1295-300.

- 66) Kanemoto N. Electrocardiographic and hemodynamic correlations in primary pulmonary hypertension. *Angiology* 1988;39:781-787.
- 67) Matthay RA, Schwarz MI, Ellis JH, et al. Pulmonary arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: determination by chest radiography. *Invest Radiol* 1981;16 (2): 95-100.
- 68) 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;40:780-8.
- 69) 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;17:647-52.
- 70) Ulrich S, Hildenbrand FF, Treder U, Fischler M, Keusch S, Speich R, et al. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. *BMC Pulmonary Medicine* 2013, 13:49.
- 71) Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamahi F, Fujita M, et al. 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;161:487-92.
- 72) Jing ZC, Xu XQ, Badesh DB, Jiang X, Wu Y, Liu JM, et al. Pulmonary function testing in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2009;103 (8):1136-42.
- 73) Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-9.

- 74) Nunez-Gil IJ, Rubio MD, Carton AJ, Lopez Romero P, Deiros L, Garcia Guereta L, et al. Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (8):674-80.
- 75) Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, et al. CT determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol* 1984; 19:16-22.
- 76) Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A. Complication of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546-52.
- 77) Barst RJ. Primary pulmonary hypertension in children: Primary pulmonary hypertension. In: Rubin LJ, Rich S, editors. *Lung biology in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1997;99:179-225.
- 78) Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: A comparison between children and adults. *Eur Respir J* 2011;31:665-77.
- 79) Barst RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1986;98: 497-503.
- 80) Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99: 1197-1208.
- 81) Takatsuki S, Parker DK, Doran AK, Friesen RH, Ivy DD. Acute pulmonary vasodilator testing with inhaled treprostinil in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2013;34:1006-1012.

- 82) Galie N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (ESC / ERS). *Eur Heart J* 2009;30 (20):2493-2537.
- 83) Kinsella JP, Abman SH. Inhaled nitric oxide therapy in children. *Pediatric Respir Rev* 2005;6 (3):190-8.
- 84) The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full term and nearly full term infants with hypoxic respiratory failure. *N Eng J Med* 1997;336 (9):597-604.
- 85) Atz AM, Lefler AK, Fairbrother DL, Uber WE, Bradley SM. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crisis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124 (3):628-9.
- 86) McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006;114 (13):1417-1431.
- 87) Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007; 116 (3):238-48.
- 88) Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart*. 2006;92:664-70.
- 89) McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to the liver function test abnormalities. *Chest* 2009;135 (1):122-9.
- 90) Berger RMF, Bonnet D. Treatment options for paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2010;19:32-33.

- 91) McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomised study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174 (11):1257-63.
- 92) Sajan I, Manlhior C, Reyes RJN, Mc Crindle BW, Humpl T, Friedberg MK. Pulmonary arterial capacitance in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: Relation to pulmonary vascular resistance, exercise capacity and survival. *Am Heart J* 2011;162:562-8.
- 93) Hunter KS, Lee PF, Lanning CJ, et al. Pulmonary vascular input impedance is a combined measure of pulmonary vascular resistance and stiffness and predicts clinical outcomes better than pulmonary vascular resistance alone in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Am Heart* 2008;155:166-74.
- 94) Weinberg CE, Hetzberg JR, Ivy DD, et al. Extraction of pulmonary vascular compliance, pulmonary vascular resistance, and right ventricular work from single pressure and Doppler flow measurements in children with pulmonary hypertension: a new method for evaluating reactivity: in vitro and clinical studies. *Circulation* 2004;110:2609-17.
- 95) Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, et al. Oxygen desaturation on the six minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647-52.
- 96) Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the Reveal Registry. *Chest* 2013 Jul;144(1):160-8.
- 97) Souza R, Jardim C, Julio Cesar Fernandes C, Silveria Lapa M, Rabelo R, Humbert M. NT-proBNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2007;101:69-75.

10.EKLER

10.1. Ek-1: Panama 2011 Fonksiyonel Sınıflaması

10.1.1. Sıfır - Altı Ay Arası Pediatrik Fonksiyonel Sınıflandırma

Sınıf 1: Aseptomatik, büyüme ve gelişmesi normal, fiziksel aktivitede kısıtlanma yok. Baş kontrolünü kazanması ve vücut tonus artışı 3. aya kadar tamamlanır. Dönmeye başlar ve oturtmak için çekildiğinde baş kontrolünü sağlar. Destekli oturur.

Sınıf 2: Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma, belirgin dispne ve yorgunluk mevcut. Fiziksel gelişim basamaklarında geriye düşme. İstirahat halinde huzurludur. Kendi büyüme eğrisi doğrultusunda büyür.

Sınıf 3A: Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma, aşırı yorgunluk mevcut. Kazanılmış fiziksel aktivitelerde gerileme mevcut. Sakindir ve sık uyku ihtiyacı olur. İstirahat halinde huzurludur. Sıradan aktivitelerden daha hafifleri aşırı yorgunluk veya senkop ve/veya presenkopa neden oluyor. Büyüme risk altında. İştahı zayıf. Aşırı tıbbi bakım ihtiyacı gösteriyor.

Sınıf 3B: Büyüme ciddi risk altında. İştahı zayıf. Ek beslenmeye ihtiyaç var. Sıradan aktivitelerden daha hafifleri aşırı yorgunluk veya senkopa neden oluyor. Ek olarak sınıf IIIa'nın özellikleri mevcuttur.

Sınıf 4: Aşırı dispne, yorgunluk veya senkop olmadan herhangi bir fiziksel aktiviteyi yapamıyor ve ailesi ile aktiviteler yapamıyor. Senkop ve/veya sağ kalp yetmezliği. Ek olarak sınıf III'ün özellikleri mevcuttur.

10.1.2. Altı Ay-Bir Yaş Arası Pediatrik Fonksiyonel Sınıflandırma

Sınıf 1: Asemptomatik, kendi büyüme eğrisi doğrultusunda büyür, fiziksel aktivitelerde kısıtlanma yoktur. Hareketli, oturan, yakalama refleksi olan, oturmaya başlayan, emekleyen ve oynayan bebeklerdir.

Sınıf 2: Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma, oynarken belirgin dispne ve yorgunluk mevcut. Fiziksel gelişim basamaklarında geriye düşme. İstirahat halinde huzurludur. Kendi büyüme eğrisi doğrultusunda büyür.

Sınıf 3A: Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma mevcut. Kazanılmış fiziksel aktivitelerde gerileme, emeklemede duraksama olur. Sakindir ve sık uyku ihtiyacı olur. Kararsız ve çekingendir. İstirahat halinde huzurludur. Sıradan aktivitelerden daha hafifleri aşırı yorgunluk veya senkop ve/veya presenkopa neden oluyor. Büyüme tehdidi mevcut. İştahı zayıf. Aşırı tıbbi bakım ihtiyacı gösteriyor.

Sınıf 3B: Büyüme ciddi risk altında. İştahı zayıf. Ek beslenmeye ihtiyaç var. Sıradan aktivitelerden daha hafifleri aşırı yorgunluk veya senkopa neden oluyor. Ek olarak sınıf IIIa'nın özellikleri mevcuttur.

Sınıf 4: Aşırı dispne, yorgunluk veya senkop olmadan herhangi bir fiziksel aktiviteyi yapamıyor ve ailesi ile aktiviteler yapamıyor. Senkop ve/veya sağ kalp yetmezliği. Ek olarak sınıf III'ün özellikleri mevcuttur.

10.1.3. Bir-İki Yaş Arası Pediatrik Fonksiyonel Sınıflandırma

Sınıf 1: Asemptomatik, kendi büyüme eğrisi doğrultusunda büyür, fiziksel aktivitelerde kısıtlanma yoktur. Ayakta duran, yürümeye başlayan/yürüyen, tırmanan çocuklardır.

Sınıf 2: Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma, oynarken belirgin dispne ve yorgunluk mevcut. Fiziksel gelişim basamaklarında geriye düşme. İstirahat halinde huzurludur. Kendi büyüme eğrisi doğrultusunda büyür.

Sınıf 3A: Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma mevcut. Kazanılmış fiziksel aktivitelerde gerileme. Oynamaya isteksiz. Sakindir ve sık uyku ihtiyacı olur. Kararsız ve çekingendir. İstirahat halinde huzurludur. Sıradan aktivitelerden daha hafifleri aşırı yorgunluk veya senkop ve/veya presenkopa neden oluyor. Büyüme risk altındadır. İştahı zayıf.

Sınıf 3B: Büyüme ciddi risk altında. İştahı zayıf. Ek beslenmeye ihtiyaç var. Sıradan aktivitelerden daha hafifleri aşırı yorgunluk veya senkopa neden oluyor. Ek olarak sınıf IIIa'nın özellikleri mevcuttur.

Sınıf 4: Aşırı dispne, yorgunluk veya senkop olmadan herhangi bir fiziksel aktiviteyi yapamıyor ve ailesi ile aktiviteler yapamıyor. Senkop ve/veya sağ kalp yetmezliği. Ek olarak sınıf III'ün özellikleri mevcuttur.

10.1.4. İki-Beş Yaş Arası Pediatrik Fonksiyonel Sınıflandırma

Sınıf 1: Asemptomatik, büyümesi normal, kreş veya okula katılımı düzenli, fiziksel aktivitelerde kısıtlanma yok, sınıf arkadaşları ile spor yapıyor.

Sınıf 2: Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma, sınıf arkadaşları ile oynarken belirgin dispne ve yorgunluk mevcut. İstirahat halinde rahattır. Kendi büyüme eğrisi doğrultusunda büyür. Kreş veya okula katılımı normalin %75'i kadardır. Göğüs ağrısı yoktur.

Sınıf 3A: Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma mevcut. Kazanılmış fiziksel aktivitelerde gerileme. Arkadaşlarıyla oynamaya isteksizdir ve merdivenleri tırmanmaz. Kararsız ve çekingendir. İstirahat halinde rahattır. Giyinme gibi sıradan aktivitelerden daha hafifleri aşırı yorgunluk veya senkop ve/veya presenkopa veya göğüs ağrısına neden oluyor. Kreşe veya okula katılımı %50'nin altındadır.

Sınıf 3B: Kreşe veya okula gidemese de evde hareketli. Tekerlekli sandalye ev dışındaki ortamlarda gerekiyor. Büyüme risk altındadır. İştahı zayıf. Ek beslenmeye ihtiyaç var. Sıradan aktivitelerden daha hafifleri aşırı yorgunluk, senkop veya göğüs ağrısına neden oluyor. Ek olarak sınıf IIIa'nın özellikleri mevcuttur.

Sınıf 4: Aşırı dispne, yorgunluk, senkop veya göğüs ağrısı olmadan herhangi bir fiziksel aktiviteyi yapamaz ve okula gidermez, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, arkadaşlarıyla görüşemez. Senkop ve/veya sağ kalp yetmezliği. Ek olarak sınıf III'ün özellikleri mevcuttur.

10.1.5. Beş-Onaltı Yaş Arası Pediatrik Fonksiyonel Sınıflandırma

Sınıf 1: Asemptomatik, kendi büyüme eğrisi doğrultusunda büyür, fiziksel aktivitelerde kısıtlanma yok, sınıf arkadaşları ile spor yapıyor.

Sınıf 2:Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma, sınıf arkadaşları ile oynarken belirgin dispne ve yorgunluk mevcut. İstirahat halinde rahattır. Kendi büyüme eğrisi doğrultusunda büyür. Okula katılımı normalin %75'i kadardır. Göğüs ağrısı yoktur.

Sınıf 3A:Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma mevcut. Spora eğilim yoktur. İstirahat halinde rahattır. Sıradan aktivitelerden daha hafifleri aşırı yorgunluk, nefes darlığı senkop veya göğüs ağrısına neden oluyor. Okul katılımı %50'nin altındadır.

Sınıf 3B:Okula gidemese de evde hareketli ve arkadaşlarıyla görüşüyor. Tekerlekli sandalye ev dışındaki ortamlarda gerekiyor. Büyüme risk altındadır. İştahı zayıf. Ek beslenmeye ihtiyaç var. Giyinmek gibi sıradan aktivitelerden daha hafifleri aşırı yorgunluk, nefes darlığı, senkop ve/veya presenkop veya göğüs ağrısına neden oluyor. Ek olarak sınıf IIIa'nın özellikleri mevcuttur.

Sınıf 4:Aşırı dispne, yorgunluk, senkop veya göğüs ağrısı olmadan herhangi bir fiziksel aktiviteyi yapamaz ve okula gidemez, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, arkadaşlarıyla aktiviteler yapamıyor. Senkop ve/veya sağ kalp yetmezliği. Ek olarak sınıf III'ün özellikleri mevcuttur.

10.1.6. Fonksiyonel Sınıf I Olan Çocuklarda Beklenenler

Yaştan bağımsız: Pulmoner hipertansiyonu olan çocuk asemptomatiktir, büyüme ve gelişmesi normaldir, fiziksel aktivitede kısıtlanma yoktur.

0-6 ay: Baş kontrolünü kazanır ve vücut tonusu ilk 3 ayda artar, sonra kendi etrafında dönmeye başlar ve oturtmak için çekildiğinde baş kontrolünü sağlar. Destekli oturur.

6 ay – 1 yaş: Hareketli, oturur yakalama refleksi olan, ayakta durmaya başlar, emekler ve oynarlar.

1 – 2 yaş: Ayakta durur, yürümeye, tırmanmaya başlarlar.

2 – 5 yaş: Kreş veya okula düzenli katılır ve yaşıtlarıyla oyunlar oynarlar.

6 – 15 yaş: Okula düzenli katılır ve yaşıtlarıyla oynarlar.

Ek-2: Modifiye Ross Sınıflaması

	0 puan	1 puan	2 puan
0-3 ay arası			
Ml/beslenme	>100	75-100	<75
Solunum	Normal	Takipne	Retraksiyon
Solunum hızı/dakika	<50	50-60	>60
Kalp hızı/dakika	<160	160-170	>170
Dolaşım	Normal	Azalmış	Şok
Hepatomegali (cm)	<2	2-3	>3
NT-ProBNP (pg/ml) (>4 gün)	<450	450-1700	>1700
EF (%)	>50	30-50	<30
AV kapak yetmezliği	Yok	Hafif	Orta/şiddetli
4-12 ay arası			
Beslenme	Normal	Azalmış	Gavajla
Kilo persentilinde azalma	Normal	≥ 1 eğri azalma	≥ 2 eğri azalma
Solunum	Normal	Takipne	Retraksiyon
Solunum hızı/dakika	<40	40-50	>50
Kalp hızı/dakika	<120	120-130	>130
Dolaşım	Normal	Azalmış	Şok
Hepatomegali (cm)	<2	2-3	>3
NT-ProBNP (pg/ml) (>4 gün)	<450	450-1700	>1700
EF (%)	>50	30-50	<30
AV kapak yetmezliği	Yok	Hafif	Orta/şiddetli
1-3 yaş arası			
Beslenme	Normal	Azalmış	Gavajla
Büyüme	Normal	Kilo kaybı	Kaşeksi
Solunum	Normal	Takipne	Retraksiyon
Solunum hızı/dakika	<30	30-40	>40
Kalp hızı/dakika	<110	110-120	>120
Dolaşım	Normal	Azalmış	Şok
Hepatomegali (cm)	<2	2-3	>3
NT-ProBNP (pg/ml) (>4 gün)	<450	450-1700	>1700
EF (%)	>50	30-50	<30
AV kapak yetmezliği	Yok	Hafif	Orta/şiddetli
4-8 yaş arası			
Bulantı/kusma	Yok	Ara sıra	Sık
Büyüme	Normal	Kilo kaybı	Kaşeksi
Solunum	Normal	Takipne	Retraksiyon
Solunum hızı/dakika	<25	25-35	>35
Kalp hızı/dakika	<90	90-100	>100
Dolaşım	Normal	Azalmış	Şok
Hepatomegali (cm)	<2	2-3	>3
NT-ProBNP (pg/ml) (>4 gün)	<300	300-1500	>1500
EF (%)	>50	30-50	<30
AV kapak yetmezliği	Yok	Hafif	Orta/şiddetli
9-18 yaş arası			
Bulantı/kusma	Yok	Ara sıra	Sık
Solunum	Normal	Takipne	Retraksiyon
Solunum hızı/dakika	<20	20-30	>30
Kalp hızı/dakika	<90	90-100	>100
Dolaşım	Normal	Azalmış	Şok
Hepatomegali (cm)	<2	2-3	>3
NT-ProBNP (pg/ml) (>4 gün)	<300	300-1500	>1500
EF (%)	>50	30-50	<30
Max %VO ₂	>80	30-50	<30
AV kapak yetmezliği	Yok	Hafif	Orta/şiddetli

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Dr. Selcan YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlisi

E- posta: drselcanyilmaz@gmail.com

Doğum Yeri ve Tarihi: Kayseri, 12.7.1984

Eğitim Bilgileri

- İlkokul: 1990-1995 Mustafa Tatar İlköğretim Okulu (Kayseri)
- Ortaokul- Lise: 1995-2002 Kayseri Nuh Mehmet Baldöktü Anadolu Lisesi

Lisans: 2002-2008 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yüksek Lisans

2008-2009 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

2009-2011 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

2011-2014 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Dil

İngilizce