

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

**PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONU OLAN
ÇOCUKLARDA SERUM FRAKTALKİN,
İNERLÖKİN-6 VE C REAKTİF
PROTEİN DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçen ÖZ TUNÇER

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatma Rana OLGUNTÜRK**

**ANKARA
AĞUSTOS 2013**

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

**PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONU OLAN
ÇOCUKLARDA SERUM FRAKTALKİN,
İNERLÖKİN-6 VE C REAKTİF
PROTEİN DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçen ÖZ TUNÇER

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatma Rana OLGUNTÜRK**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından SBE
01/2011-71 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
AĞUSTOS 2013**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Sınıflama	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Patogenez	5
2.1.4.1. Endotel İşlev Bozukluğu:	9
2.1.4.2. Trombositler ve Tromboz	14
2.1.4.3. Anjiyogenez	15
2.1.4.5. Genetik.....	16
2.1.5. Etiyoloji.....	17
2.1.5.1. Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu.....	17
2.1.5.2. İdiyopatik Pulmoner Hipertansiyon (IPAH) ve Ailevi Pulmoner Hipertansiyon (FPAH).....	17
2.1.5.3. Doğumsal Kalp Hastalıklarında PAH	17
2.1.6. Klinik Bulgular.....	20

2.1.7. Tanı.....	22
2.1.7.1 Tanısal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri.....	23
2.1.8. Tedavi	36
2.1.8.1. Nitrik Oksit.....	36
2.1.8.2. Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri.....	37
2.1.8.3. Prostanoidler	37
2.1.8.4. Endotelin–1 reseptörleri.....	37
2.1.8.5. Kombinasyon Tedavisi.....	38
2.1.9. Prognoz.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARI	39
3.2. KULLANILAN YÖNTEMLER.....	40
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	41
4. BULGULAR.....	43
4.1. KONTROL VE HASTA GRUPLARI’NIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	43
4.2. HASTA GRUPLARININ TANISAL DAĞILIMI.....	44
4.3. PULMONER HİPERTANSİYON OLGULARININ BAŞVURU SIRASINDAKİ KLİNİK BELİRTİLERİ	44
4.4. PAH OLGULARININ EKG VE TELEKARDİYOĞRAFI SONUÇLARI.....	45
4.5. TÜM GRUPLARIN BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ	45
4.8. HASTA GRUPLARININ KATETER ANJİYOĞRAFI BULGULARI VE BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ.....	59

4.9. PULMONER HİPERTANSİYON OLGULARININ	
TEDAVİLERİ VE BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ.....	63
4.10. PULMONER HİPERTANSİYON OLGULARININ	
İZLEM SÜRELERİ VE BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ.....	65
5. TARTIŞMA	67
6.SONUÇLAR	77
7. ÖZET	82
8. SUMMARY	84
9. KAYNAKLAR.....	86
10. EKLER	103
11. ÖZGEÇMİŞ.....	107

KISALTMALAR

ALK-1	: “Activine receptor-like kinase -1”
A-P	: Aorto-pulmoner pencere
ASD	: Atrial septal defekt
AVKD	: Atrioventriküler kanal defekti
BDT	: Büyük damarların transpozisyonu
BMP	: “Bone morphogenetic protein”
BNP	: Beyin natriüretik peptid
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
CRP	: C reaktif protein
CX3CR1	: Fraktalkin reseptörü
ÇÇSV	: Çift çıkımlı sağ ventrikül
DKH	: Doğumsal Kalp Hastalığı
DPAB	: Diastolik pulmoner arter basıncı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
6-DYT	: Altı Dakika Yürüme Testi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
ELISA	: “Enzyme-linked Immunosorbent Assay”
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ET-1	: Endotelin-1
FK	: Fraksiyonel kısalma
FKN	: Fraktalkin
FPAH	: Ailevi Pulmoner Hipertansiyon
FS	: Fonksiyonel sınıflama

GMP	: Guanozin monofosfat
G.Ü.T.F.	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin (Serotonin)
ICAM-1	: Hücreler arası adezyon molekülü-1
IFNγ	: İnterferon γ
IL	: İnterlökin
IPAH	: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
LA	: Sol atrium
LPA	: Sol pulmoner arter
LV	: Sol ventrikül
MKP	: Mitral kapak patolojisi
NK	: Doğal öldürücü
NYHA	: New York Kalp Birliği
NO	: Nitrik oksit
O₂	: Oksijen
OPAB	: Ortalama pulmoner arter basıncı
Q	: Akım
PA	: Pulmoner atrezi
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PDA	: Patent duktus arteriozus
PDE	: Fosfodiesteraz inhibitörü
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PFO	: Patent foramen ovale
PGI₂	: Prostaglandin
PPH	: Persistan pulmoner hipertansiyon
PVR	: Pulmoner vasküler rezistans

Qp	: Pulmoner akım
Qs	: Sistemik akım
RA	: Sağ atrium
RNA	: Ribonükleik asit
RPA	: Sağ pulmoner arter
Rp	: Pulmoner direnç
Rs	: Sistemik direnç
RV	: Sağ ventrikül
SD	: Standart sapma
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SPAB	: Sistolik pulmoner arter basıncı
SSRI	: Serotoninin seçici geri alım engelleyicileri
TA	: Trunkus arteriozus
TAPSE	: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi
TGF- β	: Dönüştürücü büyüme faktörü β
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TRV	: Triküspit regurgitasyon hızı
TRV-PAB	: Triküspit regurgitasyon hızından hesaplanan pulmoner arter basıncı
TXA₂	: Tromboksan A ₂
U	: Wood ünite
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VIP	: Vazoaktif intestinal peptid
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VSD	: Ventriküler septal defekt
vWF	: Von Willebrand faktörü

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması	4
Tablo 2.	Pulmoner Hipertansiyonda Heath ve Edwards Histopatoloji Kriterleri	9
Tablo 3.	PAH'a Yol Açan Doğumsal Kalp Hastalıkları.....	19
Tablo 4.	Pulmoner Hipertansiyonda Fonksiyonel Sınıflama (NYHA).....	22
Tablo 5.	Pulmoner Hipertansiyonda Ross Sınıflandırması	22
Tablo 8	PAH Olgularının Başvuru Sırasındaki Klinik Belirtileri	45
Tablo 9.	DKH, PAH Olgularının ve Kontrol Grubunun Biyobelirteç Değerleri	46
Tablo 10.	PAH Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunu Biyobelirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 11.	PAH Grubu ve DKH Grubunun Biyobelirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 12.	DKH Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Biyobelirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 13.	Siyanotik ve Asiyantotik PAH Gruplarının Biyobelirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 14.	PAH Olgularının Fonksiyonel Sınıflandırmaları.....	52
Tablo 15.	PAH Grubunun Biyobelirteç Düzeyleri ile Fonksiyonel Sınıfın Korelasyonu	53
Tablo 16.	PAH Grubunun Biyobelirteç Düzeyleri ile 6-DYT Sonuçlarının Korelasyonu	54
Tablo 17.	Kontrol, DKH ve PAH Olgularının EKO Değerleri.....	54
Tablo 18.	Tüm Olguların EKO Değerleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonu.....	55

Tablo 19. PAH Olgularının EKO Değerleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonu.....	56
Tablo 20. DKH Olgularının EKO Değerleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonu.....	58
Tablo 23. DKH Olgularının Kateter Anjiyografi Değerleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonu.....	63
Tablo 24. PAH Olgularının Tedavileri ve Biyobelirteç Düzeyleri	64
Tablo 25. Monoterapi ve Kombine Tedavi Uygulanan PAH Olgularının Biyobelirteç Düzeyleri.....	65
Tablo 26. PAH Olgularının Kateter Klinik İzlem Süreleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonu.....	66
Tablo 27. PAH Olgularının SFT Sonuçları ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonu.....	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Hücresel Değişiklikler	7
Şekil 2.	PAH Patobiolojisi	8
Şekil 3.	PAH’da Endotel İşlev Bozukluğu.....	14
Şekil 4.	Eisenmenger Patofizyolojisi	18
Şekil 5.	PAH Tanı Algoritması	24
Şekil 6.	Lökosit Migrasyonu ve Fraktalkin	28
Şekil 7.	Fraktalkin Molekülünün Yapısı	30
Şekil 8.	Fraktalkin Molekülünün Biyolojik Aktivitesi	30
Şekil 9.	PAH’da Ana İnflamatuvar Medyatorlar.....	33
Şekil 10.	IL-6 Molekülünün Biyolojik Aktivitesi	34
Şekil 11.	CRP’nin Damar Endoteline Etkisi	35
Tablo 6.	Grupların Demografik Verileri	43
Tablo 7.	DKH ve PAH Olgularının Tanıları	44
Şekil 12.	Olguların ortalama IL-6 Değerleri	46
Şekil 13.	Olguların Ortalama FKN, CRP, ESH Değerleri.....	46
Şekil 14.	FKN, IL-6 ve CRP Değerleri İçin ROC Eğrisi.....	49
Şekil 15.	Siyanotik ve Asiyantik PAH Olgularının Ortalama IL-6 Değerleri	50
Şekil 16.	Siyanotik ve Asiyantik PAH Olgularının Ortalama FKN Değerleri	50
Şekil 17.	PAH Olgularının ESH ve FKN Değerlerinin Pozitif Korelasyonu	51

Şekil 18.	PAH Olgularının CRP ve FKN Değerlerinin Pozitif Korelasyonu	52
Şekil 19.	PAH Olgularının EF ve FKN Değerlerinin Negatif Korelasyonu	56
Şekil 20.	PAH Olgularının EF ve CRP Değerlerinin Negatif Korelasyonu	57
Şekil 21.	PAH Olgularının FK ve FKN Değerlerinin Negatif Korelasyonu	57
Şekil 22.	PAH Olgularının FK ve CRP Değerlerinin Negatif Korelasyonu	58
Tablo 21.	DKH ve PAH Olgularının Katater Anjiyografi Bulguları	59
Tablo 22.	PAH Olgularının Kateter Anjiyografi Değerleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonu	60
Şekil 23.	PAH Olgularının Qs ve IL-6 Değerlerinin Negatif Korelasyonu	61
Şekil 24.	PAH Olgularının Rs ve IL 6 Değerlerinin Pozitif Korelasyonu	61
Şekil 25.	PAH Olgularının Pulmoner Kama Basıncı ve IL-6 Değerlerinin Pozitif Korelasyonu	62
Şekil 26.	PAH Olgularının Tedavi Protokolleri	64

1. GİRİŞ

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH) çocuklarda en sık görülen nedeni doğumsal kalp hastalıklarıdır (DKH). Doğumsal kalp hastalıkları yaklaşık 100 canlı doğumda 0,8-1 arasında görülen bir konjenital malformasyondur (1).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon ilerleyici bir hastalıktır. Küçük pulmoner arterlerin düz kas ve endotel hücrelerinin yeniden yapılanması sonucu tromboz, intraluminal obstrüksiyon, pulmoner vasküler rezistans artışı gelişir ve bu durum sağ kalp yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanır. Genetik etkenlerin yanı sıra toksinler, enfeksiyonlar ve inflamatuvar mekanizmalar gibi çevresel etkenlerin de pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (2). Distal pulmoner arterler etrafında inflamatuvar hücre kümeleri de izlenmiştir (3). Pulmoner arteriyel düz kas ve endotel hücrelerinde kontrolsüz çoğalmaya neden olan sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri inflamatuvar hücre toplulukları olan mast hücreleri, dentritik hücreler, T ve B lenfositler tarafından salgılanır. Lökositlerin damar dışı alana göçü kemotaktik faktörlerin salınımı ile başlar, lökosit endotel hücre etkileşimi gerçekleşir ve lökositler damar duvarından geçer. İnflamatuvar kemokinlerin salınımında artış lökosit aktivasyonuna ve doku hasarına neden olur.

Fraktalkin (FKN) endotel hücrelerinde sentezlenen kemoatraktif ve adhezif rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. Süperoksit anyonların oluşumunu arttırarak vasküler disfonksiyon oluşturduğu düşünülmektedir (4). C-reaktif protein (CRP) bir inflamasyon ve doku hasarı belirtecidir. Kardiyovasküler olaylarda bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Ayrıca aterosklerozda gösterildiği gibi damar duvarı fizyopatolojisinde de aktif rol oynamaktadır (5). İnterlökin-6

(IL-6) immün regülasyon, hematopoez, inflamasyon ve onkogeneizde geniş biyolojik aktivitesi olan bir sitokindir. IL-6'nın pulmoner arteriyoler düz kas ve endotel hücrelerinde proliferasyonu patolojik bir şekilde uyararak pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (6).

Pulmoner arteriyel hipertansiyondan şüphe edildiğinde etyolojiyi belirlemek ve klinik seyri öngörebilmek için sistematik bir yaklaşım gerekmektedir. Transtorasik ekokardiyografi tanıda yardımcı ise de altın standart tanı yöntemi sağ kalp kateterizasyonudur. Hastalığın ciddiyeti, tedavinin etkinliği ve izlemi, hastalığın klinik gidişi hakkında bilgi verebilecek girişimsel olmayan yöntemlere ve/veya biyobelirteçlere gereksinim vardır.

Bu çalışmada çocukluk çağında doğumsal kalp hastalığına bağlı gelişmiş olan PAH'da biyobelirteç olarak FKN, IL-6 ve CRP'nin önemi ve pratikte kullanılabilirliği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON

2.1.1. Tanım

Normal bireylerde ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) 20 mmHg'nin, pulmoner vasküler rezistans (PVR) ise 2 Wood Ünite 'nin (U) altındadır. Ortalama PAB'ın 21-24 mmHg, PVR'nin 2-3 U arasında olması sınırda PAH, ortalama PAB'ın ≥ 25 , PVR'nin 3 U'dan yüksek olması ise belirgin PAH olarak kabul edilmektedir (7).

2.1.2. Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Pulmoner hipertansiyonda ilk etyolojik sınıflamayı 1970'lerin başında yapmıştır (8). Primer pulmoner hipertansiyonla ilişkili bilgilerin gelişiminde dönüm noktası olan bu tarihten sonra 1998'de Evian kentinde 2. DSÖ sempozyumu gerçekleştirilmiş ve tüm pulmoner hipertansif hastalıklar sınıflandırılmış, 2003 yılında bu sınıflama Venedik'te gözden geçirilmiştir.

2008'de ise Dana Point'te yapılan 4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu ile bugün kullanılan yeni sınıflama kabul edilmiştir (Tablo 1), (9).

Dana Point Sınıflaması klinik uygulamalarda bazı sınırlamalar getirdiği için pediatrik hastalıklara daha yakından eğilmek amacı ile 2011'de Panama'da pediatrik pulmoner vasküler hastalıklar için yeni bir sınıflama geliştirilmiştir (10), (Ek-1).

Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması (Dana Point, 2008) (11)

1) Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
1.1 İdiyopatik
1.2 Kalıtsal
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK1, endoglin (kalıtsal hemorajik telanjiyektazi ile birlikte veya tek başına)
1.2.3 Bilinmeyen
1.3 İlaclara ve toksinlere bağlı
1.4 Diğer hastalıklara bağlı (APAH)
1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
1.4.2 HIV enfeksiyonu
1.4.3 Portal hipertansiyon
1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı
1.4.5 Şistozomiyaz
1.4.6 Kronik hemolitik anemi
1.5 Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu
1.6 Pulmoner venookluzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz
2) Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
2.1 Sistolik işlev bozukluğu
2.2 Diyastolik işlev bozukluğu
2.3 Valvuler hastalık
3) Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
3.1 Kronik obstruktif akciğer hastalığı
3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı
3.3 Karma restriktif ve obstruktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar
3.4 uykuda solunum bozuklukları
3.5 Alveolar hipoventilasyon bozuklukları
3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
3.7 Gelişimsel anormallikler
4) Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
5) Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH
5.1 Hematoloji bozukluklar: miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi
5.2 Sistemik bozukluklar: sarkoidozis, pulmoner langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz, norofibromatoz, vaskulit
5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
5.4 Diğerleri: tumoral obstruksiyon, fibroz mediyastinit, diyalize bağımlı kronik bobrek yetersizliği

ALK-1- aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 geni, APAH- diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon, BMPR2- kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2, HIV- insan bağışıklığı eksikliği virusu, PAH- pulmoner arteriyel hipertansiyon

2.1.3. Epidemiyoloji

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun global prevelansını saptamak hastalığın tanısındaki zorluk, etyolojideki çeşitlilik ve pek çok ülkede sağlık hizmetlerine erişimin kısıtlı olması nedeni ile güçtür (12). PAH insidans ve prevelansı Fransa'da sırası ile 2,4 / 1000000 ve 15 / 1000000 olarak, İskoçya'da ise 7,6 / 1000000 ve 26/1000000 olarak öngörülmüştür (13, 14). Çocukluk çağındaki PAH her iki cinsi eşit etkilerken puberteden sonra PAH kadınlarda 1,7 / 1 oranında daha sıktır (13). İdiyopatik ve herediter PAH prevelansının çocuklarda 2,2 / 1000000 olduğu düşünülmektedir. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu ve DKH'a bağlı PAH olguları dahil olmaksızın geriye kalan tüm PAH olgularının prevelansı 3,7 / 1000000 olarak öngörülmektedir. Fakat çocuklarda DKH'ya bağlı PAH insidansı ile ilgili net veri şu ana kadar elde edilememiştir (15).

2.1.4. Patogenez

Pulmoner arteriyel hipertansiyon patogenezi karmaşık süreçtir. Genetik yatkınlığın yanında kronik hipoksi, hemoglobinopatiler, otoimmün damar hastalıkları, viral enfeksiyonlar, DKH, iştah kesici ya da merkezi sinir sistemi uyarıcı ilaç kullanımı, trombositoz gibi bazı fizyolojik faktörler ve ekzojen uyarılar da PAH patogenezinde rol alır. Etiyolojiye göre pulmoner hipertansiyon patogenezi büyük soldan sağa şanlı DKH'de artmış pulmoner kan akımı ve PAB sonucunda ortaya çıkan hiperkinetik pulmoner hipertansiyon, pulmoner parankimal hastalık ve havayolu obstrüksiyonu nedenli alveoler hipoksi ile oluşan olgular, pulmoner venöz hipertansiyon, primer pulmoner damar hastalığı şeklinde

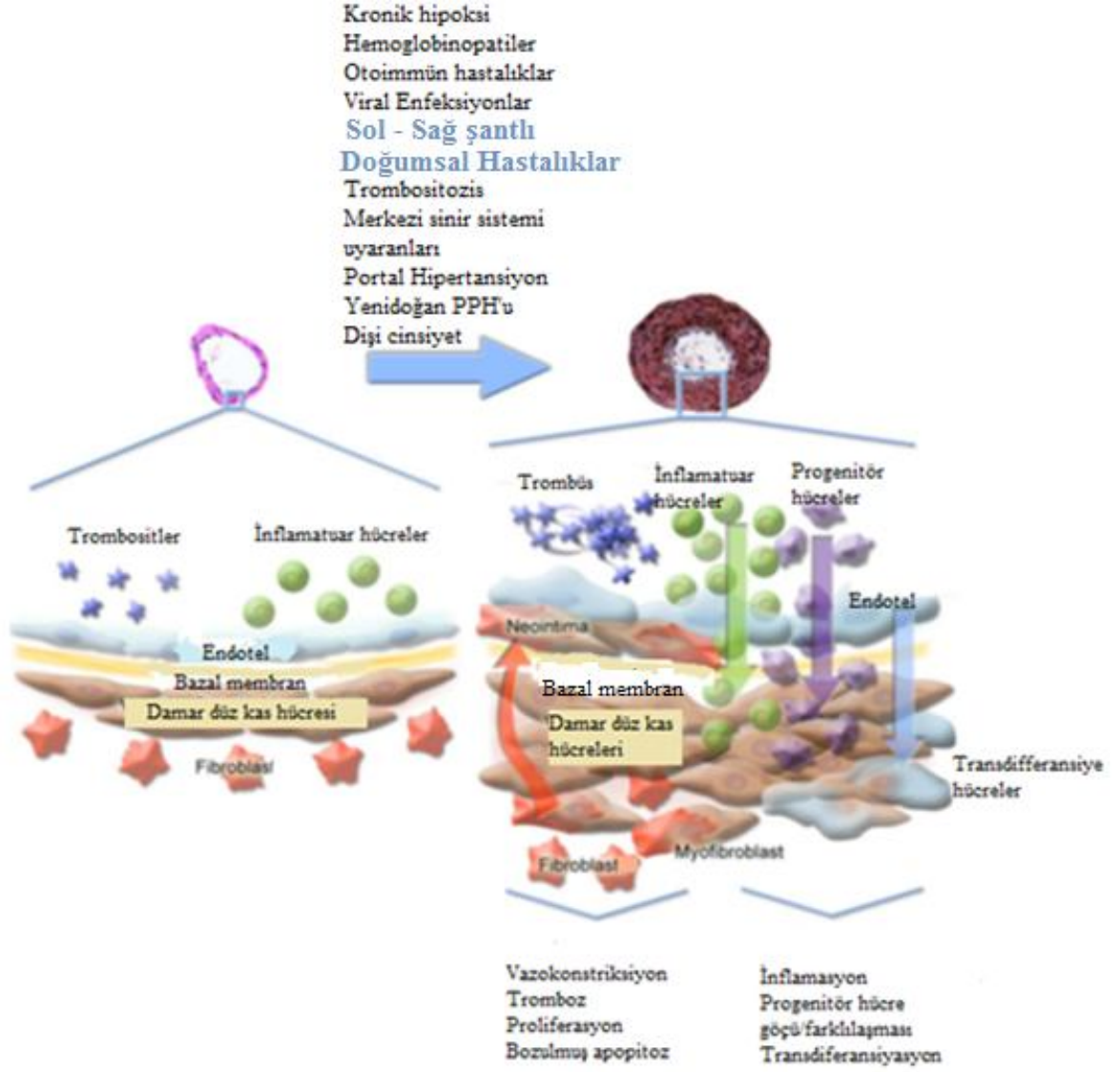
sınıflandırılabilir. Pulmoner venöz hipertansiyonda ise mitral darlık, kor triatriatum, obstrüktif tip total pulmoner venöz dönüş gibi durumlarda pulmoner venöz basınç artışı pulmoner arteriollerde vazokonstriksiyona neden olur; PAB pulmoner arter ile pulmoner venler arasında yeterli basınç farkını oluşturmak için yükselir.

Hipoksiye pulmoner damar yatağının cevabı hücre kültürleri ve hayvan modellerinde gösterilmiş olsa da PAH'da etkisi net değildir. Akut hipoksi, sistemik vazodilatasyona neden olurken pulmoner yatakta reversible vazokonstriksiyon oluşur. Buna karşın kronik hipoksi kalıcı değişikliklere neden olur, pulmoner damar yatağında yeniden yapılanmaya katkıda bulunur (16).

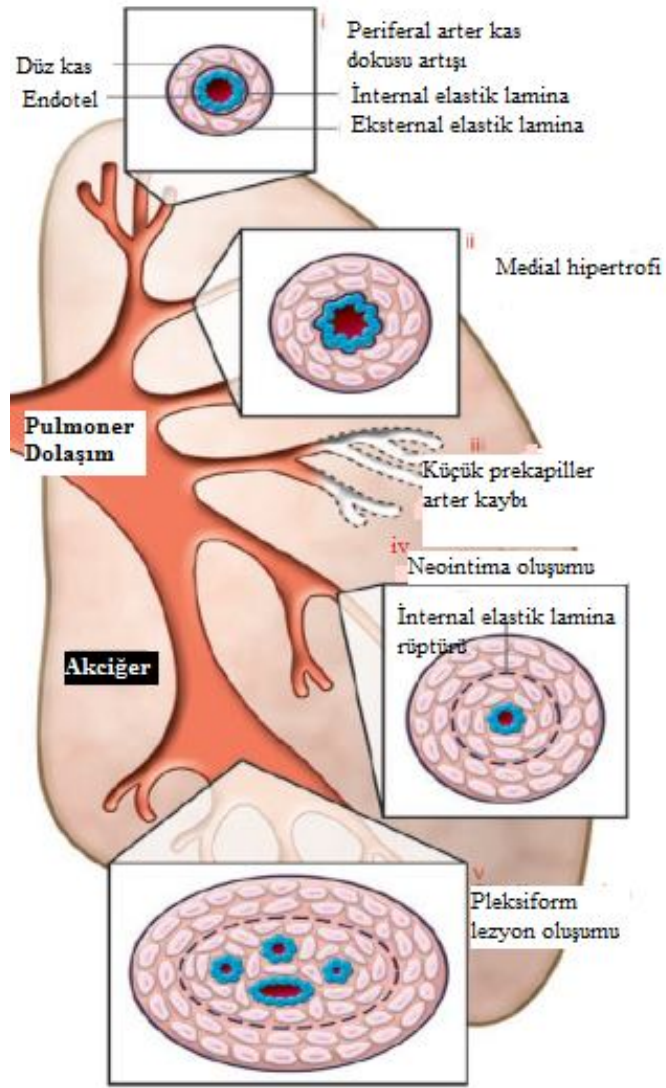
Santral mekanizmaların pulmoner arter basıncı üzerinde kontrol etkisi yoktur ve akımdaki birkaç kat artışlara bile pulmoner arter basıncında önemli bir değişiklik olmadan uyum sağlanabilmektedir. PVR artışı bu uyum yeteneğini bozar ve PAB yükselir, sağ ventrikül basıncı artar, ince duvarlı sağ ventrikül basınç yüküne karşı koyamaz ve sağ kalp yetmezliği gelişir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon küçük pulmoner arterlerin hastalığıdır. Pulmoner damar tonusu maksimum vazodilatasyon ve maksimum vazokonstriksiyon uç noktaları arasında gidip gelir. İstirahat halinde ise damar tonusu maksimum vazodilatasyona yakın durumdadır. PAH'da denge vazokonstriksiyon lehine bozulur. Etyolojiden bağımsız olarak PAB ve PVR artışının nedeni pulmoner vazokonstriksiyon, lümende tıkanıklık, küçük ve orta çaplı arter ve arteriyollerde tromboz, pleksiform lezyon oluşumu ve intimal fibrozis, düz kas hücrelerinin artmış proliferasyonu ile oluşan mediyal hipertrofi ile pulmoner damarlarda konsentrik daralma görülmesidir (Şekil 1), (17). Mediyal

hipertrofi seviyesi pulmoner arter basınç artışı ile koreledir. Mediyal hipertrofi çocuklarda erişkinlerden daha fazla izlenmektedir (18).



Şekil 1.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Hücresel Değişiklikler



Şekil 2.PAH Patobiyolojisi

Pleksiform lezyonlar özellikle idiyopatik ve familial PAH olgularının patolojik belirticidir; endotel ve düz kas hücrelerinin monoklonal çoğalması ve makrofaj, endotelial öncü hücrelerin toplanması sonucu oluşur. Pulmoner vasküler yeniden şekillenme tüm damar duvarı katlarını etkiler ve pulmoner arteriyel damar duvarındaki hücresel heterojenite nedeni ile daha karmaşık bir hal alır. Son dönem hastalığın bir belirtici de ekstrasellüler matriks ve myofibroblast depolanması nedeni ile oluşan “neointima”dır (19), (Şekil 2).

Pulmoner damar yatağında patolojik değişikliklere yol açan olaylar (DKH gibi), mevcut damarların etkilenmesinin yanı sıra pulmoner damar yatağının normal gelişimini de bozarak periferik küçük pulmoner arterlerin normal gelişimini engellerler, sonuç olarak çap ve sayıca azalma meydana gelir (20), (Şekil 2).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda oluşan histopatolojik değişiklikler Heath ve Edwards tarafından 6 dereceye ayrılmıştır (Tablo 2). 1-3.derece arası geri dönüşümlü iken arterioller dilatasyon, medial incelme, pleksiform lezyon ve fibrinoid nekrotizan arteritis geliştirse tablo artık geri dönüşümsüz bir hal almıştır (21).

Tablo 2.Pulmoner Hipertansiyonda Heath ve Edwards Histopatoloji Kriterleri
(21)

Evre 1: Arteriollerde medial hipertrofi

Evre 2: Selüler intimal hiperplazi

Evre 3: İntimal hiperplazi, lümen oklüzyonu

Evre 4: Arterioller dilatasyon ve medial incelme

Evre 5: Pleksiform lezyonlar

Evre 6: Fibrinoid nekrotizan arteritis

İlk üç evre geri dönüşümlüdür.

2.1.4.1. Endotel İşlev Bozukluğu:

Normal akciğer endotel yapı ve fonksiyonları heterojeniktir, bulunduğu yere ve zamana göre değişken şekilde düzenlenir. Patofizyolojik uyarılara cevabı da farklılık gösterir (22). Pulmoner endotelin damarsal tonusu sağlamak, homeostaza katkıda bulunmak, lökosit göçü, lüminal uyarıları lümen dışı

damarsal yapılara iletmek, büyüme faktörleri salgılamak, otokrin ya da parakrin etkili medyatörler salgılamak, seçici geçirgen bariyerlik gibi görevleri vardır (23).

Pulmoner vasküler yatakta yeniden şekillenme nedeni ile damar duvar kalınlığı artıp, damar çapında daralma başladığında pulmoner damarın vazodilatör uyarılara yanıtı azalmaya başlar. Buna kayma gerilimlerindeki artış da eşlik eder ve endotel hücrelerinin yerleşimi, yüzey özellikleri, işlevleri bozulur. Sekonder pulmoner hipertansiyonda endotel işlev bozukluğunun etken hastalığa ikincil geliştiği düşünülürken, primer pulmoner hipertansiyonda endotel disfonksiyonu hastalığın nedeni ya da belirteci olabilir.

Endotel hücre disfonksiyonu geliştiğinde büyüme faktörleri ve medyatörlerin üretim ve / veya salınımı bozulur (24). Bu faktör ve medyatörler hücre adezyonu, tromboz ve fibrinoliz gibi diğer endotel işlevlerine de katkıda bulunmaktadır.

Endotel tarafından salınan en önemli maddelerden biri nitrik oksittir (NO). Vazodilatör, inflamasyon ve büyümeyi baskılayıcı, antiagregan etkileri vardır. Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) L-arjininden sitrüllin oluşumunu katalizler ve lipofilik bir gaz olan NO oluşur. NO guanilat siklazı aktive eder, düz kas hücrelerinde siklik guanozin monofosfat (GMP) artar ve GMP bağımlı protein kinaz aracılığı ile vazodilatasyon gerçekleşir, NO dolaşıma katıldıktan kısa süre sonra inaktive olur. Devamlı bir bazal salınımı mevcuttur. Endotel disfonksiyonu varlığında NO etkisi endotelyal nitrik oksit sentaz aktivitesinde ve NO'nun biyoyararlanımında azalma nedeni ile azalır. PAH hastalarının akciğerlerinde eNOS miktarında azalma gösterilmiştir (25) eNOS aktivitesi kayma gerilimi, artmış pulmoner akım, hipoksi, inflamasyon, oksidatif stres gibi çeşitli etkenlerle değişebilir (16, 23, 26). Pleksiform lezyonlarda eNOS enzimi yüksek olarak

saptanmıştır. Bu durum artmış damar tonusunu kompanze etmek için olabilir. Ayrıca paradoksal olarak enzimin artışına her zaman NO üretiminde artış eşlik etmez (27). NOS polimorfizmi de pulmoner arteriyel hipertansiyonla ilişkilendirilmiştir (28). NO etkisini kendine bağımlı çalışan fosfodiesteraz tip-5 enzim inhibitörü sildenafilin PAH tedavisinde kullanılıyor olması ile terapötik olarak da kanıtlamaktadır (Şekil 3).

Nitrik oksit, endotelin-1'in (ET-1) etkisini üretimini ve reseptörü ile ilişkisini bozarak azaltır (29). Endotelinin üç izoformundan biri olan ET-1 PAH patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiş en önemli vazoaaktif ajanlardan biridir ve bilinen en etkili vazokonstriktördür. Ayrıca damar düz kas hücreleri üzerinde mitojenik ve apoptozu inhibe edici etkisi vardır. Voltaj bağımlı kalsiyum (Ca^{2+}) kanallarını aktive eden ET-A ve ET-B reseptörleri ile işlev gören 21 aminoasitlik bir peptittir. Hücre içi Ca^{2+} artışı protein kinaz-C'yi uyarır ve kontraktıl protein olan miyozinin fosforilasyonu gerçekleşerek düz kas hücresindeki kontraktıl mekanizma tetiklenir. ET-A damar düz kas hücrelerinde bulunurken, ET-B endotel ve düz kas hücrelerinde bulunur. Vazokonstriksiyon ET-A, mitojenik uyarı ise hücrenin anatomik lokalizasyonuna bağlı olarak ET-A veya ET-B reseptörleri üzerinden yürür. ET-B reseptörü akciğer ve pulmoner yatakta ET-1 klirensinde rol alır, ayrıca NO ve Prostasiklin (PGI_2) salgılanmasında rol oynayarak vazodilatasyona yol açar (30). ET-B damar düz kası üzerinde vazokonstriksiyon lehine uyarıcıdır. PAH oluşturulmuş hayvan modellerinde her 2 reseptörün mesajcı ribonükleik asitlerinin (mRNA) ekspresyonunda artış gösterilmiştir (31). Normal şartlarda vasküler damar yatağından ET-1 salınımı sınırlıdır. Fakat ET-1'in PAH hastalarının damar endotelinde ve plazmasında, ayrıca PAH oluşturulmuş hayvan modellerinde üretimi belirgin ölçüde artış

kaydeder ve bu artış hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterir. (27, 32, 33). Üretim artışının yanı sıra ET-1 'in akciğer klirensinde azalma da PAH patofizyolojisinde rol alır (34). ET-1 reseptör antagonisti olan bosentan'ın PAH hastalarında fonksiyonel sınıfta iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Bu da ET-1'in vasküler yeniden yapılanmaya katkısını dolaylı yoldan göstermektedir (35).

Prostasiklin (PGI₂) ET-1 salınımını azaltmaktadır. PGI₂ araşidonik asit metaboliti olan lipit yapıda bir mediatördür ve siklik adenosin monofosfat yolağını aktive ederek etki gösterir. Güçlü vazodilatör, antiagregan ve düz kas hücrelerinde çoğalmayı önleyici etkisi vardır. Sağlıklı akciğerde prostosiklin sentaz büyük pulmoner damarlarda çok yüksek miktardayken arteriyollerde düşük miktarda bulunur, hastalık halinde ise bu durum daha abartılı bir hal alır. Prostosiklinin bazal pulmoner vazorelaksasyona katkıda bulunduğunu, yeniden şekillenmeye ve vazokostriksiyona karşı da koruyucu olduğu kronik hipoksi ile PAH oluşturulmuş fare deneylerinde gösterilmiştir (36). Ayrıca PAH hastalarında idrar prostosiklin metabolit düzeyleri (6-keto-prostacyclin F₂alpha) ve ciddi idiopatik PAH hastalarında küçük ve orta çaplı pulmoner damarlarda prostosiklin sentaz üretimi çok düşüktür (37, 38). PGI'nin PAH patogenezindeki rolünü gösteren bir diğer faktör de PGI₂ ve türevlerinin PAH tedavisindeki başarısıdır. Birçok çalışmada hastaların egzersiz kapasitelerinin, kardiyopulmoner hemodinamilerinin, sağkalımlarını iyileştiği gösterilmiştir (39, 40).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon patofizyolojisinde yer alan bir diğer araşidonik asit metaboliti ise tromboksan A₂ (TXA₂) dir. Trombositlerde ve endotel hücrelerinde tromboksan sentaz aracılığı ile sentezlenir. PGI₂ 'nin aksi yönünde vazokonstiktör ve trombosit agregasyonunu uyarıcı etkisi vardır. PAH'da tromboksan düzeyinin arttığı, primer PAH hastalarının sağ

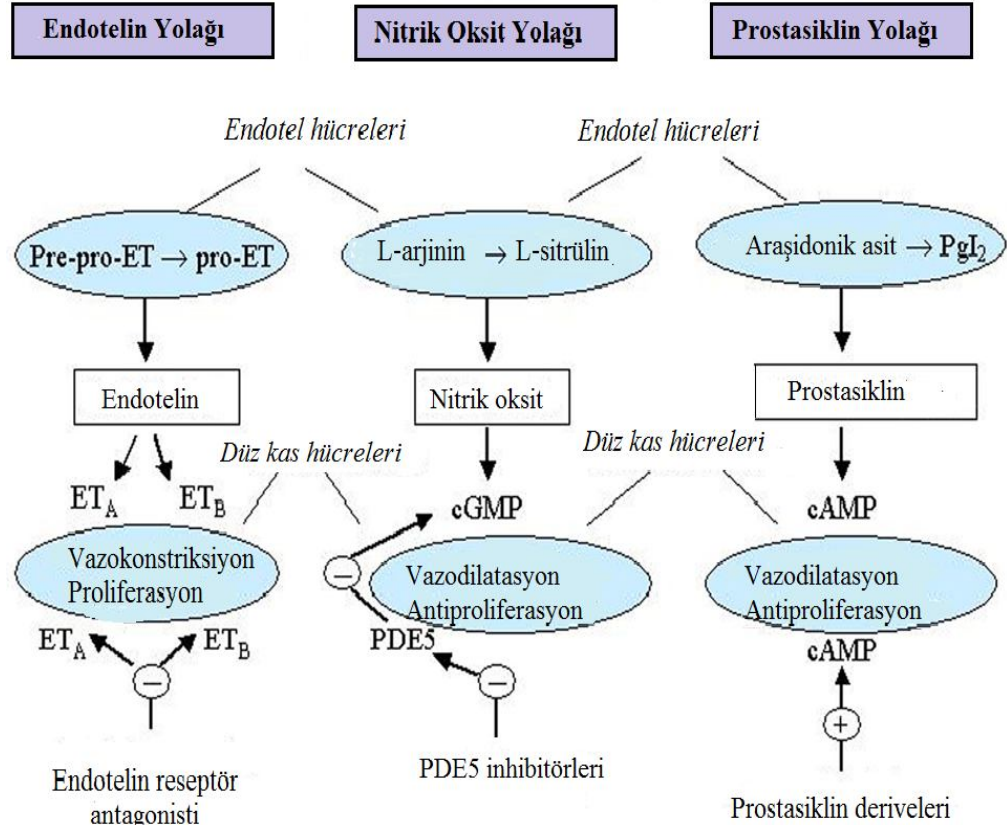
ventriküllerinde tromboksan reseptör yoğunluğunun arttığı, tromboksan inhibisyonunun sınırlı sayıda hasta üzerinde pulmoner hemodinamiyi düzelttiği, TXA₂ metaboliti olan tromboksan B₂'nin (TXB₂) idrarda arttığı gözlenmiştir. (37, 41, 42, 43)

Vazoaktif intestinal peptid (VIP) sistemik ve pulmoner vazodilatör etkisi olan bir nörotransmitterdir. Damar düz kas hücre çoğalmasını ve trombosit agregasyonunu engeller. İdiyopatik PAH'lı hastalarda serum düzeyinin düşük olduğu ve reseptör üretiminin de arttığı bulunmuştur (44).

Endotelin vazoreaktivite ve hücresel çoğalmayı düzenlemenin yanı sıra bölgesel homeostazda da rolü vardır. Von Willebrand faktör (vWF) megakaryosit ve endotel hücrelerince sentezlenen büyük bir glikoproteindir, platelet adezyonuna katkısı mevcuttur. Hipoksi durumunda üretim ve salınımı artmaktadır. Endotelial disfonksiyon belirteci olduğu ve PAH hastalarında prognostik bir parametre olduğu gösterilmiştir (45, 46).

Sağlıklı bireylerde fizyolojik şartlarda tüm vazoaktif maddeler arasında bir denge mevcuttur ve bu denge damar bütünlüğünü ve kanın akışkanlığını sağlamaya yönelik olarak vazodilatör, antiproliferatif ve antitrombotik etkili NO ve prostasiklinden yanadır, ET-1 düzeyi ise çok düşüktür. Hipoksi, artmış kan akımı, kayma gerilimleri, oksidatif stres gibi etkenlerle endotel hasarı gelişir ve ET-1 yapım inhibisyonu ortadan kalkar, TXA₂ düzeyi artar, NO ve prostasiklin gibi vazoprotektif mediatörlerin üretim ve salınımı azalır. Endotel hücre yüzeyindeki bozulma sonucu trombosit adezyonu ve agregasyonu kolaylaşmakta, trombositlerle endotel hücreleri arasındaki anormal etkileşim sonucunda ET-1salınımı uyarılmaktadır. Sonuçta ET-1 ve TXA₂, pulmoner damar yatağında vazokonstriksiyon oluşturup, düz kas ve fibroblast çoğalmasını uyararak damar

lumeninde daralmaya ve pulmoner vasküler direnç artışına yol açmaktadır (23, 37, 41), (Şekil 3).



Şekil 3. PAH'da Endotel İşlev Bozukluğu

2.1.4.2. Trombositler ve Tromboz

Normalde trombositler akciğerlerde inaktif halde dolaşmakta ve pulmoner mikrosirkülasyonla etkileşime girmeme eğilimindedirler. Endotel hasarı geliştiğinde, trombüse yatkın bir yüzey oluşmakta ve prokoagülan, vazoaktif, mitojenik medyatörler salınmaktadır. Bu mediyatörler arasında tromboksan A₂, serotonin (5-HT), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), platelet aktive edici faktör (PAF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve dönüştürücü

büyüme faktörü- β (TGF- β) sayılabilir ve bunlar endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri, nötrofil ve fibroblastlarla etkileşmektedir. Sonuçta intravasküler trombüs, damar çapında daralma ve PVR artışı gerçekleşir, trombositler yeniden yapılanmaya katkıda bulunurlar.

Serotonin trombositlerde depolanır, mitojenik ve zayıf pulmoner vazokonstriktör etkisi vardır. PAH'lı hastaların trombositlerinde de 5-HT düzeyi düşük saptanırken serum düzeyinin yüksek, ayrıca düz kas hücresi duvarında 5-HT taşıyıcı proteini ekspresyonunun artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca hipoksik pulmoner hipertansiyon gelişiminde serotoninin seçici geri alım engelleyicileri (SSRI) etkinliği göstermiştir (47, 48, 49).

2.1.4.3. Anjiyogenez

Anjiogenez PAH patogenezinde rol aldığı düşünülen bir diğer mekanizmadır. Vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) damar endoteli üzerine mitojen etkisi mevcuttur. Normal fizyolojik şartlar altında endotel hücreleri VEGF salgılamazlar. VEGF ve reseptörlerinin salınımı akut ve kronik hipokside insan akciğer dokusunda artış göstermektedir (50). PAH'da VEGF artmıştır (51).

2.1.4.4. Proteoliz

Ekstrasellüler matriksin PAH patogenezinde rolü olabileceği DKH ve pulmoner damar hastalığı durumunda pulmoner arterlerde elastin miktarının azaldığının izlenmesi ile düşünülmüştür. Hipoksi ve monocrotaline ile oluşturulmuş hayvan modellerinde hasar oluşumundan kısa süre sonra damara

özel serin elastaz aktivitesi aracılığı ile ekstra sellüler matriksde proteoliz gözlenmiş olup elastaz inhibitörlerinin de bu süreci engellediği kanıtlanmıştır (52-54). Hasara karşı artmış olan matriks yapımı damar duvarında elastisite azalmasına neden olur. “Tenascin C”, “Bone morphogenetic protein reseptör 2” (BMPR 2) mutasyonu olan ailesel PAH hastalarının akciğer dokularında da yüksek saptanmıştır (55). Kollajenaz IV gen transkripsiyonu da hipoksi ile artar ve bu da yeniden yapılanmaya katkıda bulunur (56).

2.1.4.5. Genetik

Genetik faktörler PAH gelişiminin yanı sıra PAH fenotipinin belirlenmesinde de rol oynamaktadır. İdiyopatik ve ailesel PAH hastalarında endotel hücrelerinin monoklonal olarak çoğalması bu hastaların pulmoner damar yatağının kalıtılan ya da yeni oluşan mutasyonlar nedeni ile diğer hastalardan farklı olduğunu düşündürmektedir. Bu mutasyonlar çoğalma, matür ve embriyonik dokuda apoptoz ve hücre farklılaşmasında görevli genleri kodlamaktadır (17). Çocuklardaki idiyopatik PAH tablosunun erişkinlerdeki idiyopatik PAH tablosundan farklı genetik mekanizmalar sonucu ortaya çıktığını düşündüren çalışmalar mevcuttur (57).

Dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) ailesi reseptörlerinde mutasyonlar saptanmıştır. TGF- β reseptör ailesi BMPR2, “activine receptor-like kinase -1” (ALK-1), endoglin reseptörden oluşmaktadır. 13 ekzon kodlayan BMPR2 mutasyonu familial olguların yaklaşık %70’inde, idiyopatik olgularınsa yaklaşık %15’inde saptanmaktadır.

2.1.5. Etiyoloji

Çocukluk döneminde PAH oluşumu erişkinlerle benzerlik gösterse de idiyopatik PAH ve soldan sağa şanlı DKH'ya bağlı PAH olguları neredeyse olguların %90'ını oluşturur. Her iki grupta da dişi cinsiyet daha sıktır. Genetik yatkınlık bazı hastalarda PAH oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (58).

2.1.5.1. Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu

Doğumla gerçekleşmesi gereken pulmoner vazodilatasyonun oluşmaması, pulmoner kan akımının artmaması ve soldan sağa doğru dönmesi gereken patent duktus arteriozus (PDA) ve patent foramen ovale (PFO) düzeyindeki şantların sağdan sola akmaya devam etmesi persistan pulmoner hipertansiyon (PPH) olarak tanımlanır.

2.1.5.2. İdiyopatik Pulmoner Hipertansiyon (IPAH) ve Ailevi Pulmoner Hipertansiyon (FPAH)

İdiyopatik PH, diğer nedenlerin dışlandığı, pulmoner kapiller uç basıncının normal, pulmoner vasküler rezistansın yüksek olmasıyla karakterize ilerleyici bir hastalıktır. IPAH insidansı erişkinlere oranla çocuklarda düşüktür, kliniği de erişkinlerden farklılık gösterir. Tedavi görmeyen çocuk hastalarda sağkalım bir yıldan kısadır (59).

2.1.5.3. Doğumsal Kalp Hastalıklarında PAH

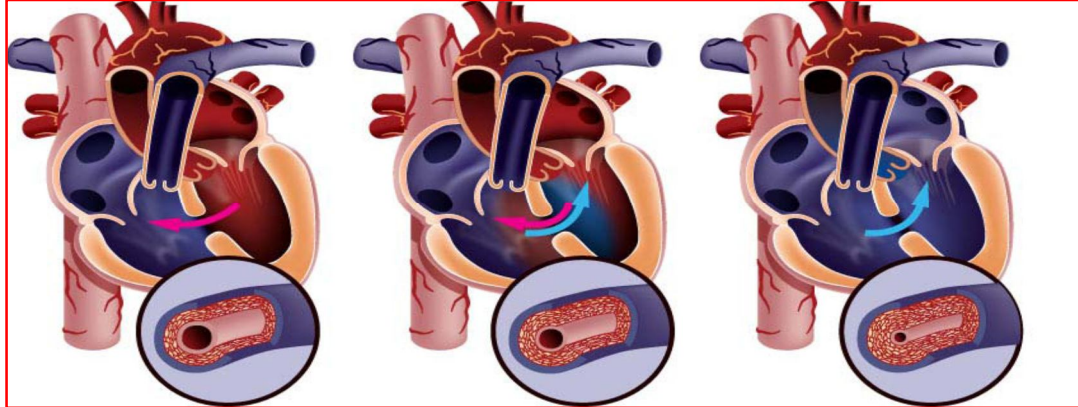
Pek çok DKH pulmoner hipertansiyon gelişimi ile sonuçlanabilir, fakat çocuklarda prevelans ve insidans ile ilgili net bilgi yoktur. Erişkinlerde ise soldan

sağa şanlı DKH'a bağı PAH prevelansı 1,6-12,5 / milyon olarak bildirilmiştir (13, 14). DKH ile ilişkili PAH genelde ventriküler septal defekt (VSD) ve PDA gibi geniş soldan sağa şanlı hastalarda görülür. Bu hastalarda pulmoner kan akımı ve pulmoner arter basıncı artar. Defekt düzeltilmezse yüksek akım ve basınç pulmoner damar yatağına zarar verir. Endotel disfonksiyonu ve damar düz kas hücre göçü gerçekleşir, pulmoner arterioller daralır. Zamanla geri dönüşsüz PAH ve Eisenmenger Sendromu gelişir. Eisenmenger Sendromu 1897 yılında tanımlanmıştır. Akım soldan sağa doğrudur, sonra her iki dolaşımın basınçları eşitlenir ve akım çift yönlü hale gelir. PVR ve PAB, sistemik vasküler direnç ve sistemik arteriyel basınç düzeyine ulaşınca şantın yönü ters döner, defektin düzeltilmesi artık kontrendikedir (Şekil 4).

Soldan sağa şant

Çift yönlü şant

Sağdan sola şant



Şekil 4.Eisenmenger Patofizyolojisi

Tablo 3.PAH'a Yol Açan Doğumsal Kalp Hastalıkları

Soldan sağa geçişli DKH

Ventriküler septal defekt (VSD)

Atriyal septal defekt (ASD)

Atriyovenriküler septal defekt (AVSD)

Patent duktus arteriyozus (PDA)

Aortiko pulmoner pencere

Siyanotik DKH

Büyük damarların transpozisyonu - VSD

Trunkus arteriyozus

Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi (TAPVD)

Çift çıkımlı üniventriküler kalp

Pulmoner venöz hipertansiyona neden olan DKH

Mitral kapak darlığı

Kor triatriatum

Obstrüksiyonlu TAPVDA

Aort darlığı

Aort koarktasyonu

Kardiyomiyopatiler

Ameliyatla oluşturulan sol sağ şantlar

2.1.5.3.1. Sol-Sağ Şanlı DKH'ye Bağlı PAH

Soldan sağa şanlı DKH'da PAH gelişimi defektin yeri ve boyutuyla ilgilidir. Basit defektler pre-trikuspit ve post-trikuspit olarak ayrılabilirler. Pre-trikuspit lezyonlar (ASD), post-trikuspit (VSD ve PDA) lezyonlara göre daha az ve geç PAH'a neden olurlar. Bu hastalıklara bağlı olarak değişik yaşlarda geri dönüşümsüz PAH gelişebilir. VSD ya da PDA iki yaşından önce geri dönüşümsüz PAH'a yol açmaz. Ancak Down Sendromlu çocuklarda, ASD ve VSD'ye kronik

akciğer hastalığının eşlik ettiği durumlarda PAH gelişme riski artar (60). PAH gelişme riski defektin çapı ile de doğru orantılıdır. Ayrıca defekt büyüdükçe hastalık daha erken görülür. Örneğin küçük VSD'lerde %3 oranında PAH gelişirken defekt büyüdükçe oran %50'ye kadar çıkmaktadır (61). Nadiren, soldan sağa geçişe yol açan defekt çok küçük olmasına karşın ciddi PAH bulguları görülebilir. Bu hastaların idiyopatik PAH oldukları düşünülmektedir (62).

2.1.5.3.2. Siyanotik DKH'ye Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

Büyük damarların transpozisyonu (BDT), trunkus arteriyozus (TA), tek ventrikül gibi siyanotik doğumsal kalp hastalıklarında da artmış pulmoner akıma bağlı PAH gelişebilir (Tablo 3). Bu hastalarda ayrıca endotel hasarını artıran hiperviskozite, bronkopulmoner kollaterallere bağlı hipoksemi, mikrotrombüs oluşumu gibi etkenler de mevcuttur. Erken cerrahi düzeltme yapılmazsa PAH gelişimi hızlı olur (60).

2.1.6. Klinik Bulgular

Klinik bulgular yaşa bağlı farklılık göstermektedir. Erken dönemde hastalar asemptomatik olabilirler. Ufak çocuklarda huzursuzluk, halsizlik, büyüme gelişme geriliği, düşük kardiyak output nedeni ile taşikardi, solunum sistemi bulguları izlenirken daha büyük çocuklarda egzersiz intoleransı görülebilir. Çocuklarda sağ kalp yetmezliği gelişmeden ani ölüm gelişebilir. Senkop çocuklarda daha sık izlenir. Pulmoner arter basıncı çok yükselmiş, geç tanı almış olan hastaların başvuru bulgusu olarak izlenmektedir; genelde egzersiz ilişkili olmakla beraber gece hastalar desatüre olduklarında da görülebilir. Erken evrede sağ kalp yetmezlik bulguları nadirdir. DKH ve geri dönüşümsüz PAH'ı olan

çocuk ve erişkinlerin genelde klinik durumu stabildir, hastalığın progresyonu yavaştır.

Fizik muayenede ikinci kalp sesi sert ve çifttir. Bu bulguya triküspit yetmezliği kaynaklı sistolik üfürüm, yumuşak sistolik pulmoner üfürüm, pulmoner yetersizliğinin diyastolik üfürümü eşlik edebilir. Sağ ventrikül hipertrofisi parasternal lifte sebep olabilir. Sağ kalp yetmezliği geliştiğinde ise hastada hepatomegali, asit, periferik ödem görülebilir (63). Eisenmenger Sendromu geliştirse egzersizle artan siyanoz, çomak parmak, hipervizkozite nedeni ile başağrısı, görme bozuklukları, pareteziler, serebrovasküler olay, hemoptizi, ritm bozuklukları saptanabilir.

Hastalığın progresyonunu ve tedaviye yanıtı değerlendirmede fonksiyonel sınıflandırma (New York Kalp Birliği (NYHA), DSÖ Fonksiyonel Sınıflandırma) yapılmalıdır. Fonksiyonel sınıflar sağkalım açısından güçlü bir göstergedir (64), (Tablo 4). Bu sınıflamanın kullanılamadığı çocuk yaş grubundaki hastalarda ise Ross Sınıflaması kullanılabilir (Tablo5). Ross sınıflaması çocukluk çağında kalp yetmezliğinin şiddetini saptamak için geliştirilmiş ve daha sonra tüm pediatrik yaş grupları için modifiye edilmiştir. Modifiye Ross Sınıflaması beslenme problemleri, gelişme geriliği ve egzersiz intoleransını değerlendirir (65).

Tablo 4.Pulmoner Hipertansiyonda Fonksiyonel Sınıflama (NYHA)(64)

Sınıf I	Hastanın normal fiziksel aktivitesinde kısıtlılık yok. Gündelik aktiviteleri solunum sıkıntısı, halsizlik, göğüs ağrısı veya presenkopa yol açmıyor
Sınıf II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlılık var. Dinlenme sırasında rahatsızlık yok, ancak normal fizik aktivite hastada solunum sıkıntısına, halsizliğe, göğüs ağrısına veya presenkopa yol açıyor.
Sınıf III	Fizik aktivitede belirgin kısıtlılık var. Dinlenme sırasında sorun yok, ancak hafif aktiviteler bile solunum sıkıntısına, halsizliğe, göğüs ağrısına veya presenkopa yol açıyor.
Sınıf IV	Dinlenme sırasında hiçbir aktivitede bulunamayan ve sağ kalp yetersizliği bulguları olabilen hastalar. Solunum sıkıntısı ve/veya halsizlik dinlenme sırasında var olabilir ve yakınmalar herhangi bir fizik aktivite ile artar.

Tablo 5.Pulmoner Hipertansiyonda Ross Sınıflandırması (65)

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

2.1.7. Tanı

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı düşünüldüğünde etyolojinin belirlenmesi, işlevsel ve hemodinamik bozukluğun değerlendirilmesini amaçlayan incelemeler yapılmalıdır. Buna yönelik “Avrupa Kardiyoloji Derneği” (European Society of Cardiology) tarafından bir tanı algoritması geliştirilmiştir (64), (Şekil 5).

2.1.7.1 Tanısal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri

2.1.7.1.1. Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyografi yeterince duyarlı bir yöntem olmasa da önemli prognostik bilgi verir. Erken evrede normaldir. EKG bulguları; hemodinamik bulgularla ve Ekokardiyografi (EKO) bulguları ile korele olmayabilir. PAH olguların % 87'sinde sağ kalp büyümesi, % 79'unda sağ aks deviasyonu görülür (66).

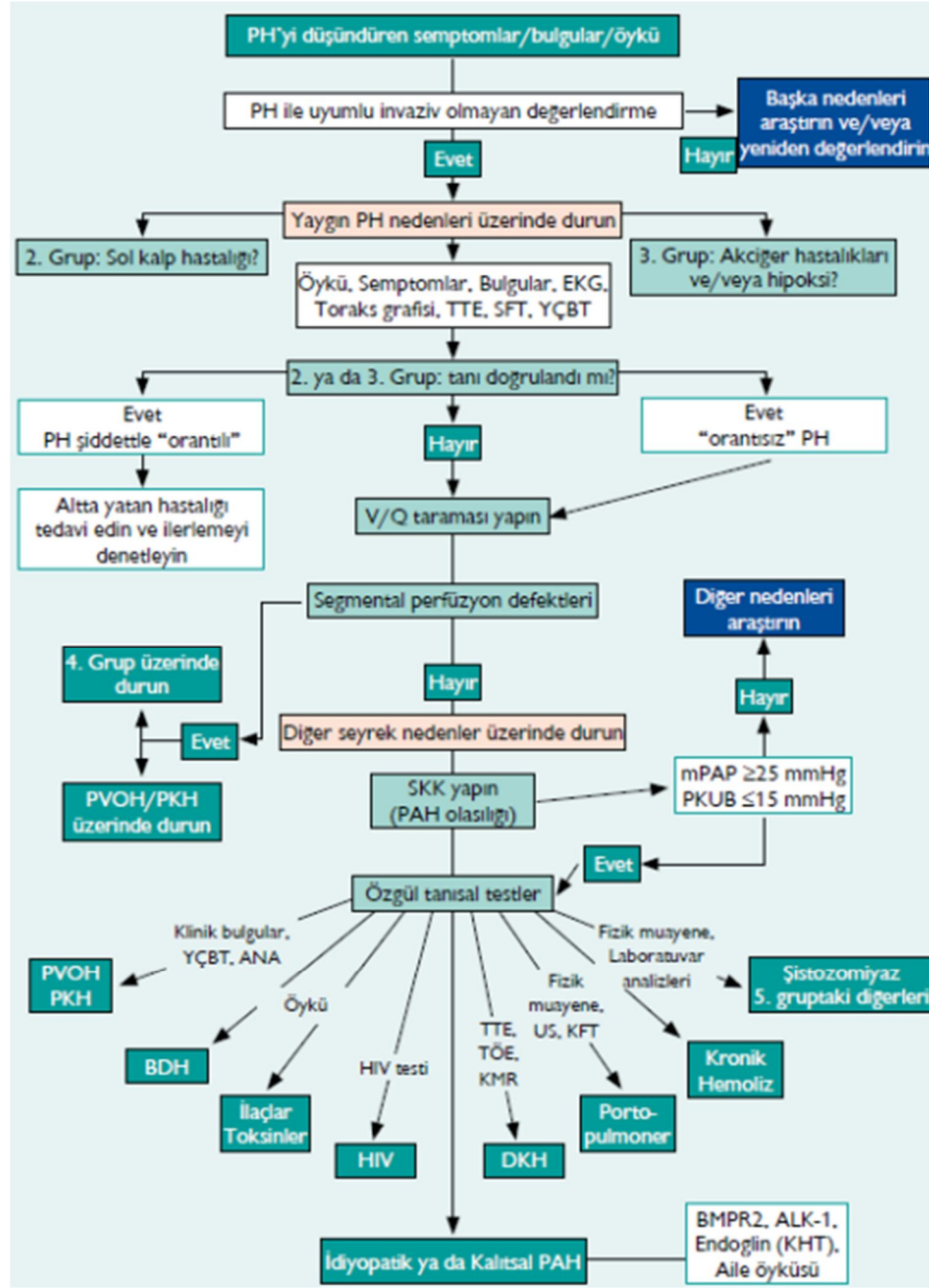
2.1.7.1.2. Telekardiyogram

Tanı duyarlılığı ve özgünlüğü düşük olmakla beraber altta yatan hastalığa ait bulguları yansıtması ve PAH tanısını desteklemesi açısından önemlidir. IPAHA hastalarının tanı anında %90'ının telekardiyogramı anormallik göstermektedir (66). Santral pulmoner arterde genişleme, buna karşılık periferik kan damarlarında giderek incelmeye – budanma, ileri olgularda sağ atriyum ve ventrikülde genişleme izlenebilir. Kardiyotorasik indeks sağ boşlukların genişlemesi nedeniyle genellikle artmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan erişkinlerde sağ pulmoner arter çapı >16 mm, sol pulmoner arter çapı > 18 mm olmasının PAH tanısı için sensitivitesi % 98 olarak bulunmuştur (67). Telekardiyogram tanıda değerli olmakla birlikte radyolojik bulgular ile pulmoner hipertansiyon derecesi arasında korelasyon yoktur.

2.1.7.1.3. Altı Dakika Yürüme Testi (6-DYT)

Altı dakika yürüme testi hastaların fonksiyonel durumlarını değerlendirmede, hastalığın şiddetini belirlemede, tedavinin etkisini göstermede kullanılmaktadır, yaşam süresini göstermede anlamlıdır (68). Yürünen mesafe, efor dispnesi, perkütan O₂ satürasyonu ölçülmektedir. Pulmoner vasküler direnç,

ortalama sağ atrium basıncı, NYHA işlevsel sınıf, kardiyak output ile korelasyon göstermektedir (69).



Şekil 5. PAH Tanı Algoritması

ALK - aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 geni, ANA - antinükleer antikor, BMP2 - kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2, BDH - bağ dokusu hastalığı, DKH - Doğumsal kalp hastalığı, EKG - elektrokardiyografi, HIV - insan bağışıklık eksikliği virüsü, KMR - kardiyak manyetik rezonans, mPAP - ortalama pulmoner arter basıncı, PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon, PH - pulmoner hipertansiyon, PKH - pulmoner kapiller hemanjiyomatoz, PKUB - pulmoner kapiller uc basıncı, PVOH - pulmoner venoz obstruktif hipertansiyon, SFT - solunum fonksiyon testleri, SKK - sağ kalp kateterizasyonu, TOE - transözofageal eko-kardiyografi, TTE - transtorasik eko-kardiyografi, US - ultrasonografi, V/Q - ventilasyon/perfüzyon taraması, YÇBT - yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

2.1.7.1.4. Ekokardiyografi (EKO)

Transtorasik EKO pulmoner arter basıncını (PAB) öngörmek ve sağ kalp hemodinamikleriyle bağıntılı birçok değişkeni belirlemek, etyolojiyi saptamak için yaygın kullanılan bir yöntemdir. PAH'da tedaviye yanıt ve takipte faydalı olmakla beraber kesin tanı koymakta yetersizdir. Kalp anatomisi, boyutları, duvar hareketleri ve ventrikül fonksiyonları, kapak morfolojileri, perikart sıvısı, kalp içi ve pulmoner şantlar hakkında bilgi verir. Transtorasik EKO'nun yetersiz kaldığı durumlarda transözefagial EKO'dan yararlanılabilir. Genelde normal ya da ufak sol ventrikül ve genişlemiş sağ atriyum ve sağ ventrikül, triküspit yetersizliği görülür. Sağ ventrikül yetmezliği bulguları kötü prognoza işaret eder.

Transtorasik EKO'da triküspit geri akışının tesbiti ve bu akışın Doppler ile en yüksek hız değerinin (TRV) ölçümü sistolik PAB tahmini değeri hakkında bilgi verir. Sistolik PAB: $4 (TRV)^2 + \text{sağ atriyum basıncı}$ formülü ile hesaplanır. Sistolik PAB 40 mmHg üzerinde olan hastalardan PAH açısından şüphe duyulmalıdır. Hesaplanan basınç bu değerin altında da olsa eğer klinik olarak PAH şüphesi mevcutsa hasta ileri tetkik edilmelidir (70). Doppler EKO PAH tanısı koymada %79-100 duyarlı iken %60-98 özgüldür (64). Ayrıca EKO ile hesaplanan PAB değerleri ve sağ kalp kateterizasyonu ölçümleri arasında korelasyon olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (71). Fakat EKO ölçümleri ciddi PAH hastalarının sistolik PAB'larını olduğundan düşük öngörürken, normal popülasyonunkini de fazla göstermektedir (72,73). EKO'da güvenilir olarak PAB değeri ölçülemeyen sağ kalp boşlukları genişlemiş, perikardiyal efüzyonu olan şüpheli hastalara da kalp kateterizasyonu yapılmalıdır.

2.1.7.1.5. Kalp Kateterizasyonu

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda sağ kalp kateterizasyonu tanıyı doğrulamak, etyolojiyi saptamak, hastalığın şiddetini belirlemek, tedaviyi yönlendirmek için yapılan altın standart tetkiktir. Prognoz hakkında yönlendiricidir. Sağ kalp kateterizasyonu ile kalp hızı, sağ atriyum basıncı, PAB, postkapiller uç basıncı, kalp debisi, sistemik kan basıncı, pulmoner ve sistemik vasküler direnç, arteriyel ve miks venöz oksijen satürasyonunu değerlendirilebilir.

Kalp kateterizasyonu ile PAH tanısının kriterleri şu şekildedir:

- Ortalama PAB>25 mmHg, egzersizle >30 mmHg
- Post-kapiller uç basıncı<15 mmHg
- Pulmoner vasküler direnç > 3 Wood ünite
- Artmış sağ atriyum basıncı
- Azalmış kardiyak atım hacmi

2.1.7.1.6 Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyon testleri (SFT) akciğer hastalığı varlığını araştırmak için yapılmalıdır. IPAHA hastalarının yaklaşık %20'sinde restriktif defekt, %40-80'inde difüzyon kapasitesinde hafif derecede azalma tespit edilmiştir (74).

2.1.7.1.7 Biyobelirteçler

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı veya takibi için kan testleri rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, arter kan gazı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, bağ dokusu hastalıklarına yönelik antifosfolipit ve antinükleer antikorlar, İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) yönelik serolojik testler gibi bazı kan tetkikleri yapılmalıdır. Ayrıca son zamanlarda, PAH tanısı ve takibi, prognozu için gelecekte önem kazanabilecek çeşitli biyolojik belirteçler tanımlanmıştır. İdeal bir biyolojik belirteç hızlı, ucuz

ve kolay ölçülebilir, tekrarlanabilirliği yüksek olmalı ve hastalığın farklı sınıflarında uygulanabilmeli, eşlik eden hastalık, yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmemelidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olmalı, belirtecin düzeyindeki değişiklik hastanın klinik durumunda tahmin edilebilir bir değişikliği yansıtmalıdır (75). Beyin Natriüretik Peptit (BNP), Troponin T, von Willebrand faktörü (vWF), D-Dimer, ürik asit son zamanlarda üzerinde durulan bazı biyobelirteçlerdir.

Beyin natriüretik peptit kardiyak basınç artışı ve hacim yüklenmesi ile oluşan ventriküler gerilim nedeni ile prohormon şeklinde salınır. Salınan peptid bölünerek aktif ve inaktif N-terminal kısmı oluşturur (76). BNP IPAHA, bağ dokusu ile ilişkili PAHA, DKH'a bağlı PAHA, kronik obstrüktif ve interstisyel akciğer hastalığına bağlı PAHA, tromboembolik PAHA gibi birçok tipte yükselir (77-80). BNP düzeyleri hemodinamik parametrelerle, egzersiz kapasitesiyle ve NYHA fonksiyonel sınıf ile ilişkilidir ve prognostik önem taşır (75).

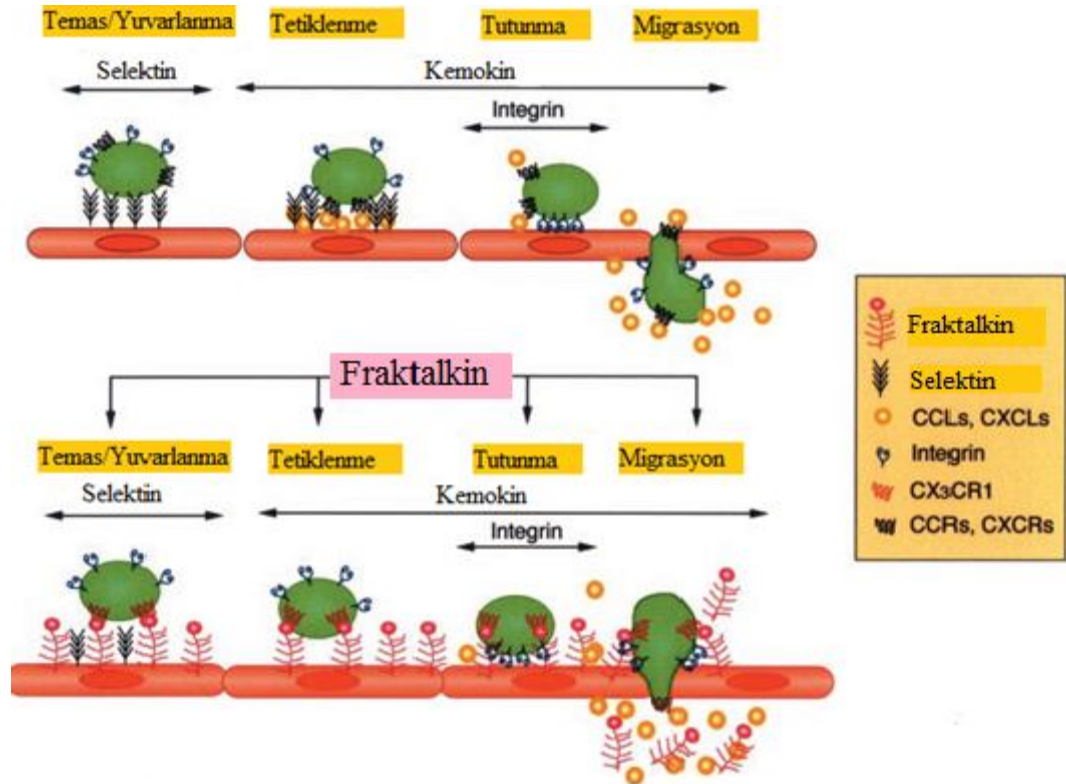
Kardiyak troponinler kalp kasının ince aktin filamanlarının düzenleyici proteinleridir. Kardiyak troponin I ve T düzeyleri miyokard hasarının spesifik belirteçleridir, ayrıca akut koroner sendrom ve akut pulmoner embolide prognostik olarak değerlidirler. Kardiyak troponin T değerinin PAHA hastalarında sağkalımla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (81). Serum troponin T düzeyi takibinden, PAHA tedavisinin planlanmasında faydalanmak mümkündür (82).

2.1.7.1.7.1 Fraktalkin (FKN)

İnflamatuar mekanizmaların PAHA oluşumunda ve progresyonunda önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. PAHA skleroderma, sistemik lupus eritematozus gibi sistemik inflammatuar hastalıkların bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilir. Ayrıca HIV enfeksiyonu gibi immünolojik bozukluklar da PAHA ile sonuçlanabilir (2). Kortikosteroidler ve immün supresifler gibi

antiinflamatuvar ilaçların bazı PAH hastalarının kliniğini iyileştirdiği görülmüştür (83). Sitokin ya da kemokinlerin üretim ve salınım bozuklukları vaskülit patogenezinde de önemli olabilir.

Lökositlerin damar dışı dokuya göçü kemokin ve kemotaktik faktörlerin salınımı, bunlara cevap olarak lökositlerin damar endotel hücreleri ile etkileşimi, damar duvarından lökosit transmigrasyonu gibi moleküler olaylar sonucunda gerçekleşir (84). Lökositlerin dolaşımdan inflamasyon bölgesine göçü dinamik bir süreçtir. İlk aşama lökositlerin endotel hücrelerine teması ve yuvarlanmasıdır. Bu aşamaya selektinler aracılık eder. Sonrasında lokal salınan kemokinler lökositler üzerindeki integrinleri aktive eder, integrinlerle endotele tutunma gerçekleşir ve devamında lökositler damar lümeninden ekstrasvasküler alana göç eder (Şekil 6).



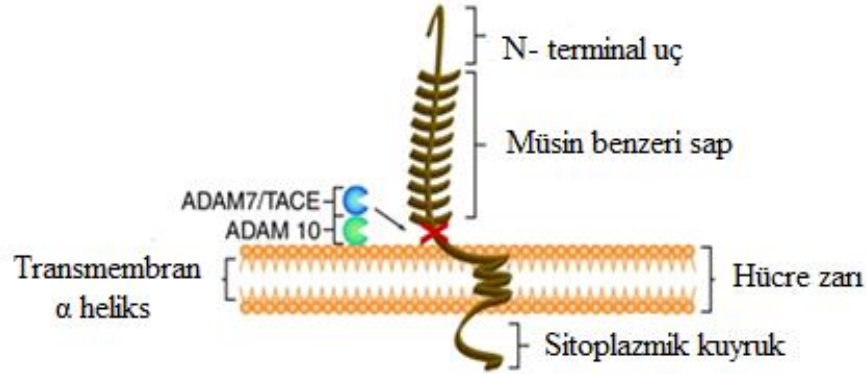
Şekil 6. Lökosit Migrasyonu ve Fraktalkin (5)

Kemokinler küçük protein ailesinden olan, hücre göçü ve hücreler arası iletişimde rol oynayan moleküllerdir. Ağırlıkları 8-12kD arasındadır. Kemokinler ikiye ayrılır:

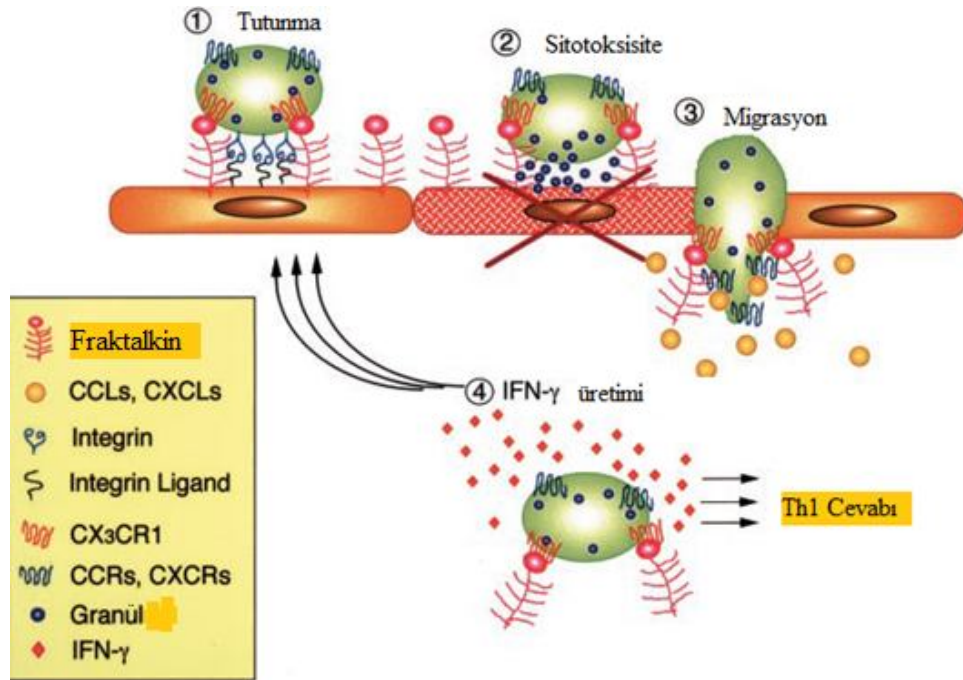
- İnflamatuar kemokinler: Fizyolojik strese lökosit cevabında görevlidir.
- Homeostatik kemokinler: Bazal lökosit dolaşımı ve sekonder lenfoid organ oluşumunda görevlidir (85).

İnflamatuar kemokinler enfeksiyon, immün hastalıklar gibi homeostazı değiştiren durumlarda salınır. Kemokin artışı lökosit aktivasyonuna ve doku hasarına neden olur (86). Kemokinler ilk iki pozisyonundaki sistein (C) rezidülerinin sayısı ve yerleşimine göre dörde ayrılır; CX3C, CX3C₂, CX3C₃ ve C (X herhangi bir aminoasit rezidüsünü göstermektedir). CX3C alt grubundaki tek kemokin FKN'dir (87). Üç yüz yetmiş üç aminoasitten oluşan küçük bir proteindir. Adezyon molekülüdür ve kemoatraktan özelliği vardır. FKN membrana bağlı ve çözülebilir iki formda bulunur (Şekil 6). FKN interleukin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF), interferon γ (IFN γ) tarafından aktive edilen, endotel yüzeyinde üretilen, müsin - kemokin hibrid transmembran bir proteindir. Doksan beş kD ağırlığındadır, N-terminal uç, müsin benzeri sap, transmembran α heliks ve görevi belirsiz olan kısa stoplazmik kuyruktan oluşur (Şekil 7). Müsin benzeri sap T hücre ve monositlerin tutunmasını kolaylaştırır (87). Çözülebilir FKN ise membran yüzeyinden transmembran FKN'nin TNF α converting enzim ve metalloproteinazlar aracılığı ile proteolizi ile salınır. N-terminal uç ve müsin benzeri saptan oluşur ve monositler, doğal öldürücü hücreler, T hücreler için kemotaktiktir (88). CX3CR1 ise FKN'nin monositler, T hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreler, mast hücreleri, mikroglialar tarafından üretilen transmembran reseptörüdür. FKN ve CX3CR1 etkileşimi integrin aviditesini artırır, adezyon

güçlenir. Sitolitik NK hücrelerinde reseptörünün bulunması ve bu hücreler için kemotaktik olmasının damar hasarına neden olduğunu düşünülmektedir. Ayrıca membrana bağlı form NK hücrelerinden IFN γ salınımını artırmaktadır (89), (Şekil 8).



Şekil 7.Fraktalkin Molekülünün Yapısı



Şekil 8.Fraktalkin Molekülünün Biyolojik Aktivitesi

1.CX3CR1 ve integrinlerin FKN ve integrin ligantları ile etkileşmesi sonucu tutunma gerçekleşir.2. Sitotoksik etkili NK ve T hücrelerinde CX3CR1 üretimi, bu hücreler aktive olduğunda sitolitik granüller salınır ve endotel hücresi ölür. 3.Membrana bağlı FKN CCLs, CXCLs gibi kemokinlerin etkisini artırır, CX3CR1 bulunan hücrelerin damar dışı dokuya göçü kolaylaşır.4. Göç etmiş olan hücrelerden IFN γ salınır, yardımcı T hücre cevabı uyarılır, ayrıca parakrin geribesleme gerçekleşir ve endotel hücrelerinde FKN üretimi artar.)

Sağlıklı olgularda FKN üretimi düşükken, inflamasyon varlığında membrana bağlı ve çözülebilen FKN miktarı artar(4). FKN seviyeleri glomerülonefrit, romatoid artrit, sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus gibi inflamatuvar hastalıklarda, HIV enfeksiyonunda, aterosklerozda, allograf rejeksiyonunda artmaktadır (4, 90). Romatoid artrit hastalarında vaskülit olması halinde daha yüksek olduğu ve bu hastalardaki artışın hastalığın aktivasyonu ve endotel hasarını gösteren hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) düzeyi ile korele olduğu gösterilmiştir (91). Erişkin PAH olgularında plazma FKN düzeylerinin ve reseptör ekspresyonunun sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu, PAH olgularının pulmoner arter endotel hücrelerinde FKN mRNA'sının ve protein ürününün varlığını gösteren çalışmalar mevcuttur (92). Ayrıca PAH oluşturulmuş hayvan modellerde pulmoner arter düz kas hücrelerinde artmış FKN değerleri görülmüş ve düz kas hücreleri üzerine FKN'in büyüme faktörü etkisinin olduğu ve damar yeniden yapılanmasına katkıda bulunduğu düşünülmüştür (93). CX3CR1 polimorfizmi sistemik skleroz ile gelişen PAH ile ilişkilendirilmiştir (94). FKN reaktif oksijen radikalleri aracılığı ile NO biyoyararlanımını azaltmakta ve endotel işlev bozukluğuna neden olmaktadır (3). FKN inflamatuvar hastalıklarda potansiyel bir tedavi hedefidir.

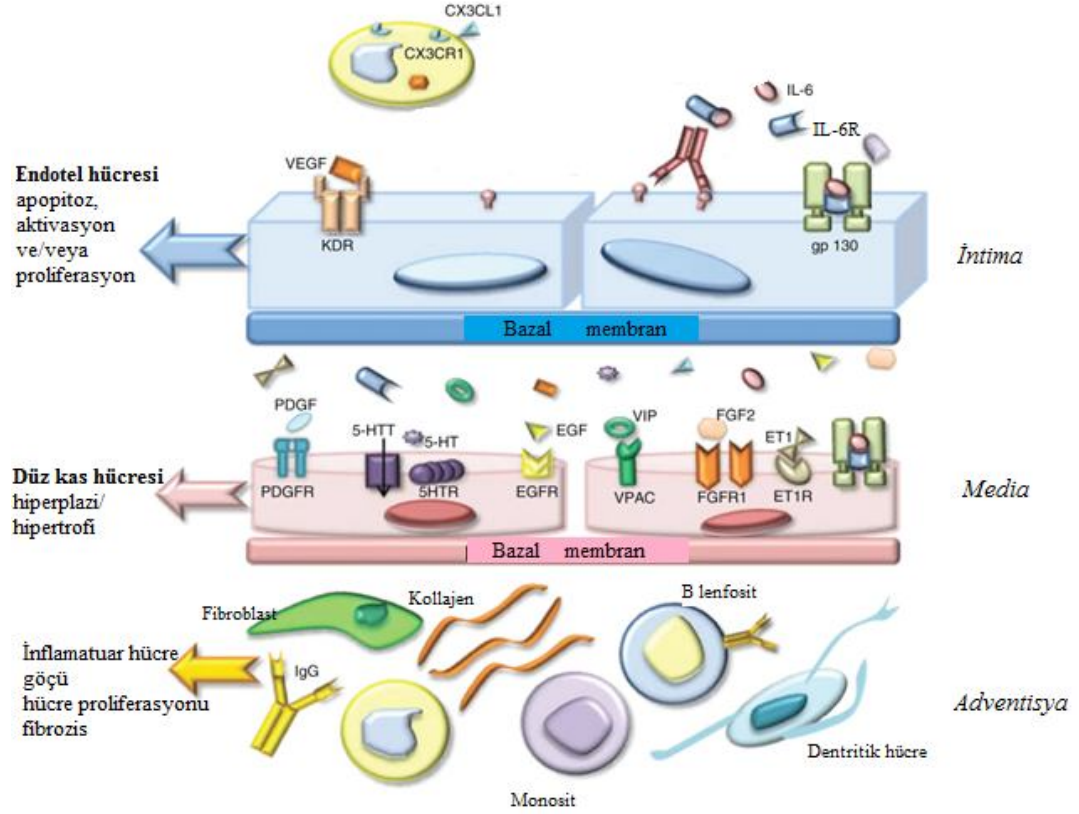
2.1.7.1.7.2 İnterlökin 6 (IL-6)

Sitokinler hücreler arasında sinyal ileten, peptid veya glikoprotein yapısında, molekül ağırlıkları 20-30 kDa arasında değişen, çözünebilir biyolojik mediyatörlerdir. IL-6 birçok sistemik, pulmoner vasküler hastalıkla ilişkilendirilmiş çok işlevli proinflamatuvar bir sitokindir (95). IL-6'nın matür formu yaklaşık 26 kD olup 184 aminoasitten oluşur, geni 7. kromozom

üzerindedir. IL-6 reseptörü ise 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten alt birimden oluşur. IL-6, T ve B lenfositleri, monositler / makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler, epitelial hücreler, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler, mikroglia, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal langerhans hücreleri, dendritik hücreler ve keratinositler gibi çok geniş bir hücre grubu tarafından üretilmektedir. T ve B hücre fonksiyonlarının ayarlanması, Ig sekresyonu, akut faz inflamasyon reaksiyonları ve hematopoez gibi birçok biyolojik etkisi vardır. IL-1 ve TNF α gibi IL-6 da inflamatuvar yanıtı düzenleyen sitokin kaskadının önemli bir molekülüdür. Bu sitokinlerle sinerjik çalışan bir endojen pirojendir. Sepsis ve özellikle gram(-) bakterilerin neden olduğu septik şokta düzeyi yükselir. HIV enfeksiyonunda da monositlerden IL-6 salındığı gösterilmiştir. Hepatik CRP üretiminin önemli bir uyarıcısı, majör kardiyovasküler risk belirteci olarak kabul edilmektedir, özellikle aterosklerozda biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (96). Yüksek IL-6 değerleri myokard infarktüsü için risk faktörü olarak görülmektedir (97).

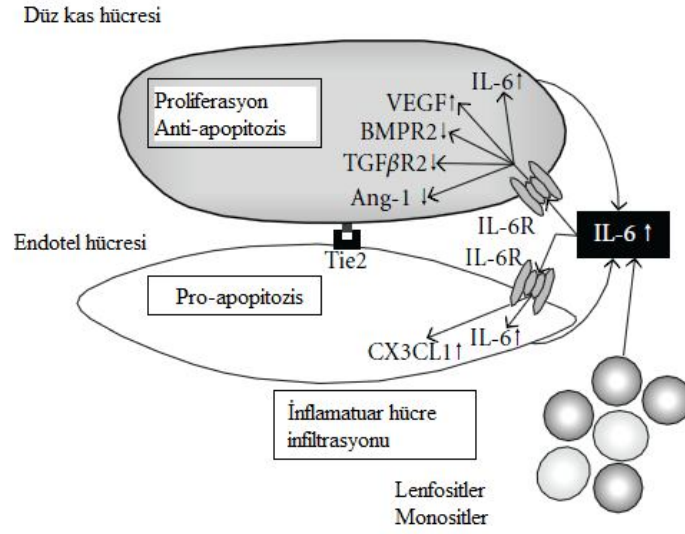
Pulmoner arteriyel hipertansiyon olgularında serum IL-6 düzeyinde artış bildirilmiştir (98). IL-6 inflamasyon, hücresel proliferasyon, BMP yolağı ile etkileşim, PGI₂ düzeyini azaltmak, serotonin, ET-1, VEGF düzeylerini artırmak yolu ile PAH patogenezinde rol alıyor olabilir (Şekil 9). Hayvan modellerinde IL-6'nın PAH oluşturduğu ve hipoksi ile oluşturulmuş PAH'ı ET-1 artışı ile beraber damarsal yeniden yapılanma ve inflamasyonla kötüleştirdiği izlenmiş, anti-IL-6 tedavisinin yeni bir terapötik seçenek olduğu düşünülmüştür (99,100). IL-6 infüzyonunun pulmoner yatakta tromboza neden olduğu, proliferatif, antiapoptotik mekanizmalarda tıkanıklık oluşturduğu görülmüştür (6, 101). IL-6 gen polimorfizmini PAH oluşumu ile ilişkilendiren ayrıca IL-6'nın BMPR2

ekspresyonu üzerinde etkin olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (102,103), (Şekil 10). Ne var ki endojen IL-6 düzeylerinin PAH patogenezindeki yeri netlik kazanmamıştır.



Şekil 9.PAH'da Ana İnflammatuar Medyatorlar

IL-6R: interlökin 6 reseptörü, PDGFR: PDGF reseptörü, 5-HTT: 5-HT- transporter, 5HTR: 5-HTreseptörü, EGFR: EGF reseptörü, VPAC: VIP reseptörü, ET1R: ET-1 reseptörü, KDR: VEGF reseptörü, IgG: Immünglobulin G

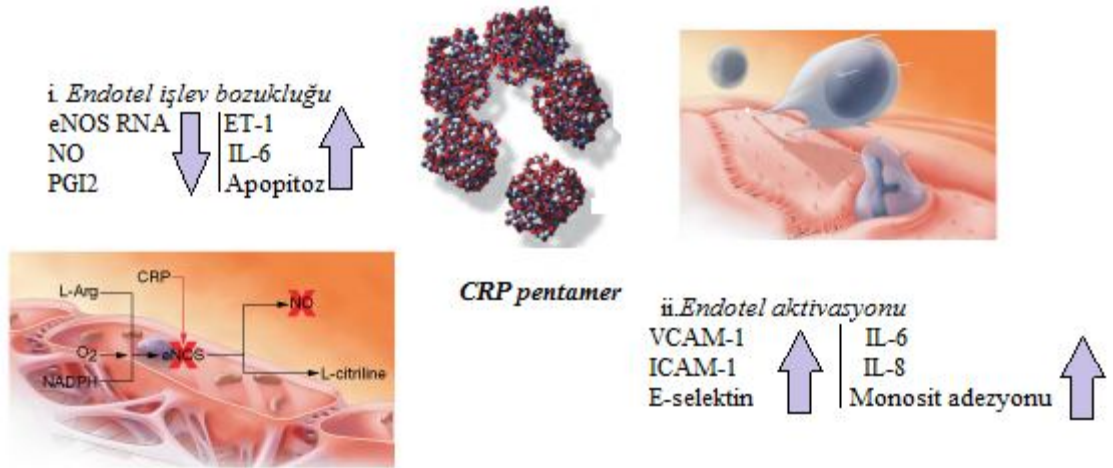


Şekil 10.IL-6 Molekülünün Biyolojik Aktivitesi

IL-6: Interlökin6, IL-6R: Interlökin 6 reseptörü, VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü, BMPR2: “Bone morphogenetic protein 2” reseptörü, TGFβ2 reseptörü: Transforme edici büyüme β2 faktörü reseptörü, CX3CL1: CX3C1 Ligant, Ang-1: Anjiopietin 1, TIE2: Anjiopietin reseptörü

2.1.7.1.7.3 C-Reaktif Protein(CRP)

C-Reaktif protein 5 subünitten oluşmuş 105 kD ağırlığında bir polipeptiddir. Akut faz proteinlerinin öncüsüdür. Pnömonokokların “capsüle” antijenine bağlandığı için CRP adını almıştır Akut inflamasyon uyarısından 6 saat sonra salgılanmaya başlar ve tepe düzeyine 50 saat sonra ulaşır. Karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde düzeyi IL-6 ve TNF-α seviyeleri ile koreledir. Önceleri sadece karaciğerden kaynaklandığı düşünülürken, daha sonra adipositler, aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücreleri ve aort endotel hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir (104). Yüksek IL-6 düzeyi ve CRP düzeyi sağlıklı yaşlı popülasyonda ani ölüm ile ilişkili bulunmuştur (105).



Şekil 11.CRP'nin Damar Endoteline Etkisi

Kardiovasküler hastalıklar içinde bir risk belirtici olarak kabul edilmektedir(106).Ateroskleroz oluşumu sırasında monositleri, makrofajları, endotel hücrelerini ve sistemik dolaşımdaki vasküler düz kas hücrelerini etkinleştiren CRP, ICAM -1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak monositlerin endotel hücrelerine tutunmasını kolaylaştırmakta, nitrik oksit sentaz enziminin yapımını azaltırken endotelin-1 ve doku faktörü yapımını arttırmakta, düşük molekül ağırlıklı lipoproteinlere bağlanmakta ve kompleman sisteminin etkinleşmesine, endotel işlev bozukluğuna yol açmaktadır(107-110), (Şekil11). PAH olgularında kontrol grubuna göre CRP seviyeleri yüksek bulunmuş, CRP değerlerinin NYHA fonksiyonel sınıfı, sağ atriyum basıncı, 6-DYT, tedaviye yanıt, sağkalımla ilişkili olduğu izlenmiştir; CRP artışı sağ kalımı kısaltmakta, kalp yetmezliğini artırmakta, tedaviye yanıtı kötüleştirmektedir (111). Atorvastatin tedavisi, hayvan modellerindeki CRP aracılı PAH gelişimini önlemektedir; bu durum göstermektedir ki CRP, PAH için yeni bir terapötik hedefdir (112).

2.1.8. Tedavi

Doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda öncelik cerrahi düzeltme yapılması ve PAB'in normale döndürülmesidir. Fakat hastalık ilerlemiş ve geri dönüşümsüz aşamaya geldiyse cerrahi mümkün olmaz. Cerrahi zamanlaması yaşa, lezyona, vazoreaktiviteye, akciğer biyopsi bulgularına bağlıdır (113,114). Cerrahinin yanı sıra konvansiyonel tedaviler (hipoksemiye düzeltmek için oksijen desteği, hacim yükünü azaltmak için diüretik tedavi, sağ ventrikül inotropisini artırmak için digoksin) ve pulmoner damar yatağını örten endotelden kaynaklanan faktörleri (NO, cGMP, PGI₂ ve ET-1) veya bu faktörlerin ortaya çıkmasını sağlayan ileti yollarını hedefleyen özgül tedaviler mevcuttur. İlaç tedavisinin amacı pulmoner vasküler yatakta dilatasyon sağlamak, yeniden yapılanmayı engellemektir. Fakat yapısal değişiklikleri geriye döndürmek genellikle mümkün değildir. Antikoagülan tedavi çocuklarda rutin olarak kullanılmamaktadır, ancak erişkinlerde antikoagülan tedavi küçük damarlarda trombozu engellemekte, sağkalımı uzatmaktadır. Hastalar aşırı fiziksel aktiviteden kaçınmakla beraber olabildiğince aktif olmaya teşvik edilmelidir. Aşı takvimine uyulmalı, respiratuar sınırsız virüs profilaksisi uygulanmalıdır.

2.1.8.1. Nitrik Oksit

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının inhale NO tedavisine yanıtı farklıdır. İstenen cevap PAB'da azalma ve sistemik arteriyel saturasyonda düzelmedir. İn hale NO düz kas hücrelerinde guanilat siklazı stimüle ederek cGMP üretimini artırır, bu sarkoplazmik retikulumu kalsiyum alımını sağlar ve düz kasların gevşemesine neden olur, hızla yıkılır. Yan etki olarak methemoglobinemi

izlenebilir. Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonunda inhale NO'nun preduktal O₂ satürasyonunu yan etki izlenmeksizin iyileştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (115).

2.1.8.2. Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri

Sildenafil gibi spesifik fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin PAH tedavisinde rolü mevcuttur. Sildenafil cGMP yıkımını önler ve nitrik oksit - cGMP yolağını etkinleştirir, antiproliferatif etkisi mevcuttur (116). NO ile birlikte etkinlik göstererek PAB ve PVR'nin daha fazla düşmesini sağlar (117). Sildenafil tedavisinin çocuklarda iyi tolere edildiği, egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıf ve hemodinamide iyileşmeye neden olduğuna dair yayınlar mevcuttur (118).

2.1.8.3. Prostanoidler

Prostasiklin (PGI₂) etkin bir pulmoner ve sistemik vazodilatördür. Epoprostenol 3-6 dakika yarı ömürlü bir PGI₂ analogudur. Etkisini siklik adenosin monofosfat (cAMP) yolu ile gösterir. Epoprostenol semptomları, yaşam kalitesini, egzersiz kapasitesini ve hemodinamiği iyileştirir (119). İloprost inhalasyon yolu ile uygulanan bir PGI₂ türevidir. Yarılanma ömrü kısadır. Belirtileri ve yaşam kalitesini düzeltmede etkindir (120).

2.1.8.4. Endotelin-1 reseptörleri

Endotelin reseptör antagonistleri PAH tedavisinde etkindir. Bosentan, endotelin A ve B reseptörlerini etkilerken, ambrisentan sadece endotelin A reseptörlerini bloke eder. Bosentan tedavisi ile efor kapasitesi ve fonksiyonel

sınıfta belirgin düzelme ve klinik kötüleşme riskinde anlamlı azalma saptanmıştır (35). Uzun dönem izlemde bosentan kullanılması idiyopatik PAH hastalarında hayatta kalımı artırmaktadır.

2.1.8.5. Kombinasyon Tedavisi

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde farklı ilaçların birlikte kullanımı hem farklı patolojik süreçlerin hedeflenmesiyle tedavinin etkinliğini artırmakta, hem de yan etkilerin daha az sıklıkta oluşmasını sağlamaktadır. Genel olarak, kombinasyon tedavisi uygulanan olgularda egzersiz kapasitesinin arttığı, pulmoner hemodinaminin iyileştiği ve hastalık şiddetinin azaldığı sonucuna varılmıştır, ancak olası ilaç etkileşimleri açısından daha dikkatli olunmalıdır (121).

2.1.9. Prognoz

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda prognoz etyolojiden belirgin bir şekilde etkilenmektedir. DKH nedeni ile PAH gelişmiş olan hastaların prognozu daha iyidir. Hiperkinetik pulmoner hipertansiyon hastalarında cerrahi olarak defektin erken dönemde onarılması ile PAH yok olabilir. IPAHA prognozu ise çocuklarda kötüdür. Sağkalım ortalama 10 ay olarak saptanmıştır, fakat yeni tedavi seçenekleri ile bu durum kısmen düzelmiştir (122). Eisenmenger Sendromu gelişmiş hastalar ve IPAHA hastaları karşılaştırıldığında sağkalım Eisenmenger Sendromlularda belirgin olarak yüksektir (123).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (G.Ü.T.F.) Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Karar no: 100/07.03.2012) olup aynı zamanda Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından SBE 01/2011-71 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışmaya katılan hastalar ve ailelerinden aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARI

Bu çalışmaya Ocak 2012 ve Mart 2012 tarihleri arasında G.Ü.T.F. Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'na başvuran, daha önce bölümümüzde PAH tanısı almış ve tanısall amaçlı kateter anjiyografisi yapılmış olan 37 olgu, soldan sağa şanti olup PAH gelişmemiş 21 olgu ile üfürüm duyulması nedeniyle danışılan ve kalp patolojisi saptanmayan 22 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 80 olgu alındı. Çalışmaya alınan PAH'ı olan 37 olgu kendi içinde siyanotik (n=15) ve asiyanotik (n=22) olarak iki alt gruba ayrıldı ve çeşitli parametreler açısından ayrı ayrı irdelendi

Olguların yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), tanıları, tanı tarihleri, başvuru sırasındaki semptomları, fonksiyonel sınıfları, izlem süreleri, aldıkları tedaviler ve tedavi süreleri, siyanoz varlığı kaydedildi. Fonksiyonel sınıf Ross sınıflaması ve adölesanlarda NYHA sınıflaması kullanılarak belirlendi. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapılan olguların, telekardiyogramları, elektrokardiyogramları ve ekokardiyografileri çekildi. Rutin laboratuvar yöntemleri ile Alanin transaminaz, aspartat transaminaz, üre, kreatinin değerleri, eritrosit

sedimentasyon hızı (ESH) belirlendi, tam kan sayımları yapıldı. PAH olgularının “radioimmunoassay” yönteminden yararlanılarak serum BNP, troponin-T değerleri, tüm olguları “ immunoassay” yöntemi ile serum CRP değerleri saptandı. DKH ve PAH nedeni ile izlenen olguların kateter anjiyografi ölçümleri, PAH olgularının solunum fonksiyon testi değerleri retrospektif olarak incelendi. PAH olgularına ve sağlıklı kontrol grubuna altı dakika yürüme testi yapıldı.

Kronik veya aktif inflamatuvar hastalık, immün yetmezlik, malign hastalık, immün süpressif ilaç kullanımı, sistemik hipertansiyon öyküsü olan olgular çalışmaya alınmadı.

Olgulardan rutin çocuk kardiyojisi poliklinik kontrolleri sırasında alınan kandan ayrılan 5 cc kan numunesi 3500 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri -80 °C’de saklanmak üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi. Elde edilen veriler bu çalışma için önceden hazırlanmış olan izlem formlarına kaydedildi.

3.2. KULLANILAN YÖNTEMLER

Elektrokardiyogramlar Cardioline Digital marka cihaz ile standart 13 derivasyon olarak çekildi. Ekokardiyografi incelemesi 3, 5 ve 7 mHz’lik probları olan cihaz (Vivid 3 Expert ve Vivid 7 Pro EKO, General Electric Medical Systems, Connecticut, MA, A.B.D.) kullanılarak yapıldı. Ölçümlerde subkostal, parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal dört boşluk, beş boşluk ve suprasternal pozisyonlarda görüntüler alınarak M-mod, 2-D, renkli ve Doppler ekokardiyografi ile gerçekleştirildi ve hemodinamik işlevler değerlendirildi. Ana pulmoner arter ile sağ ve sol pulmoner arter proksimalinin en iyi görüntülendiği standart parasternal kısa eksen pencerelerinde çalışıldı. Trikuspit annüler düzlem sistolik

hareketi (TAPSE), apikal dört boşluk pencerede triküspit lateral anülüsün M-mod ekokardiyografik görüntülenmesi ile ölçüldü. Triküspit anülüs lateralinin sağ ventrikül sistolü sırasında diyastolik pozisyonundan apekse doğru kat ettiği en fazla mesafe TAPSE değeri olarak kaydedildi.

Kateter anjiyografi işleminde, lidokain ile lokal anestezi, midazolam ile premedikasyon yapılarak femoral ven ve arterlere perkutan teknikle girilip, uygun çap ve uzunlukta kateterler kullanılarak kalp boşlukları ve damarlardan basınç kayıtları ve kanlar alındı. Pulmoner ve sistemik akım; O₂ tüketimi esas alınarak ve Fick prensibi kurallarına göre hesaplandı. Bazal hemodinamik ölçümler yapılarak sağ atriyum basıncı, sistolik, diastolik ve ortalama pulmoner arter basınçları, pulmoner kama (wedge) basıncı, pulmoner akım, sistemik akım, akımlar oranı, pulmoner rezistans, sistemik rezistans ve rezistanslar oranı hesaplandı

Serum İnterlökin-6 (IL-6) düzeyleri “DIAsource IL-6-EASIA Kit” kullanılarak “immunoassay” yöntemiyle ve serum Fraktalkin düzeyi ise “Human Fractalkine Elisa Kit RayBiotech Inc. USA” kiti kullanılarak ELISA (“Enzyme-linked Immunosorbent Assay”) yöntemiyle Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarında çalışıldı. IL-6 sonuçları pg/mL, FKN düzeyleri ise ng/mL olarak verildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 11.5 (“Statistical Package for Social Sciences”, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistiksel veriler, dağılımı normale uyan sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ve dağılımı normale uymayan

sürekli değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler olgu sayısı ve yüzde (%) biçiminde gösterildi. İki bağımsız gruba ait ortalama değerler arasındaki farkın önemliliği, Student t testi ile ve ikiden fazla sayıdaki bağımsız gruba ait ortalama değerler arasındaki farkın önemliliği, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile belirlendi. Tek yönlü varyans analizi sonucunun önemli bulunması halinde, post hoc Tuckey testiyle farka neden olan durum saptandı. İki bağımsız gruba ait ortanca değerler arasındaki farkın önemliliği, Mann Whitney U testi ve ikiden fazla sayıdaki bağımsız gruba ait ortanca değerler arasındaki farkın önemliliği, Kruskal-Wallis testi ile belirlendi. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın "rho" katsayısı ve önemlilik düzeyi saptanarak incelendi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ocak 2012 –Mart 2012 tarihleri arasında G.Ü.T.F. Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'na başvuran, tanısal amaçlı kateter anjiyografi ile PAH tanısı daha önce bölümümüzce doğrulanmış olan 37, soldan sağa şantı olup PAB'ı normal olan 21 DKH ve 22 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 80 olgu alındı.

4.1. KONTROL VE HASTA GRUPLARI'NIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışma kapsamına alınan 37 PAH olgusunun 17'si kız (%45,9), 20'si erkek (%54,1) olup ortalama yaş, $11,3 \pm 7,1$ yıl (aralık: 1-25) olarak hesaplandı. Doğumsal kalp hastalığı olup PAB normal olan 21 olgunun 18'i (%85,7) kız ve 3'ü (%14,5) erkek olup ortalama yaşları $4,7 \pm 3,9$ yıl idi. Sağlıklı gruptaki hastaların 9'u (%40,9) kız, 13'ü (%59,1) erkek olup ortalama yaşları $10,6 \pm 4,1$ yıl olarak bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların Demografik Verileri

	Kontrol (n=22)	DKH (n=21)	PAH (n=37)	P
Yaş (yıl)	10,6±4,1	4,7±3,9	11,3±7,1	0,001
Cinsiyet				
Erkek	13 (%59,1)	3 (%14,3)	20 (%54,1)	0,004
Kız	9 (%40,9)	18 (%85,7)	17 (%45,9)	
Boy (m)	1,45±0,24	1,00±0,30	1,30±0,34	0,001
Vücut ağırlığı (kg)	41,9±17,8	17,2±10,5	32,6±18,4	0,001
Vücut kitle indeksi (kg / m²)	18,32±3,57	16,16±2,79	17,34±3,75	0,130

4.2. HASTA GRUPLARININ TANISAL DAĞILIMI

Hasta gruplarının tanısal dağılımına bakıldığında PAH grubunda en fazla VSD, DKH grubunda ise ASD görüldü (Tablo7).

Tablo 7.DKH ve PAH Olgularının Tanıları

	DKH (n=21)	PAH (n=37)
VSD	6	10
AVKD	1	6
BDT+ASD/VSD	0	5
A-P	0	2
TA	0	2
VSD+PA +MKP	0	1
ÇÇSV+ASD+VSD+mitral atrezi	0	1
ÇÇSV+VSD+AS+PS	0	1
ÇÇSV+BDT+MKP	0	1
ASD+Sağ PA	0	1
ASD	11	1
VSD+ASD+PDA	1	0
ASD+PDA	1	0
PDA	1	0
İdiopatik	0	5
Pulmoner Tromboembolik Hipertansiyon	0	1

VSD: Ventriküler septal defekt,**BDT:**Büyük arter transpozisyonu, **TA:** Trunkus arteriozus,

AVKD: Atrioventriküler kanal defekti, **A-P:** Aorto-pulmoner pencere, **ÇÇRV:** Çift çıkımlı sağ ventrikül, **ASD:** Atrial septal defekt, **PDA:** Patent duktus arteriozus, **PA:** Pulmoner atrezi, **MKP:** Mitral kapak patolojisi

4.3 .PULMONER HİPERTANSİYON OLGULARININ BAŞVURU SIRASINDAKİ KLİNİK BELİRTİLERİ

İncelenen PAH olgularının başvuru sırasındaki semptomları Tablo 8’de belirtilmiştir. Morarma ve çabuk yorulma, PAH tanısı konulan çocuklarda başvuru sırasında en sık görülen klinik belirtilerdi.

Tablo 8 PAH Olgularının Başvuru Sırasındaki Klinik Belirtileri

Semptom	Sıklık (Yüzde)
Morarma	11 (%29,7)
Morarma, çabuk yorulma	8 (%21,6)
Çabuk yorulma	7 (%18,9)
Üfürüm	4 (%10,8)
Kilo alamama	4 (%10,8)
Morarma, kilo alamama	2 (%5,4)
Senkop	1 (%2,8)
Toplam (Yüzde)	37 (%100)

4.4. PAH OLGULARININ EKG VE TELEKARDİYOĞRAFI SONUÇLARI

İncelenen PAH hastalarının 33/37'sinde (%89) EKG'de sağ aks ve sağ ventrikül hipertrofisi saptanırken 4/37'sinde (%11) sol aks belirlendi. Bu olguların üçünde AVKD, birinde büyük damar transpozisyonu vardı. İncelenen PAH hastalarının 35/37'sinde (%94) kardiyotorasik oran $> 0,5$ iken 2/37 olguda (%6) kardiyotorasik oran $\leq 0,5$ idi.

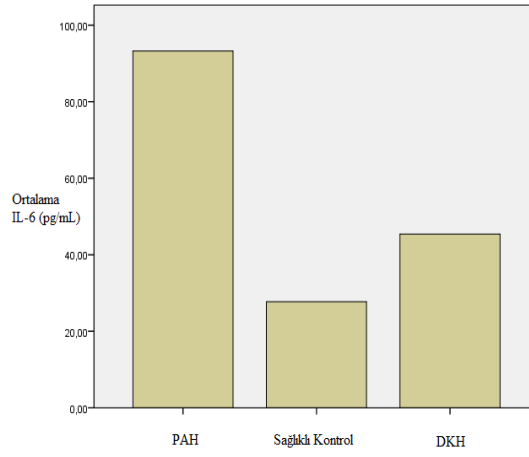
4.5.TÜM GRUPLARIN BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ

Grupların biyobelirteç düzeyleri Tablo 9' da gösterilmiştir. PAH olgularının BNP ortalama değerleri $1233,8 \pm 692,1$ ng/mL bulunmuş olup laboratuvar üst sınırlarının (normal aralık: 0 - 84 pg/ml) üzerindedir. PAH olgularının ortalama troponin değerleri ise $0,006 \pm 0,005$ ng/mL olup normal sınırlar içindedir (normal aralık: 0 - 0,014 ng/ml).

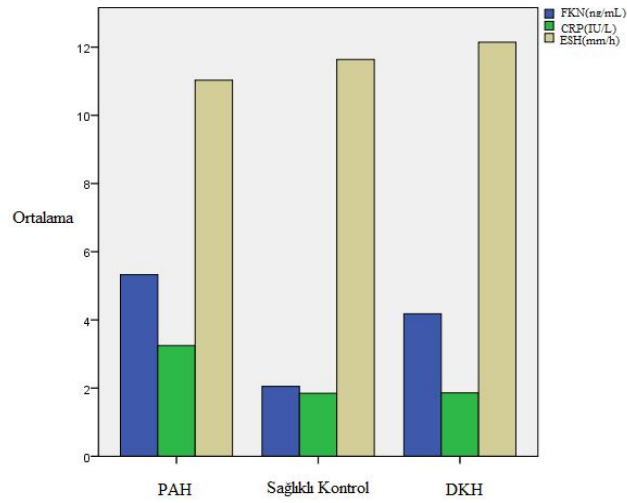
Tablo 9. DKH, PAH Olgularının ve Kontrol Grubunun Biyobelirteç Değerleri

Ortalama±SD	Pulmoner hipertansiyon (n=37)	Doğumsal kalp hastalığı (n=21)	Kontrol (n=22)
ESH (mm/saat)	11,0±1,8	12,1±2,0	11,6±4,4
IL-6 (pg/mL)	93,3±32,2	45,4±15,4	27,7±20,1
CRP (IU/L)	3,2±0,6	1,9±0,2	1,8±0,2
FKN (ng/mL)	5,3±2,1	4,2±1,3	2,1±0,5

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, **IL-6:** İnterlökin 6, **CRP:** C-reaktif protein, **FKN:** Fraktalkin



Şekil 12. Olguların ortalama IL-6 Değerleri



Şekil 13. Olguların Ortalama FKN, CRP, ESH Değerleri

Sağlıklı kontrol grubu ile PAH grubu karşılaştırıldığında, PAH'lı grupta IL-6 ve CRP düzeyi sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$),(Tablo 10), (Şekil12, 13).

Tablo 10. PAH Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunu Biyobelirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması

Ortalama±SD	Pulmoner hipertansiyon (n=37)	Sağlıklı kontrol (n=22)	p
ESH (mm/saat)	11,0±1,8	11,6±4,4	0,766
IL-6 (pg/mL)	93,3±32,2	27,7±20,1	0,026
CRP (IU/L)	3,2±0,6	1,8±0,2	0,049
FKN (ng/mL)	5,3±2,1	2,1±0,5	0,260

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, **IL-6:** İnterlökin 6, **CRP:** C-reaktif protein, **FKN:** Fraktalkin

PAH grubu ile DKH olan grup karşılaştırıldığında biyobelirteç düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$),(Tablo 11).

Tablo 11. PAH Grubu ve DKH Grubunun Biyobelirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması

Ortalama±SD	Pulmoner hipertansiyon (n=37)	Doğumsal kalp hastalığı (n=21)	p
ESH (mm/saat)	11,0±1,8	12,1±2,0	0,694
IL-6 (pg/mL)	93,3±32,2	45,4±15,4	0,286
CRP (IU/L)	3,2±0,6	1,9±0,2	0,074
FKN (ng/mL)	5,3±2,1	4,2±1,3	0,722

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, **IL-6:** İnterlökin 6, **CRP:** C-reaktif protein, **FKN:** Fraktalkin

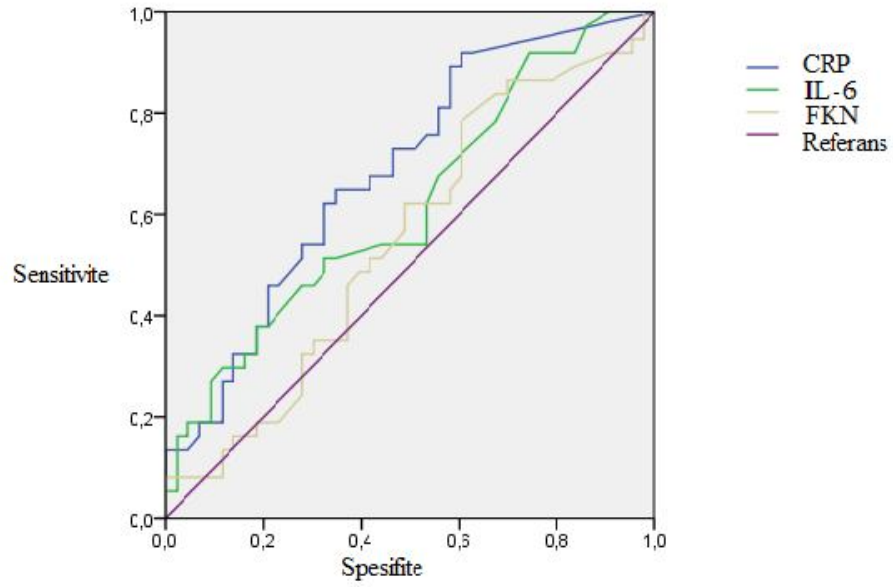
DKH olan grup sağlıklı kontrol grubuyla biyobelirteç düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 12).

Tablo 12. DKH Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Biyobelirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması

Ortalama $\pm$ SD	Doğumsal kalp hastalığı (n=21)	Sağlıklı kontrol (n=22)	p
ESH (mm/saat)	12,1 $\pm$ 2,0	11,6 $\pm$ 4,4	0,819
IL-6 (pg/mL)	45,4 $\pm$ 15,4	27,7 $\pm$ 20,1	0,266
CRP (IU/L)	1,9 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,2	0,969
FKN (ng/mL)	4,2 $\pm$ 1,3	2,1 $\pm$ 0,5	0,134

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, **IL-6:** İnterlökin 6, **CRP:** C-reaktif protein, **FKN:** Fraktalkin

Pulmoner arteriyel hipertansiyon varlığını öngörmede biyobelirteçler için çizilen ROC eğrisinde FKN için eğri altında kalan alan: 0,552 $\pm$ 0,065 (%95 güvenlik aralığı:0,425-0,679, $p=0,423$), IL-6 için eğri altında kalan alan:0,618 $\pm$ 0,063 (%95 güvenlik aralığı:0,495-0,742, $p=0,069$) ve CRP için eğri altında kalan alan: 0,685 $\pm$ 0,059 (%95 güvenlik aralığı: 0,569-0,801, $p=0,004$) olarak bulundu (Şekil 14).



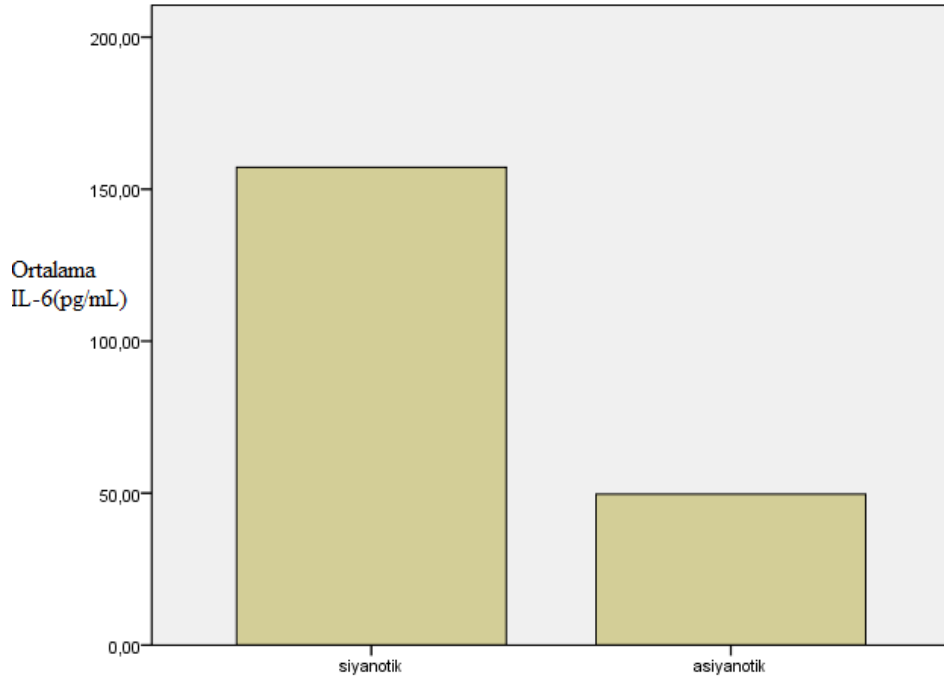
Şekil 14. FKN, IL-6 ve CRP Değerleri İçin ROC Eğrisi

Tablo 13’te siyanotik ve asiyanotik PAH olgularının biyobelirteç düzeyleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında CRP, Troponin, BNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, ancak siyanotik PAH grubunda IL-6 düzeyi yüksek bulundu ($p>0,05$), (Tablo 13), (Şekil 15). Siyanotik PAH grubunda FKN düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$), (Tablo13), (Şekil 16).

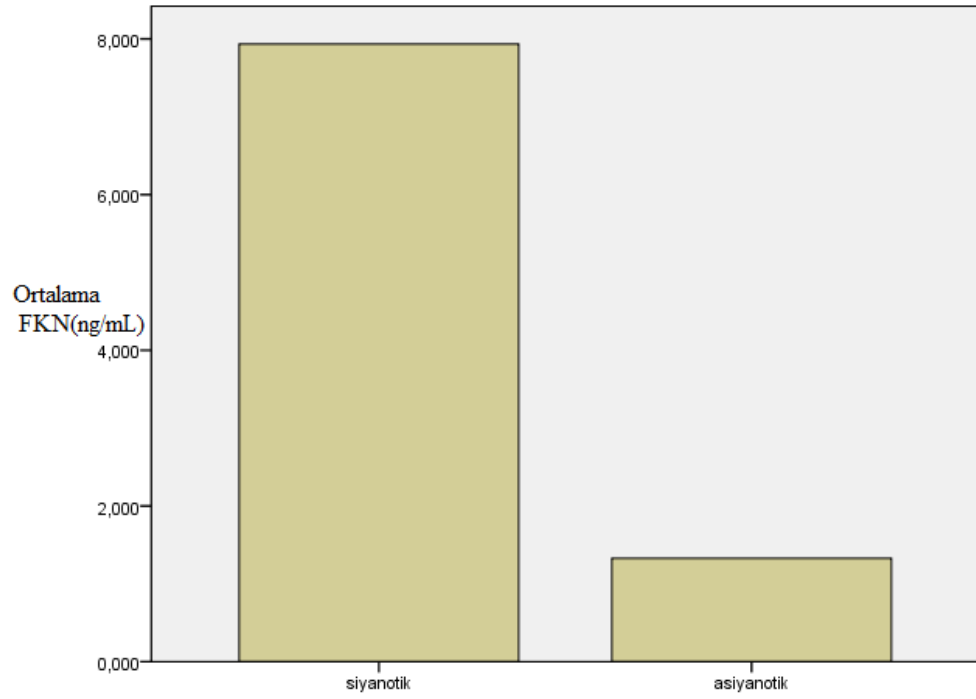
Tablo 13. Siyanotik ve Asiyanotik PAH Gruplarının Biyobelirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması

Ortalama±SD	Siyanotik PAH (n=15)	Asiyanotik PAH (n=22)	p
IL-6 (pg/mL)	289,9±157,2	69,5±49,7	0,080
CRP (IU/L)	3,3±2,5	4,0±3,2	0,252
BNP (pg/mL)	1187,8±702,0	1294,7±685,1	0,975
Troponin (ng/mL)	0,006±0,005	0,005±0,005	0,680
FKN (ng/mL)	17,8±8,4	1,9±1,3	0,004

IL-6:İnterlökin 6, **CRP:** C-reaktif protein, **BNP:**Beyin natiüretik peptid, **FKN:**Fraktalkin



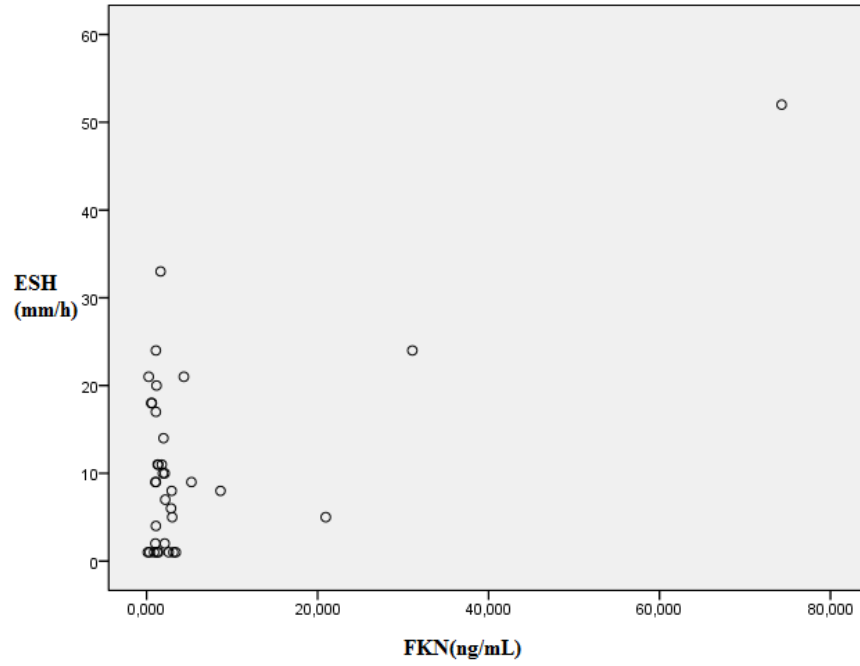
Şekil 15. Siyanotik ve Asiyanotik PAH Olgularının Ortalama IL-6 Değerleri



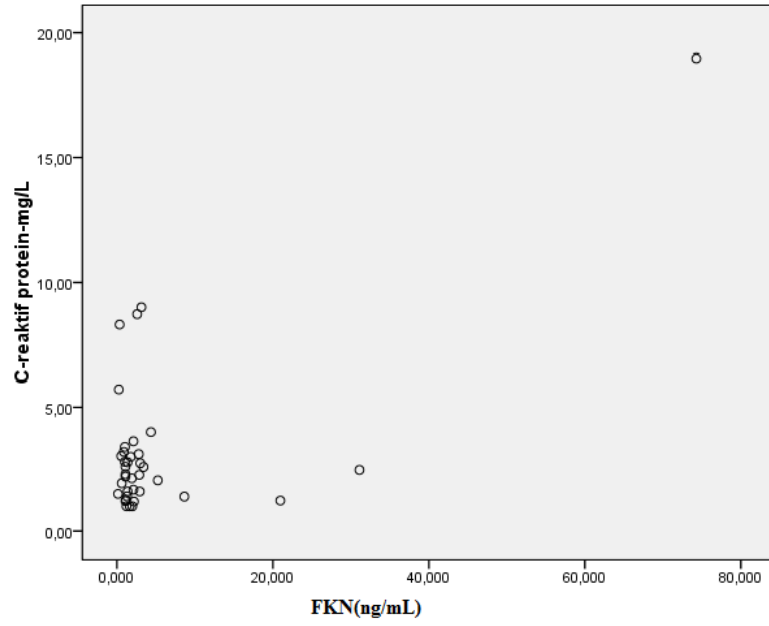
Şekil 16. Siyanotik ve Asiyanotik PAH Olgularının Ortalama FKN Değerleri

Tüm olguların FKN ve ESH değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon ($r=0,510$, $p=0,001$), FKN ve CRP değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon ($r=0,613$, $p=0,001$), CRP ve IL-6 değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon ($r=0,234$, $p=0,037$) bulunmuştur.

PAH olgularının FKN ile ESH değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon ($r=0,637$, $p=0,001$), (Şekil 17), FKN ile CRP arasında pozitif ve anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,684$, $p=0,001$), (Şekil 18).



Şekil 17. PAH Olgularının ESH ve FKN Değerlerinin Pozitif Korelasyonu($r=0,637$, $p=0,001$)



Şekil 18. PAH Olgularının CRP ve FKN Değerlerinin Pozitif Korelasyonu($r=0,684$, $p=0,001$)

4.6. PULMONER HİPERTANSİYON OLGULARININ FONKSİYONEL SINIFLANDIRMALARI, ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTLERİ VE BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ

PAH olgularının çoğunluğu fonksiyonel sınıf 2 ve 3 olarak değerlendirildi (Tablo 14).

Tablo 14.PAH Olgularının Fonksiyonel Sınıflandırmaları (n=37)

<i>Fonksiyonel sınıf</i>	Sıklık (Yüzde)
<i>Sınıf 1</i>	2 (%5,4)
<i>Sınıf 2</i>	18 (%48,6)
<i>Sınıf 3</i>	16 (%43,3)
<i>Sınıf 4</i>	1 (%2,7)
Toplam (Yüzde)	37 (%100)

Çalışmaya katılan PAH olgularının 26 / 37'sine (%70,2) ve sağlıklı kontrol grubunun tamamına 6-DYT yapıldı. PAH grubunu 6-DYT ortalaması 410 ± 125 m olarak bulundu. Sağlıklı kontrol grubunun 6-DYT ortalaması ise 514 ± 88 bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ($p=0,002$). Fonksiyonel sınıf ile 6-DYT arasında negatif ve anlamlı korelasyon ($r=-0,565$, $p=0,003$), fonksiyonel sınıf ile BNP arasında ise pozitif ve anlamlı korelasyon vardı (Tablo 15).

Fonksiyonel sınıf ile FKN, IL-6, CRP ve troponin arasında anlamlı korelasyon yoktu (Tablo 15).

Tablo 15. PAH Grubunun Biyobelirteç Düzeyleri ile Fonksiyonel Sınıfın Korelasyonu

	Fonksiyonel sınıf
IL-6 (pg/mL)	$r=0,261$, $p=0,118$
CRP (IU/L)	$r=0,007$, $p=0,967$
BNP (pg/mL)	$r=0,391$, $p=0,018$
Troponin (ng/mL)	$r=0,279$, $p=0,099$
FKN (ng/mL)	$r=-0,155$, $p=0,359$

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, **IL-6:** İnterlökin 6, **CRP:** C-reaktif protein, **BNP:** Beyin natiüretik peptid, **FKN:** Fraktalkin

6-DYT sonuçlarıyla IL-6, CRP, BNP, troponin ve FKN arasında hiçbir anlamlı korelasyon bulunamadı ($p>0.05$), (Tablo 16).

Tablo 16. PAH Grubunun Biyobelirteç Düzeyleri ile 6-DYT Sonuçlarının Korelasyonu

	6-DYT (m)
IL-6 (pg/mL)	r=-0,089, p=0,664
CRP (IU/L)	r=-0,070, p=0,735
BNP (pg/mL)	r=-0,359, p=0,072
Troponin (ng/mL)	r=-0,169, p=0,408
FKN (ng/mL)	r=-0,032, p=0,875

ESH:Eritrosit sedimentasyon hızı, **IL-6:**İnterlökin 6, **CRP:** C-reaktif protein, **BNP:**Beyin natiüretik peptid, **FKN:**Fraktalkin

4.7. GRUPLARIN EKO ÖLÇÜM DEĞERLERİ VE BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ

Olguların EKO ölçümlerinde, PAH grubunun ortalama TRV, aortik anulus çapı, pulmoner anulus çapı ve TRV'den hesaplanan PAB değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek, triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) ise anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$), (Tablo 17).

Tablo 17.Kontrol, DKH ve PAH Olgularının EKO Değerleri

EKO ÖLÇÜMLERİ Ortalama±SD	Kontrol (n=22)	DKH (n=21)	PAH (n=37)	P
Ejeksiyon Fraksiyonu(%)	77,7±5,6	77,9±8,0	76,0±10,2	0,656
Fraksiyonel Kısılma(%)	38,9±7,6	42,6±7,8	42,7±8,2	0,170
Triküspit regürjitasyon hızı	2,0±0,5	2,6±0,6	3,7±0,9	0,001
TAPSE	3,3±0,6	2,8±0,6	2,5±0,6	0,001
Aortik anulus çapı(cm)	2,0±0,4	1,5±0,4	2,1±0,8	0,004
Pulmonerarteranulus çapı(cm)	1,8±0,4	1,4±0,4	2,3±1,0	0,001
Sağ pulmoner arter çapı(cm)	0,8±0,3	0,7±0,3	1,0±0,5	0,179
Sol pulmoner arter çapı(cm)	1,0±0,3	0,8±0,3	1,0±0,4	0,108
TRV-PAB	22,1±5,2	31,4±13,1	57,7±24,3	0,001

TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, TRV-PAB: Triküspit regürjitasyon velosite hızından hesaplanan pulmoner arter basıncı

Çalışmaya katılan 80 olgunun ekokardiyografi parametreleri ile biyobelirteç düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde FKN ile EF ve TAPSE arasında negatif ve anlamlı korelasyon, FKN ile TRV ve TRV-PAB arasında pozitif ve anlamlı korelasyon, CRP ile EF ve FK arasında negatif ve anlamlı korelasyon, CRP ile TRV ve TRV-PAB arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulunmuştur. Ekokardiyografi değerleri ve IL-6 arasında ise anlamlı korelasyon bulunmamıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Tüm Olguların EKO Değerleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonu

	FKN	IL-6	CRP
Ejeksiyon Fraksiyonu(%)	r=-0.358 p=0.001	r=0.037 p=0.759	r=-0.488 p=0.001
Fraksiyonel Kısılma(%)	r=-0.184 p=0.109	r=0.099 p=0.390	r=-0.227 p=0.047
Triküspit regürjitasyon hızı	r=0.266 p=0.041	r=0.005 p=0.968	r=0.313 p=0.016
TRV-PAB	r=0.263 p=0.044	r=0.018 p=0.893	r=0.303 p=0.019
TAPSE	r=-0.232 p=0.047	r=-0.030 p=0.803	r=0.001 p=0.994

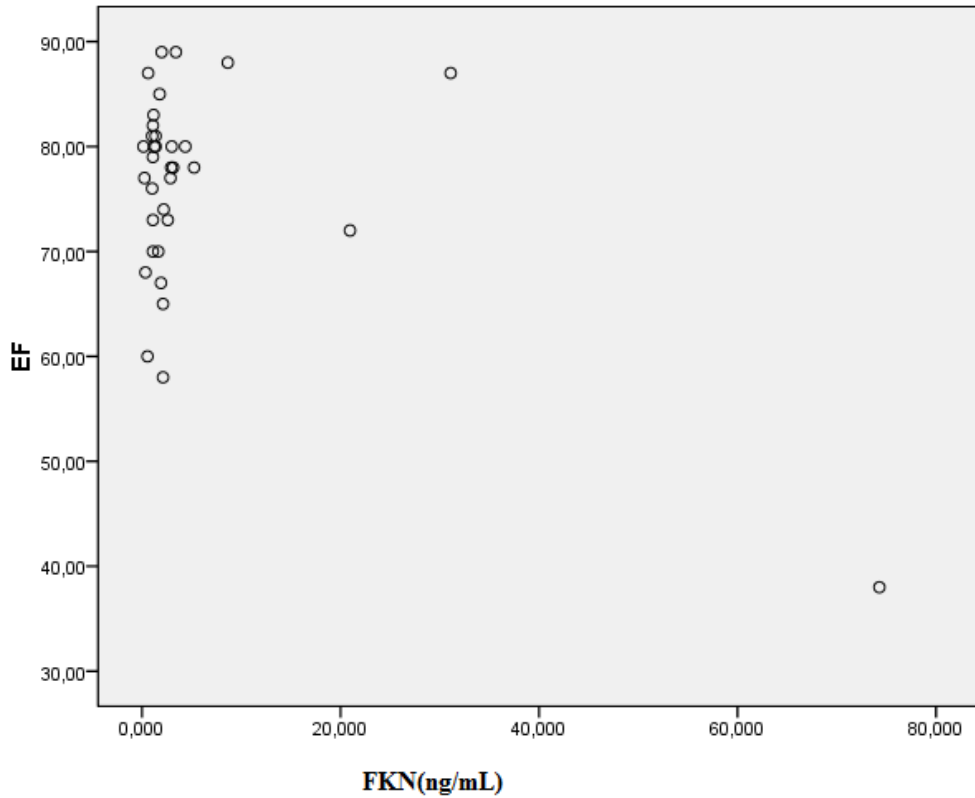
TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, TRV-PAB: Triküspit regürjitasyon velosite hızından hesaplanan pulmoner arter basıncı

PAH olgularının ile TRV, TRV-PAB, TAPSE değerleri ile FKN, IL-6, CRP arasında korelasyon olmadığı; EF ile CRP, FKN düzeyleri arasında negatif ve anlamlı korelasyon olduğu; FK ile CRP, FKN arasında negatif ve anlamlı korelasyon olduğu bulundu (Tablo 19), (Şekil 19-22). BNP ve troponin değerleri ile EKO değerleri arasında da anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

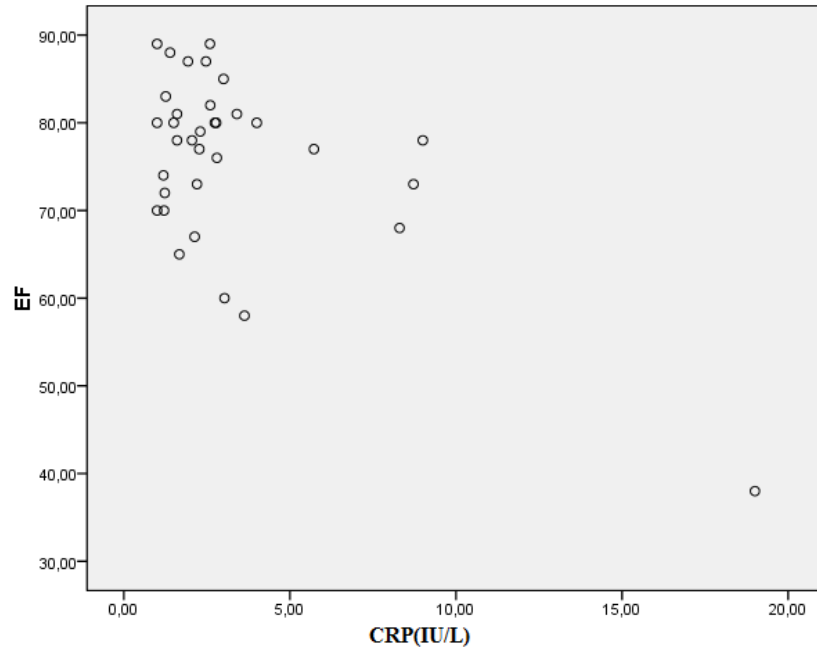
Tablo 19. PAH Olgularının EKO Değerleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonu

	FKN	IL-6	CRP
Ejeksiyon Fraksiyonu(%)	r=-0,522 p=0,002	r=0,082 p=0,645	r=-0,609 p=0,001
Fraksiyonel Kısalma(%)	r=-0,395 p=0,021	r=0,120 p=0,500	r=-0,452 p=0,007
Triküspit regürjitasyon hızı	r=0,188 p=0,304	r=-0,242 p=0,182	r=0,134 p=0,466
TRV-PAB	r=0,184 p=0,315	r=-0,184 p=0,314	r=0,150 p=0,413
TAPSE	r=-0,238 p=0,183	r=0,072 p=0,690	r=-0,042 p=0,818

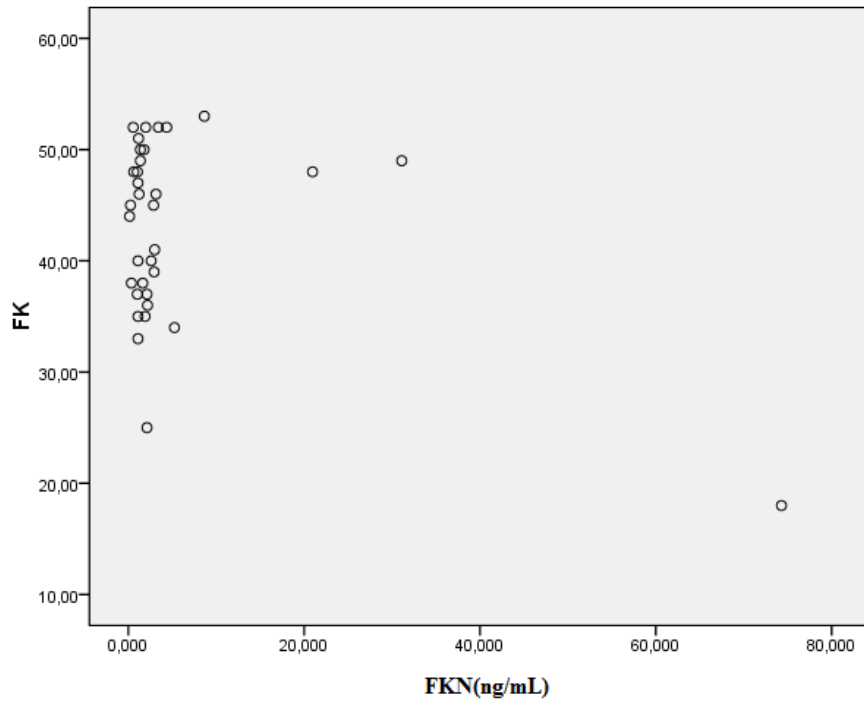
IL-6:İnterlökin 6, **CRP:** C-reaktif protein, **FKN:**Fraktalkin, **TAPSE:** Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, **TRV-PAB:** Triküspit regürjitasyon velosite hızından hesaplanan pulmoner arter basıncı



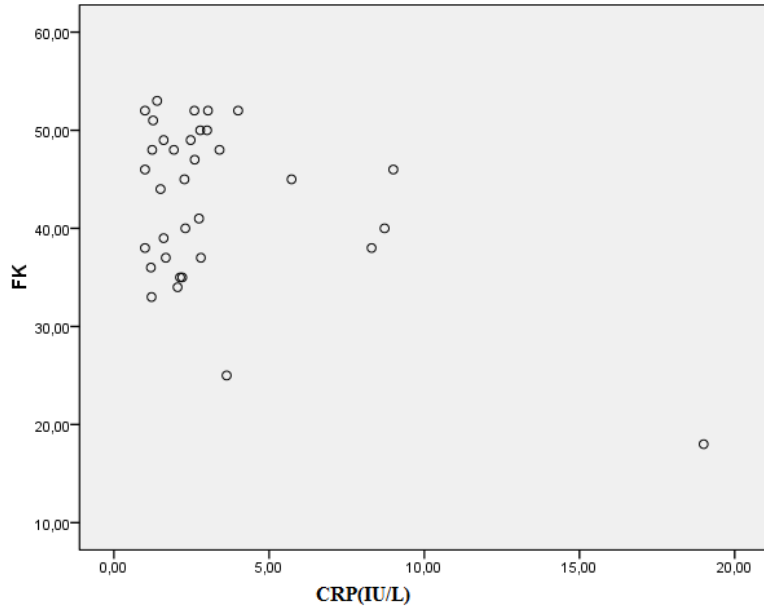
Şekil 19. PAH Olgularının EF ve FKN Değerlerinin Negatif Korelasyonu(r=-0,522 p=0,002)



Şekil 20. PAH Olgularının EF ve CRP Değerlerinin Negatif Korelasyonu ($r=-0,609$ $p=0,001$)



Şekil 21. PAH Olgularının FK ve FKN Değerlerinin Negatif Korelasyonu ($r=-0,395$ $p=0,021$)



Şekil 22. PAH Olgularının FK ve CRP Değerlerinin Negatif Korelasyonu ($r=-0,452$ $p=0,007$)

Doğumsal kalp hastalığı olgularında TRV ile IL-6 arasında negatif ve anlamlı korelasyon, FKN ile arasında pozitif ve anlamlı korelasyon; TRV-PAB ile FKN arasında pozitif ve anlamlı korelasyon, TAPSE ile CRP arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$), (Tablo 20). Diğer EKO ölçümleri ve biyobelirteç düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 20).

Tablo 20. DKH Olgularının EKO Değerleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonu

	FKN	IL-6	CRP
Ejeksiyon Fraksiyonu(%)	$r=0,259$ $p=0,257$	$r=-0,042$ $p=0,857$	$r=-0,283$ $p=0,214$
Fraksiyonel Kısılma(%)	$r=0,216$ $p=0,347$	$r=-0,179$ $p=0,437$	$r=-0,083$ $p=0,722$
Triküspit regürjitasyon hızı	$r=0,761$ $p=0,006$	$r=-0,609$ $p=0,047$	$r=0,383$ $p=0,245$
TRV-PAB	$r=0,734$ $p=0,010$	$r=-0,601$ $p=0,050$	$r=0,390$ $p=0,236$
TAPSE	$r=-0,326$ $p=0,173$	$r=-0,256$ $p=0,289$	$r=0,460$ $p=0,048$

IL-6:İnterlökin 6, **CRP:** C-reaktif protein, **FKN:**Fraktalkin, **TAPSE:** Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, **TRV-PAB:** Triküspit regürjitasyon hızından hesaplanan pulmoner arter basıncı

4.8. HASTA GRUPLARININ KATETER ANJİYOGRAFI BULGULARI VE BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ

Sistolik pulmoner arter basıncı, DPAB, OPAB, Rp, Rp / Rs, RV basınçlarının değerlerinin PAH grubunda DKH grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$), (Tablo 21).

Tablo 21.DKH ve PAH Olgularının Kateter Anjiografi Bulguları

Ortalama $\pm$ SD	DKH (n=21)	PAH (n=37)	P
Sistolik PAB	31,0 $\pm$ 7,4	94,4 $\pm$ 29,1	0,001
Diastolik PAB	15,6 $\pm$ 14,8	47,4 $\pm$ 22,8	0,003
Ortalama PAB	16,7 $\pm$ 5,2	68,6 $\pm$ 22,7	0,001
Sağ atrium basıncı	8,8 $\pm$ 8,2	6,1 $\pm$ 2,7	0,591
Sistolik RV basıncı	40,2 $\pm$ 11,5	103,8 $\pm$ 25,3	0,001
Diastolik RV basıncı	3,0 $\pm$ 1,8	5,5 $\pm$ 3,8	0,031
Sol atrium basıncı	6,0 $\pm$ 2,9	6,7 $\pm$ 1,6	0,643
Sistolik LV basıncı	103,5 $\pm$ 23,3	115,6 $\pm$ 9,8	0,595
Diastolik LV basıncı	14,0 $\pm$ 2,8	4,8 $\pm$ 3,2	0,018
Pulmoner kama basıncı	7,0 $\pm$ 4,2	13,9 $\pm$ 4,3	0,064
Pulmoner akım (Qp)	10,6 $\pm$ 6,2	4,3 $\pm$ 3,2	0,005
Sistemik akım (Qs)	4,8 $\pm$ 1,5	3,7 $\pm$ 1,2	0,078
Qp/Qs	2,1 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,8	0,032
Pulmoner direnç (Rp)	1,6 $\pm$ 0,9	20,0 $\pm$ 16,5	0,001
Sistemik direnç (Rs)	14,7 $\pm$ 5,5	23,1 $\pm$ 10,8	0,087
Rp/Rs	0,1 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,6	0,001

PAH olgularında OPAB, DPAP, SPAB, pulmoner akım, pulmoner / sistemik akım oranı, pulmoner direnç, pulmoner / sistemik direnç oranı ve biyobelirteç düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 22).

Sistemik akım ile CRP ve FKN arasında hiçbir anlamlı korelasyon bulunamamakla beraber sistemik akım ile IL-6 arasında negatif ve anlamlı korelasyon vardı (Tablo 22),(Şekil 23).

Sistemik direnç ile CRP ve FKN arasında hiçbir anlamlı korelasyon bulunamadı. Sistemik direnç ile IL-6 arasında pozitif ve anlamlı korelasyon vardı (Şekil 24).

Pulmoner kama basıncıyla IL-6 arasında pozitif ve anlamlı korelasyon vardı (Tablo 22), (Şekil 25).

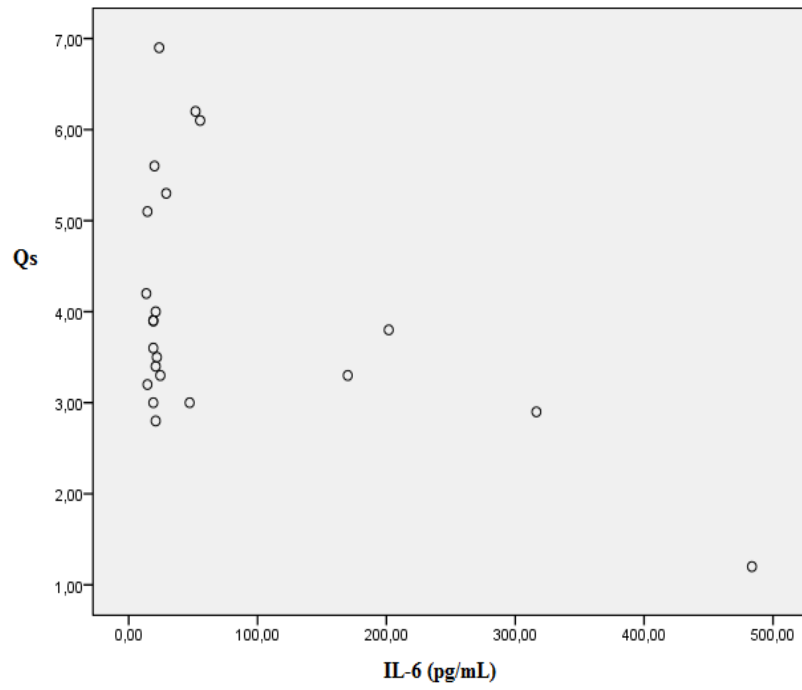
Sistemik, pulmoner direnç ve sistemik akım ile BNP arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulundu (Tablo 22).

Troponin değerleri ve kateter anjiyografi değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

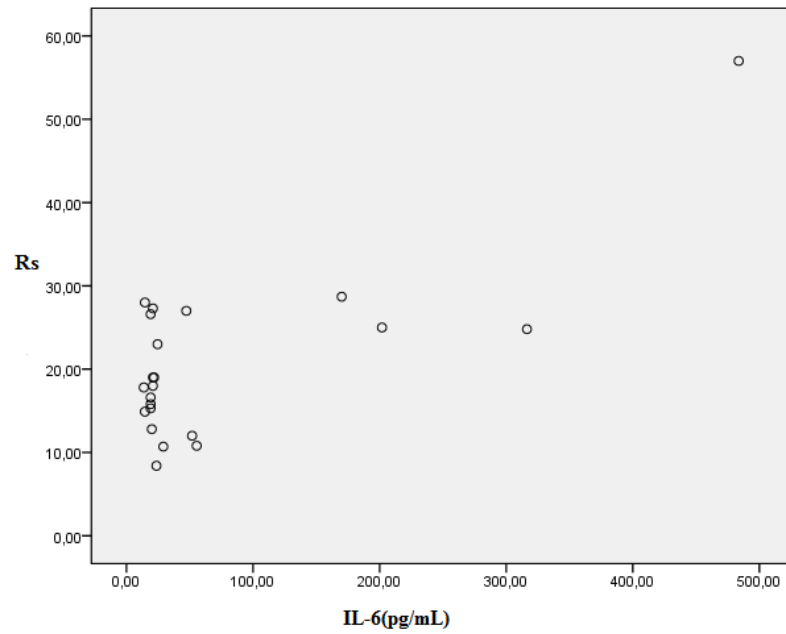
Tablo 22. PAH Olgularının Kateter Anjiyografi Değerleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonu

	FKN	IL-6	CRP	BNP
SPAB (mmHg)	$r=0,171$ $p=0,413$	$r=-0,150$ $p=0,476$	$r=-0,003$ $p=0,990$	$r=0,230$ $p=0,269$
DPAB (mmHg)	$r=0,093$ $p=0,657$	$r=0,040$ $p=0,849$	$r=0,179$ $p=0,393$	$r=0,059$ $p=0,778$
OPAB (mmHg)	$r=0,133$ $p=0,525$	$r=-0,120$ $p=0,567$	$r=0,107$ $p=0,610$	$r=0,111$ $p=0,597$
Qp (l/dk/m ²)	$r=-0,062$ $p=0,829$	$r=-0,074$ $p=0,786$	$r=-0,203$ $p=0,450$	$r=-0,187$ $p=0,489$
Qs (l/dk/m ²)	$r=0,166$ $p=0,539$	$r=-0,572$ $p=0,021$	$r=-0,223$ $p=0,407$	$r=-0,551$ $p=0,027$
Qp/Qs	$r=-0,165$ $p=0,558$	$r=0,185$ $p=0,508$	$r=-0,134$ $p=0,634$	$r=0,001$ $p=0,997$
Rp (u/m ²)	$r=0,204$ $p=0,447$	$r=0,405$ $p=0,120$	$r=0,191$ $p=0,478$	$r=0,648$ $p=0,007$
Rs (u/m ²)	$r=-0,266$ $p=0,320$	$r=0,774$ $p=0,001$	$r=0,301$ $p=0,257$	$r=0,780$ $p=0,001$
Rp/Rs	$r=0,637$ $p=0,008$	$r=-0,138$ $p=0,611$	$r=-0,020$ $p=0,940$	$r=0,101$ $p=0,711$
Pulmoner Kama Basıncı (mm/Hg)	$r=-0,058$ $p=0,873$	$r=0,796$ $p=0,006$	$r=-0,005$ $p=0,990$	$r=-0,110$ $p=0,763$

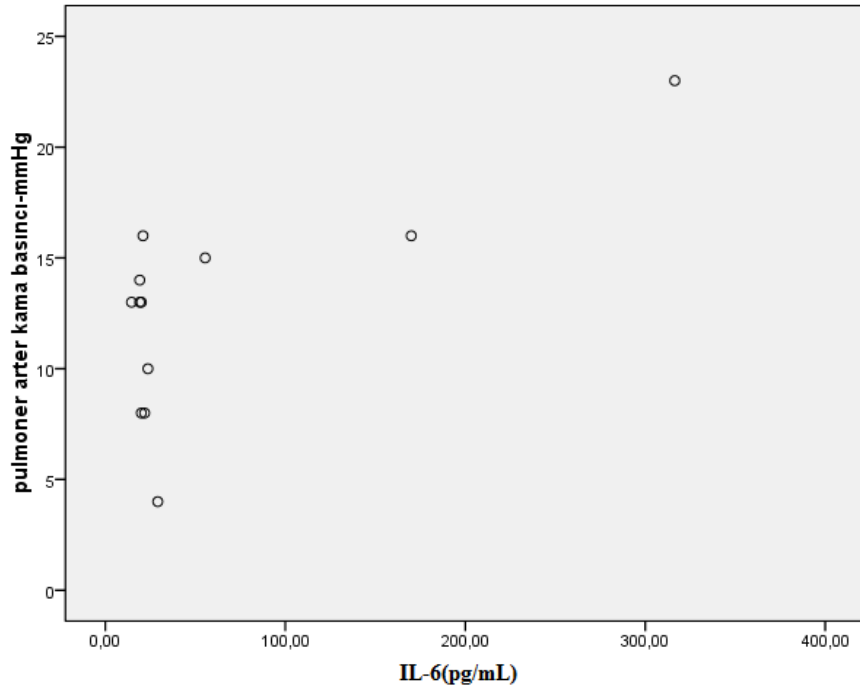
IL-6:İnterlökin 6, **CRP:** C-reaktif protein, **FKN:**Fraktalkin, **SPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **DPAB:** Diyastolik pulmoner arter basıncı, **OPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **Qp:** Pulmoner akım, **Qs:** Sistemik akım, **Qp/Qs:** Pulmoner akım/Sistemik akım, **Rp:** Pulmoner rezistans, **Rs:** Sistemik rezistans, **Rp/Rs:** Pulmoner rezistans/Sistemik rezistans



Şekil 23. PAH Olgularının Qs ve IL-6 Değerlerinin Negatif Korelasyonu ($r=-0,572$, $p=0,021$)



Şekil 24. PAH Olgularının Rs ve IL 6 Değerlerinin Pozitif Korelasyonu ($r=0,774$, $p=0,001$)



Şekil 25. PAH Olgularının Pulmoner Kama Basıncı ve IL-6 Değerlerinin Pozitif Korelasyonu ($r=0,796$, $p=0,006$)

Doğumsal kalp hastalığı grubunun hemodinamik parameterlerinde R_p / R_s oranı ile IL-6 arasında negatif ve anlamlı korelasyon bulunmuş olup, diğer biyobelirteç düzeyleri ve kateter anjiyografi ölçümleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür (Tablo 23).

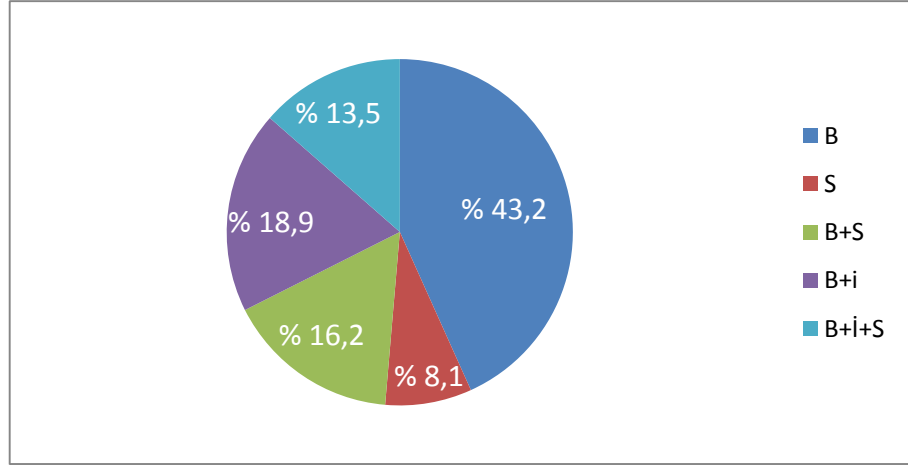
Tablo 23. DKH Olgularının Kateter Anjiyografi Değerleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonu

	FKN	IL-6	CRP
SPAB (mmHg)	r=0,247 p=0,688	r=-0,329 p=0,588	r=0,854 p=0,066
DPAB (mmHg)	r=-0,095 p=0,858	r=-0,123 p=0,817	r=0,232 p=0,658
OPAB (mmHg)	r=0,586 p=0,222	r=-0,112 p=0,833	r=0,061 p=0,908
Qp (l/dk/m ²)	r=-0,371 p=0,469	r=0,182 p=0,731	r=-0,023 p=0,965
Qs (l/dk/m ²)	r=-0,474 p=0,342	r=0,519 p=0,291	r=-0,182 p=0,730
Qp/Qs	r=-0,220 p=0,676	r=-0,072 p=0,893	r=-0,035 p=0,947
Rp (u/m ²)	r=0,445p=0,377	r=-0,705p=0,118	r=0,361p=0,482
Rs (u/m ²)	r=0,710 p=0,114	r=-0,319 p=0,538	r=0,124 p=0,814
Rp/Rs	r=0,031 p=0,954	r=-0,951 p=0,04	r=0,457 p=0,363

ESH:Eritrosit sedimentasyon hızı, **IL-6:**İnterlökin 6, **CRP:** C-reaktif protein, **BNP:**Beyin natriüretik peptid, **FKN:**Fraktalkin, **SPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **DPAB:** Diyastolik pulmoner arter basıncı, **OPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **Qp:** Pulmoner akım, **Qs:** Sistemik akım, **Qp/Qs:** Pulmoner akım/Sistemik akım, **Rp:** Pulmoner rezistans, **Rs:** Sistemik rezistans, **Rp/Rs:** Pulmoner rezistans/Sistemik rezistans

4.9. PULMONER HİPERTANSİYON OLGULARININ TEDAVİLERİ VE BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ

İncelenen PH hastalarının 16/37'si (%43,2) tek başına bosentan, 3/37'si (%8,1) tek başına sildenafil, 6/37'si (%16,2) bosentan ve sildenafil kombinasyonu, 7/37'si (%18,9) bosentan ve iloprost, 5/37'si (%13,5) ise bosentan, sildenafil ve iloprost üçlü tedavisi kullanmaktaydı (Şekil 26).



B: Bosentan, S: Sildenafil, İ: İloprost

Şekil 26. PAH Olgularının Tedavi Protokolleri (n=37)

Bosentan, İloprost ve Sildenafil kombine tedavisi almakta olan grubunun ortalama BNP değeri, diğer grupların ortalama BNP değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$), (Tablo 24).

Tablo 24. PAH Olgularının Tedavileri ve Biyobelirteç Düzeyleri

Ortalama±SD	Bosentan (n=16)	Bos+İloprost (n=7)	Bos+Sildenafil (n=6)	B+İ+S (n=5)	Sildenafil (n=3)	p
IL-6 (pg/mL)	93,8±76,8	404,4±177,4	20,9±4,1	195,7±152,0	31,5±20,7	0,585
CRP (IU/L)	4,4±3,3	3,4±3,0	3,9±3,6	2,5±1,3	2,3±0,9	0,956
BNP (pg/mL)	606,8±487,1	391,4±298,8	330,1±310,0	2721,6±2408,6	322,0±259,1	0,014
Troponin (ng/mL)	0,007±0,005	0,006±0,005	0,010±0,005	0,010±0,005	0,010±0,004	0,865
FKN (ng/mL)	19,3±9,4	1,7±0,9	1,9±1,8	2,2±1,4	4,5±3,4	0,861

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, IL-6: İnterlökin 6, CRP: C-reaktif protein, BNP: Beyin natiüretik peptid, FKN: Fraktalkin

PAH olgularının 19/37'si (%51,3) monoterapi, 18/37'si (%48,7) ise kombine görmekteydi. Monoterapi ve kombine tedavi kullanmakta olan PAH hastalarının biyobelirteç düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da kombine tedavi alanlarda IL-6, FKN ve BNP değerlerinin belirgin yüksek olduğu izlendi ($p>0,05$), (Tablo 25).

Tablo 25. Monoterapi ve Kombine Tedavi Uygulanan PAH Olgularının Biyobelirteç Düzeyleri

Ortalama $\pm$ SD	Monoterapi (n=19)	Kombine tedavi (n=18)	P
IL-6 (pg/mL)	87,6 $\pm$ 69,7	268,1 $\pm$ 118,2	0,459
CRP (IU/L)	4,0 $\pm$ 3,2	3,3 $\pm$ 2,8	0,901
BNP (pg/mL)	561,4 $\pm$ 459,6	1644,6 $\pm$ 924,6	0,264
Troponin (ng/mL)	0,005 $\pm$ 0,004	0,005 $\pm$ 0,004	0,648
FKN (ng/mL)	1,9 $\pm$ 1,3	17,8 $\pm$ 8,4	0,128

ESH:Eritrosit sedimentasyon hızı, IL-6:İnterlökin 6, CRP: C-reaktif protein, BNP:Beyin natiüretik peptid, FKN:Fraktalkin

4.10. PULMONER HİPERTANSİYON OLGULARININ İZLEM SÜRELERİ VE BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon olgularının tanı sonrası izlendikleri süre klinik izlem süresi olarak kabul edildi. PAH olgularının klinik izlem sürelerinin ortalaması 7,5 yıl olarak hesaplandı (min:3 ay, max: 23 yıl). PAH hastalarının klinik izlem süresiyle IL-6, CRP, BNP, troponin ve FKN arasında hiçbir anlamlı korelasyon bulunamadı (Tablo 26).

Tablo 26. PAH Olgularının Kateter Klinik İzlem Süreleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonu

	Klinik İzlem Süresi
IL-6 (pg/mL)	r=0,168, p=0,320
CRP (IU/L)	r=0,021, p=0,905
BNP (pg/mL)	r=-0,083, p=0,630
Troponin (ng/mL)	r=0,057, p=0,742
FKN (ng/mL)	r=-0,255, p=0,127

ESH:Eritrosit sedimentasyon hızı, **IL-6:**İnterlökin 6, **CRP:** C-reaktif protein, **BNP:**Beyin natiüretik peptid, **FKN:**Fraktalkin

4.11. PULMONER HİPERTANSİYON OLGULARININ SOLUNUM FONKSİYON TESTİ SONUÇLARI VE BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ

İncelenen PAH olgularının 17/37'sine (%45,9) solunum fonksiyon testi uygulanmıştır.

FEV1 ile BNP arasında negatif ve anlamlı korelasyon bulunmuş, FEV1 ile IL-6,CRP, troponin ve FKN arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. FVC, FEV1 / FVC oranı, MEF ile biyobelirteç düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı (Tablo 27).

Tablo 27. PAH Olgularının SFT Sonuçları ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonu

	FKN	IL-6	CRP	BNP	Troponin
FEV1	r=-0,116 p=0,692	r=0,317 p=0,270	r=0,061 p=0,886	r=-0,542 p=0,045	r=-0,033 p=0,911
FVC	r=-0,264 p=0,306	r=-0,269 p=0,297	r=0,305 p=0,234	r=-0,288 p=0,263	r=-0,149 p=0,567
FEV/FVC	r=0,299 p=0,243	r=-0,126 p=0,630	r=-0,377 p=0,135	r=-0,165 p=0,526	r=-0,130 p=0,618
MEF	r=0,057 p=0,827	r=0,219 p=0,398	r=-0,120 p=0,647	r=-0,227 p=0,381	r=-0,192 p=0,460

ESH:Eritrosit sedimentasyon hızı, **IL-6:**İnterlökin 6, **CRP:** C-reaktif protein, **BNP:**Beyin natiüretik peptid, **FKN:**Fraktalkin

5. TARTIŞMA

Pulmoner arteriyel hipertansiyon pulmoner vasküler yataktaki anormal hemodinamik etkiler sonucu pulmoner arter basıncındaki artışı tanımlar. PAH idiyoPATİK ya da altta yatan DKH, parankimal akciğer hastalığı, kollajen doku ve diğer hastalıklara bağılı olarak bebeklikte ya da erişkin çağda herhangi bir yaşta gelişebilen, ilerleyici, sağ ventrikül yetmezliği ve ölümle sonuçlanan bir hastalıktır (7, 9, 11).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon patogenezi fizyolojik ve ekzojen uyarılardan etkilenen karmaşık bir süreçtir. Soldan sağa geçişli DKH'da pulmoner kan akımı ve basıncın artması sonucu pulmoner vasküler yatakta geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Damar düz kas hücre proliferasyonu ve endotel disfonksiyonu bu değişimin oluşum ve ilerlemesinde anahtar rol oynamaktadır, tanı ve tedavi yöntemleri bu moleküler bilgi temelinde yapılandırılmaktadır (27). Endoteldeki bu değişikliğe bir takım mediatörler aracı olmaktadır. Tanısal ve prognostik açıdan önemi zamanla giderek artmakta ve gelecekte daha da önem kazanacağı öngörülmekte olan biyobelirteçlerin çoğu bu mediatörlerdir. Biyobelirteçler;, normal biyolojik süreçleri, patolojik süreçleri ve tedavi uygulamalarına farmakolojik yanıtları objektif olarak ölçebilen ve değerlendirebilen göstergeler olarak tanımlanmaktadır (124). Daha yalın bir deyişle dokularda ve vücut sıvılarında hastalık sonucu / nedeni olan moleküler değişiklik şeklinde tanımlanabilirler (125).

Her geçen gün klinisyenlere yaralı olabilecek yeni biyobelirteçler tanımlanmaktadır. Fakat PAH ve biyobelirteçler ile ilgili çalışmaların sayısı ve

kapsamı sınırlıdır. Çoğu çalışmanın olgu sayısı merkezlerin izledikleri sayı sınırlı olduğundan 50'nin altındadır, çoğunlukla tek biyobelirteç üzerinedir ve genelde erişkin hasta grubunu kapsamaktadır. Ayrıca bu belirteçlerin çocukluk çağı değerleri ile ilgili bilgi yetersizdir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon olgularının ilk başvuru semptomlarına bakıldığında en sık görülen semptomlar, morarma ve çabuk yorulma olarak saptanmıştır (Tablo 8). Fraisse ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ise başvuru esnasında saptanan en sık semptomun dispne ve çabuk yorulma olduğu görülmüştür (15).

Bu çalışmada PAH patogenezinde önemli rol oynayan, yüksek basınçlı akım artışı sonucu ortaya çıkan endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak FKN, IL-6 ve CRP 'nin biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini kanıtlamaya çalıştık. Biyobelirteçlerin sağlıklı ve hasta gruplardaki düzeyleri, kardiyak fonksiyonlarla ilişkileri istatistiksel yönden karşılaştırıldı.

FKN vasküler inflamasyonda rol alan ve endotelden köken alan immünmodülatuar bir proteindir. Vasküler inflamasyonun önemli olduğu romatoid artrit, sistemik skleroz, glomerülonefrit, lupus nefriti, sklerozan kolanjit, primer bilier siroz gibi hastalıklarda yüksek bulunmuş ve pulmoner arteriyel hipertansiyon etyolojisinde de önemli olduğu düşünülmüştür

Matsunawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum FKN düzeyleri romatoid artritli hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş, vaskülit varlığında ise FKN değerlerinin daha da yüksek olduğu gözlemlenmiştir (126). Harada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise primer bilier sirozlu hastalarda kolanjit varsa FKN değerleri daha yüksek bulunmuştur (127). Yajima ve

arkadaşları ise aktif sistemik lupus eritematozusta serum FKN değerlerini yüksek saptamış ve hastalığın aktivitesini ve organ hasarını öngörmeye FKN'nin kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (128). İleri evre kalp yetmezlikli hastalarda FKN'nin mortaliteyi saptamada kullanılabilecek bağımsız bir faktör olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur(129).

Çocukluk çağında pulmoner hipertansiyonu olan DKH'lı olgularda Avni ve arkadaşları anestezi uygulanırken, hasta kardiyopulmoner “bypass”a alınırken, cerrahi bitiminde, yoğun bakım ünitesine kabul, cerrahi sonrası 6, 12 ve 24. saatlerde serum FKN değerlerine bakmışlar ve FKN değerleri ile SPAP ve preoperatif hipoksemi arasında pozitif anlamlı korelasyon saptamışlardır (130).

Serum FKN değerinin çocuklar için normal sınırları bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda sağlıklı grubun serum FKN değeri $2,1 \pm 0,5$ ng/ml olarak ölçülmüştür. Ülkemizde İrkeç ve arkadaşlarının Behçet hastaları ile yaptığı bir çalışmada ise erişkin yaş grubunda sağlıklı kontrollerde serum FKN düzeyi $0,84 \pm 3,32$ ng/ml olarak ölçülmüştür (131).

Çalışmamızda PAH olgularında FKN düzeyleri $5,3 \pm 2,1$ ng/ml, DKH grubunda $4,2 \pm 1,3$ bulunmuştur ve literatürdeki birçok erişkin çalışmasının aksine 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (93), (Tablo 10, 11, 12). Literatürle olan bu farklılık varolan çalışmaların nerede ise tamamına yakının erişkinler üzerinde yapılmış olmasından kaynaklanabilir. Zira PAH hastaları arasında histopatolojik bir heterojenite mevcuttur ve erişkin hastalarla karşılaştırıldığında çocuk hastalarda daha fazla medial hipertrofi olmasına karşın daha az intimal fibrozis ve pleksiform lezyon mevcuttur ve FKN endotel üzerine etkin bir maddedir (132). Gelişmekte olan bir akciğer dokusunda hastalığın seyri

tamamıyla gelişimini tamamlamış erişkin akciğer dokusuna göre farklılık gösterebilir. Ayrıca İrkeç ve arkadaşlarının erişkin sağlam kontrol olgularında bulunduğu FKN değerleri bizim çalışmamızdaki sağlam olgularının FKN değerlerinden yüksektir (131).

Siyanotik ve asiyanotik PAH'ın alt grupları karşılaştırıldığında siyanotik PAH grubunda FKN düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$), (Tablo13). Literatürde kronik hipoksi ile PAH oluşturulmuş rat modellerde FKN sentez ve salınımını artırdığına dair yayınlar mevcuttur (133, 134). Schafer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise trombositlerin de fonksiyonel FKN reseptörü sentezlediklerini ve FKN ile inkübasyonun trombosit adezyonu ve aktivasyonuna sebep olduğunu kanıtlamışlardır (135). Tüm bu bulgular, siyanotik hasta grubunda artmış akımın yanı sıra hipoksinin ve trombozun da PAH patogenezinde etkili olduğunu düşündürmekte ve hipoksiye ikincil gelişen endotel hücre hasarının göstergesi olarak FKN kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

İnterlökin 6; CRP, kompleman bileşenleri,, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentezlenmesi için hepatositleri aktive ederek akut faz cevabını başlatır. IL-6 PAH patofizyolojisinde de rol alan önemli bir sitokindir. Steiner ve arkadaşları yapmış oldukları hayvan çalışmasında IL-6'nın aşırı üretiminin PAH gelişimine neden olduğunu göstermişlerdir (6). Fransa'da yapılan bir çalışmada ise kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile ilişkili PAH'da IL-6 düzeylerinin OPAB ile korele olduğunu IL-6 gen polimorfizminin de hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceğini ve IL-6 düzeyinin hipoksi ile arttığını gösterilmiştir (102). Serag ve arkadaşlarının romatizmal kapak hastalığı nedeni ile PAH gelişmiş hastalar ile yaptığı bir çalışmada IL-6 düzeyi sağlıklı kontrollere göre

belirgin olarak bulunmuş olup mitral kapak replasmanı sonrası inotrop ihtiyacı olan hastaların pre ve post operatif dönemde daha yüksek IL-6 düzeyleri olduğu saptanmıştır. Bu nedenle IL-6' nın postoperatif dönemde komplikasyonları öngörmede kullanılabileceği vurgulanmıştır(136).

CRP oldukça duyarlı, nonspesifik bir inflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyon belirticidir. Birçok inflamatuvar hastalık patogenezi ve prognozu ile ilişkilendirilmiştir. Quarek ve arkadaşları, kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında PAH hastalarındaki serum CRP seviyelerinin daha yüksek olduğunu belirlemiştir. Ayrıca hastalığın seyri ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de CRP'nin yeri olduğunu çalışmalarında belirtmişlerdir (111). Maciocia 'nın yaptığı bir çalışmada ise CRP; idiopatik PH olgularında ve hastalığa özgü bir tedavi uygulanmayan PH hastalarındaki kötü prognozu ve sağ kalım süresini bağımsız olarak öngören bir belirteç olarak tanımlanmıştır (137).

Bizim çalışmamızda PAH olgularının IL-6 ve CRP değerleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,005$), (Tablo 10). DKH ve Sağlıklı kontrol grubu IL-6 ve CRP değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 12). Ayrıca PAH ve DKH olgularının IL-6 ve CRP değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 12). Bu durum PAH gelişmeden önceki evrede yalnızca akımın artmasının IL-6 ve CRP salınımında etkili olmadığını düşündürmüştür.

Siyanotik ve asiyanotik PAH'ın alt grupları karşılaştırıldığında IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla beraber siyanotik PAH grubunda IL-6 düzeyinin olarak yüksek olduğu göze çarpmıştır ($p=0.080$),

(Tablo 13). Bu da literatürle benzer şekilde hipoksinin IL-6 salınımını artırdığını düşündürmüştür. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da siyanotik grupta IL-6 düzeyinin yüksek olması hipoksiye ikincil gelişen endotel hücre hasarının göstergesi olarak FKN gibi IL-6'nın da kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Tüm olguların FKN ve ESH değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon, FKN ve CRP değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon, CRP ve IL-6 değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulunmuştur.

PAH olgularının ESH ile CRP değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon, FKN ile ESH değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon, FKN ile CRP arasında pozitif ve anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu belirteçler inflamasyon göstergesidir ve mevcut korelasyonlar PAH etyopatogenezinde inflamasyonun da etkin olduğunu desteklemektedir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon varlığını öngörmede biyobelirteçler için ROC eğrisinde FKN için eğri altında kalan alan: $0,552 \pm 0,065$, IL-6 için eğri altında kalan alan: $0,618 \pm 0,063$ ve CRP için eğri altında kalan alan: $0,685 \pm 0,059$ olarak bulunmuş ve bu durum özellikle CRP ve IL-6'nın hastalığın varlığını öngörmede kullanılabilecek bir parametre olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamıza alınan PAH olgularının büyük çoğunluğu fonksiyonel sınıf 2 ve 3 olarak kabul edildi. Olguların %70,2'sine de 6-DYT yapıldı. Fonksiyonel sınıf ile 6-DYT arasında negatif ve anlamlı korelasyon saptanmışken; fonksiyonel sınıf ve 6-DYT ile ESH, IL-6, CRP, troponin, FKN arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Fakat literatürle benzer şekilde fonksiyonel sınıf ile BNP arasında ise pozitif ve anlamlı korelasyon vardı (Tablo 15), (138).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının izleminde kullanılan ekokardiyografi kolay erişilebilir ve non invazif bir yöntem olması nedeni ile tanı, tedavi seçenekleri ve prognozun belirlenmesinde önem taşımaktadır. Bu çalışmaya katılan olguların EKO ölçümlerinde, beklendiği üzere PAH grubunun ortalama TRV, aortik anulus çapı, pulmoner anulus çapı ve TRV'den hesaplanan PAB değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$), (Tablo 17).

Çalışmaya katılan 80 olgunun ekokardiyografi parametreleri ile biyobelirteçleri düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde FKN ile TAPSE arasında negatif ve anlamlı korelasyon, FKN ile TRV ve TRV-PAB arasında pozitif ve anlamlı korelasyon, CRP ile TRV ve TRV-PAB arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulundu (Tablo 19). Sadece PAH olguları değerlendirildiğinde TRV, TRV-PAB, TAPSE değerleri ile biyobelirteç düzeyleri arasında korelasyon olmamakla beraber tüm olgular beraber değerlendirildiğinde saptanan korelasyonlar FKN ve CRP'nin pulmoner arter basıncını ve TAPSE değerini öngörmeye kullanılabileceğini fakat bunun için daha çok sayıda olgu ile çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir.

Olguların tamamında ve PAH grubunda CRP'nin EF ve FK ile negatif anlamlı korelasyonu ile PAH olgularında FKN'nin EF ve FK ile negatif anlamlı korelasyonu sistolik fonksiyonları ve miyokardiyal hasarı göstermede CRP ve FKN'nin kullanılabileceğini düşündürmüştür (Tablo.18). Benzer şekilde Arroyo-Espliguero ve arkadaşlarının kronik stabil anjinalı hastalar ile yaptığı bir çalışmada CRP'nin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters bir korelasyon içerisinde olduğu izlenmiş ve fonksiyonel sınıfı öngörmeye kullanılabileceği

bildirilmiştir (139). Kalp yetmezliği oluşturulmuş hayvan modellerinde FKN değerleri ile FK arasında negatif korelasyon saptanmış, sol ventrikül disfonksiyonu ile FKN değerleri ilişkilendirilmiştir (140).

Sağ kalp kateterizasyonu PAH tanı ve izleminde altın standarttır. Fakat girişimsel bir işlem olması nedeniyle izlem ve hastalığın tedaviye yanıtını değerlendirmek için sık tekrar edilememektedir

Çalışmamızda değerlendirilen pulmoner arteriyel hipertansiyon olgularında OPAB, DPAP, SPAB, pulmoner akım, pulmoner/sistemik akım oranı, pulmoner direnç, pulmoner/sistemik direnç oranı ve biyobelirteç düzeyleri arasında hiçbir anlamlı korelasyon bulunamadı. Sistemik akım ile CRP ve FKN arasında hiçbir anlamlı korelasyon bulunamamakla beraber sistemik akım ile IL-6 arasında negatif ve anlamlı korelasyon vardı Sistemik direnç ile IL-6 arasında pozitif ve anlamlı korelasyon saptandı Pulmoner kama basıncıyla IL-6 arasında pozitif ve anlamlı korelasyon mevcuttu. Sistemik direnç ile CRP ve FKN arasında hiçbir anlamlı korelasyon bulunamadı. (Tablo 22).

Doğumsal kalp hastalığı grubunun hemodinamik parameterlerinde pulmoner / sistemik direnç oranı ile IL-6 arasında negatif ve anlamlı korelasyon bulunmuş olup, diğer biyobelirteç düzeyleri ve katater anjiyografi ölçümleri arasında korelasyon olmadığı görülmüştür(Tablo 22).

Hemodinamik ölçümler ve biyobelirteç düzeyleri arasında literatürle benzer şekilde belirgin bir korelasyon bulunamakla beraber özellikle IL-6 ‘nın sistemik direnç ve pulmoner kama basıncı ile pozitif, sistemik akım ile negatif korelasyonu göze çarpmaktadır (92). Japonya’da kronik kalp yetmezliği olan hastalar ile yapılmış bir çalışmada serum IL-6 düzeyinin sempatik sinir sistemini

aktivasyonu ile ilişkili olduğu, düzeyindeki artışın hastalığın şiddetini artırdığı ve akciğerdeki lokal üretiminin PVR'ı değiştirebileceği düşünülmüştür (141). Benzer şekilde sempatik sistem aktivasyonu ve artan IL-6 düzeyi sistemik direnç ile ilişkili olabilir.

Çalışma kapsamında incelenen PAH'lu olguların almakta olduğu tedaviler ile biyobelirteç düzeyleri arasındaki ilişki irdelendiğinde Bosentan, İloprost ve Sildenafil kombine tedavisi almakta olan grubunun ortalama BNP değeri, diğer grupların ortalama BNP değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0,05$), diğer biyobelirteçler açısından anlamlı farklılık saptanmadı(Tablo 22). PAH olguları kombine terapi ve monoterapi alan iki grup olarak ayrıldığında ise biyobelirteç düzeyleri arasında ise istatistiksel fark saptanmamakla beraber ileri evre olması nedeni ile kombine tedavi alanlarda FKN, IL-6 ve BNP değerlerinin belirgin yüksek olduğu izlendi ($p>0,05$),(Tablo 24).

Fakat çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için takip ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde FKN, IL-6 ve CRP'nin kullanımı net değerlendirilemedi. Bu nedenle tedavi öncesi bazal biyobelirteç düzeylerinin alınıp tedaviden sonraki değerlerle karşılaştırmanın yapılabileceği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde FEV1 ile BNP arasında negatif ve anlamlı korelasyon bulunmuş olup, FEV1 ile ESH, IL-6, CRP, troponin ve FKN arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. FVC, FEV1/FVC oran, MEF ile biyobelirteç düzeyleri arasında hiçbir anlamlı korelasyon bulunamadı (Tablo 27). Jing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAH olgularında periferik hava yolu obstrüksiyonu ve azalmış karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi izlenmiştir. Serum

biyobelirteç düzeyleri ve solunum fonksiyon testleri arasında belirgin korelasyon saptanmamıştır. SFT'nin PAH hemodinamisini belirlemede ve PAH tanısı koymada değerinin sınırlı olduğu söylenmiştir (142). SFT akciğer patolojisine bağlı PAH tanısında önemli bir test olup çocuklarda uygulaması zor ve değerlendirilmesi sınırlıdır. Bizim çalışmamızda değerlendirilen olguların çoğu DKH'a bağlı PAH olgularıdır ve akciğer dokusu hasarları sınırlıdır. Bu nedenle belirgin korelasyon bulunmaması şaşırtıcı olmamıştır.

Çocukluk çağı ölüm nedenleri arasında kronik hastalıkların giderek üst sıralara taşındığı göz önüne alındığında PAHda gün geçtikçe daha önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir ve tanı, tedaviye cevap, prognozun değerlendirilmesi için biyobelirteçlerden faydalanmak uygun olacaktır. Bu amaçla yapmış olduğumuz çalışmamızda tartışılan biyobelirteçlerin hiçbirisi tek başına meydana gelen vasküler değişikliklerden sorumlu olmamakla beraber hepsi kompleks bir mekanizmanın parçalarıdır. PAH olgularında CRP ve FKN ile EF ve FK'nın negatif korelasyonu bu biyobelirteçlerin miyokard hasarı ve sistolik fonksiyonları göstermede kullanılabileceğini düşündürmektedir. PAH'ı olan olgularda artmış IL-6 ve CRP düzeylerinin PAH gelişimine katkıda bulunduğu, endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak CRP ve IL-6'nın kullanılabileceği görüldü. FKN'nin ise daha geniş kapsamlı çalışmalar sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda PAH olgularının izleminde kullanılan standart parametrelere eklenmesi olası görünmektedir.

6.SONUÇLAR

Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan ve olmayan hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunda FKN, IL-6 ve CRP düzeylerinin çalışıldığı ve bu belirteçlerin fonksiyonel sınıf, 6-DYT, ekokardiyografi, kateter anjiyografi ve SFT bulgularıyla olan ilişkilerinin incelendiği bu çalışmada elde edilen sonuçlar;

1. Sağlıklı kontrol grubu ile DKH grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında FKN, IL-6 ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
2. Sağlıklı kontrol grubu ile PAH grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında IL-6 ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).
3. Sağlıklı kontrol grubu ile PAH grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında FKN düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). PAH grubunda FKN değeri yüksek bulundu.
4. Pulmoner arteriyel hipertansiyon grubu ile DKH grubu karşılaştırıldığında, gruplar FKN, IL-6 ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
5. Siyanotik ve asiyanotik PAH grupları karşılaştırıldığında, gruplar arasında IL-6 ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Siyanotik grupta IL-6 düzeyi daha yüksek bulundu.
6. Siyanotik ve asiyanotik PAH grupları karşılaştırıldığında siyanotik PAH grubunda FKN düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

7. Tüm olguların FKN ve ESH değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon ($r=0,510$, $p=0,001$), FKN ve CRP değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon ($r=0,613$, $p=0,001$), CRP ve IL-6 değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon($r=0,234$, $p=0,037$) bulundu.
8. PAH olgularının FKN ile ESH değerleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon ($r=0,637$, $p=0,001$), FKN ile CRP arasında pozitif ve anlamlı korelasyon saptandı($r=0,684$, $p=0,001$).
9. Çalışmaya katılan PAH olgularının 26/37'sine (%70,2) 6 DYT yapıldı. 6 DYT sonuçlarıyla FKN, IL-6, CRP, BNP ve troponin arasında hiçbir anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).
10. Çalışmaya katılan PAH olgularının çoğunluğu fonksiyonel sınıf 2 ve 3 olarak değerlendirildi. Fonksiyonel sınıf ile 6DYT arasında negatif ve anlamlı korelasyon ($r=-0,565$, $p=0,003$), fonksiyonel sınıf ile BNP arasında ise pozitif ve anlamlı korelasyon vardı ($r=0,391$, $p=0,018$). Fonksiyonel sınıf ile FKN, IL-6, CRP ve troponin arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
11. Çalışmaya katılan tüm olguların EKO ölçüm değerleri ile biyobelirteçleri düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde FKN ile EF ($r=-0,358$ $p=0,001$) ve TAPSE ($r=-0,232$, $p=0,047$) arasında negatif ve anlamlı korelasyon, FKN ile TRV($r=0,266$, $p=0,041$) ve TRV-PAB ($r=0,263$ $p=0,044$) arasında pozitif ve anlamlı korelasyon, CRP ile EF($r=-0,488$, $p=0,001$) ve FK ($r=-0,227$, $p=0,047$) arasında negatif ve anlamlı korelasyon, CRP ile TRV ($r=0,313$, $p=0,016$) ve TRV-PAB ($r=0,303$, $p=0,019$) arasında pozitif

ve anlamlı korelasyon bulunmuştur. EKO ölçüm değerleri ve IL-6 arasında ise anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

12. PAH olgularının TRV, TRV-PAB, TAPSE değerleri ile biyobelirteç düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görüldü ($p>0,05$).
13. PAH olgularının EF değerleri ile FKN($r=-0,522$, $p=0,002$) ve CRP ($r=-0,609$, $p=0,001$) düzeyleri arasında negatif ve anlamlı korelasyon saptanmışken, FK ile FKN ($r=-0,395$, $p=0,021$) ve CRP ($r=-0,452$, $p=0,007$) arasında negatif ve anlamlı korelasyon bulundu.
14. DKH olgularında TRV ile IL-6 ($r=-0,609$, $p=0,047$) arasında negatif ve anlamlı korelasyon, TRV ile FKN ($r=0,761$, $p=0,006$) arasında pozitif ve anlamlı korelasyon, TRV-PAB ile FKN ($r=0,734$, $p=0,010$) arasında pozitif ve anlamlı korelasyon, TAPSE ile CRP ($r=0,460$, $p=0,048$) arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulundu. Diğer EKO ölçümleri ve biyobelirteç düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).
15. PAH olgularında hemodinamik ölçümlerinden OPAB, DPAP, SPAB, pulmoner akım, pulmoner / sistemik akım oranı, pulmoner direnç, pulmoner / sistemik direnç oranı ve biyobelirteç düzeyleri arasında hiçbir anlamlı korelasyon bulunamadı ($p>0,005$). Sistemik akım ile CRP ve FKN arasında hiçbir anlamlı korelasyon bulunamadı ($p>0,05$) fakat sistemik akım ile IL-6 arasında negatif ve anlamlı korelasyon vardı ($r=-0,572$, $p=0,021$). Sistemik direnç ile CRP ve FKN arasında hiçbir anlamlı korelasyon bulunamadı ($p>0,05$) fakat sistemik direnç ile IL-6 arasında pozitif ve anlamlı

korelasyon vardı ($r=0,774$, $p=0,001$). Pulmoner kama basıncıyla IL-6 arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulundu ($r=0,796$, $p=0,006$).

16. DKH grubunun hemodinamik parametrelerinden pulmoner / sistemik direnç oranı ile IL-6 ($r=-0,951$, $p=0,04$) arasında negatif ve anlamlı korelasyon bulunmuş olup, diğer biyobelirteç düzeyleri ve kateter anjiyografi ölçümleri arasında korelasyon olmadığı görüldü ($p>0,05$).
17. PAH olgularının almakta olduğu tedaviler ve biyobelirteç düzeyleri karşılaştırıldığında Bosentan, İloprost ve Sildenafil kombine tedavisi almakta olan grubunun ortalama BNP değeri, diğer grupların ortalama BNP değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). FKN, IL-6, CRP, Troponin değerleri için ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
18. PAH olgularının 19/37'si (%51,3) monoterapi, 18/37'si (%48,7) ise kombine tedavi görmekteydi. Monoterapi ve kombine tedavi kullanmakta olan PAH hastalarının biyobelirteç düzeyleri arasında ise fark saptanmadı ($p>0,05$). Fakat kombine tedavi alanlarda IL-6, FKN ve BNP değerlerinin belirgin yüksek olduğu izlendi.
19. PAH olgularının klinik izlem süresiyle IL-6, CRP, BNP, troponin ve FKN değerleri arasında korelasyon olmadığı görüldü.
20. PAH olgularının %45,9'na SFT yapıldı. FEV1 ile BNP arasında negatif ve anlamlı korelasyon ($r=-0,542$, $p=0,045$) bulunmuş olup, FEV1 ile IL-6, CRP, troponin ve FKN arasında anlamlı korelasyon

bulunamadı ($p>0,05$). FVC, FEV1/FVC oranı, MEF ile biyobelirteç düzeyleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p>0,05$).

21. Bu çalışma IL-6 ve CRP'nin PAH'ı öngörmeye kullanılabileceğini gösterdiği gibi BNP ve FKN'nin de özellikle son dönem PAH hastalarında kalp yetmezliğinin şiddetini belirlemede kullanılabileceğini göstermiştir

7. ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan çocuklarda Serum Fraktalkin, İnterlökin 6 ve C reaktif protein düzeyleri

Giriş ve Amaç: Endotel disfonksiyonu ve vasküler inflamasyon pulmoner hipertansiyon patogenezinde önemli rol almaktadır. Serum Fraktalkin (FKN), İnterlökin 6(İL-6) ve C reaktif protein (CRP) düzeylerinin artması birçok endotel disfonksiyonuyla giden hastalıkla ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışmada doğuştan kalp hastalığına ikincil gelişen PAH'da biyobelirteç olarak serum FKN, İL-6 ve CRP'nin kullanılabilirliğine aynı zamanda bu biyobelirteçlerin kateter anjiyografi, ekokardiyografi, solunum fonksiyon testi (SFT) bulguları, tedavi rejimleri, fonksiyonel sınıf ve 6 dakika yürüme testi (6 DYT) ile olan ilişkilerine bakılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2012 –Mart 2012 tarihleri arasında G.Ü.T.F. Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'na başvuruda daha önce bölümümüzde PAH tanısı almış olan 37, soldan sağa şantı olup PAH gelişmemiş 21 DKH ile 22 sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 80 olgu dahil edildi. Olguların detaylı öykü ve fizik incelemeleri, antropometrik ölçümleri, almakta olduğu tedavileri, telekardiyografi, EKG, EKO, kateter anjiyografi, SFT, 6 DYT, biyokimya ölçüm değerleri ve tam kan sayımı bulguları kaydedildi. Tüm olgulardan alınan kan örneklerinde FKN, IL-6 ve CRP düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Pulmoner arteriyel hipertansiyon olgularının 20'si (%54,1) erkek olup yaşları 6ay- 25 yaş arasında, DKH olgularının 18'i (%85,7) kız olup,

yaşları 3ay- 15 yaş arasında değişmekteydi. Pulmoner arteriyel hipertansiyon olgularının IL-6 ve CRP düzeylerinin sağlıklı kontrol olgularından yüksek olduğu ($p<0,05$), istatistiksel olarak anlamlı olmasa da FKN düzeylerinin yüksek olduğu, PAH grubundaki olguların siyanotik ve asiyanotik şeklinde ayrılan alt gruplarının karşılaştırmasında ise siyanotik olgularda FKN düzeylerinin yüksek olduğu bulundu($p<0.05$), ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu belirlendi.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu olguların EKO ölçüm değerlerinden TRV, TRV-PAB, TAPSE ve hemodinamik parametreleri ve biyobelirteç düzeyleri arasında belirgin anlamlı korelasyon olmadığı görüldü

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu grubun fonksiyonel sınıfları, 6-DYT sonuçları, klinik izlem süreleri, tedavi rejimleri ve SFT sonuçları ile FKN, IL-6 ve CRP düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görüldü.

Tartışma: Pulmoner arteriyel hipertansiyon olgularında yüksek saptanmış olan IL-6, CRP ve FKN düzeylerinin PAH'a yol açan diğer etkenlerle birlikte PAH gelişimine katkıda bulunduğunu, bu biyobelirteçlerin PAH olgularının tanı ve izlemlerinde kullanılan standart yöntemlere eklenebileceği ve bu bulguların daha geniş PAH toplulukları ile yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, doğumsal kalp hastalığı Fraktalkin, İnterlökin 6, Creaktif protein

8. SUMMARY

Serum Fractalkine, Interleukin 6 and C-reactive protein levels in children with pulmonary arterial hypertension

Introduction and Aim: Endothelial dysfunction has an important role in the pathogenesis of vascular inflammation and pulmonary arterial hypertension. Increased levels of serum Fractalkine (FKN), Interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) are found in various conditions associated with endothelial dysfunction.

In this study, it is aimed to investigate the reproducibility of serum FKN, IL-6 and CRP levels as biomarkers and the correlation of these biomarkers with echocardiographic findings, catheter angiographic findings, pulmonary function tests, treatment regimes, functional classes and 6-minute walk test (6-MWT) results in patients with PAH.

Materials and Methods: A total of 80 individuals composed of 37 patients with PAH, 21 patients having congenital heart disease with left-to-right cardiac shunt without PAH and 22 healthy controls who were followed at the department of pediatric cardiology, Gazi University Faculty of Medicine have been included in the study. Detailed history, physical examination findings, anthropometric values, treatment regimes, chest X-ray, ECG, ECHO, catheter angiography, lung function testings, 6-MWTs, biochemical measurements and CBC values were recorded. Serum FKN, IL-6 and CRP levels from all patients were determined.

Results: Three groups were included in this study. First group consist of 37 PAH patients of with twenty male (54.1%) with an age range of 6 months 25 years. Second group consist of 21 patients having congenital heart diseases (CHD) of with 18 female (85.7%) with an age range of 3 mounts 15 years. IL-6 and CRP levels were higher in patients with pulmonary arterial hypertension than in healthy control subjects ($p < 0.05$). However FKN levels were also higher in PAH patients but it is not statistically significant. In the comparison of the FKN levels ($p < 0.05$) between cyanotic and acyanotic patients in PAH group a significant difference has been found. IL-6 level was also higher in cyanotic group than acyanotic group. It was shown that there were no correlation between ECO parameters (TRV, TRV-PAP, TAPSE) hemodynamic parameters and measured biomarker levels in patients with PAH. Additionally there were no correlation between FKN, IL-6, CRP levels and functional class, 6-MWT results, clinical follow-up period, treatment regimes, pulmonary function test results in the group with PAH.

Discussion: It is concluded that elevated FKN, IL-6 and CRP levels in patients with PAH contributes to development of PAH together with other predisposing factors and therefore these biological markers could add some more data in diagnosing and monitoring of the treatment in PAH patients together with other routine tests. However, usability of these biomarkers are needed to be evaluated by means of large, multicentric and prospective studies.

Key words: Pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, Fractalkine, Interleukin 6 and C-reactive protein

9. KAYNAKLAR

1. Bernstein D. Congenital Heart Disease. In: Kliegman RM, Stanon BF, Jenson HB, Behrman RE, editors. Nelson Text Book of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Press, 2007; 1878-1942.
2. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Respir J* 2003; 22: 358-363.
3. Tuder R, Voelkel N. Plexiform Lesion in Severe Pulmonary Hypertension: Association with Glomeruloid Lesion. *Am J Pathol* 2001; 159(1): 382–383.
4. Bauersachs J, Eigenthaler M, Seidl S, Heider P, Ertl G, Massberg S, et al. The CX3C Chemokine Fractalkine Induces Vascular Dysfunction by Generation of Superoxide Anions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 55-62.
5. Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med* 2004; 117: 499–507.
6. Steiner K, Syrkina O, Kolliputi N, Mark E, Hales C, Waxman A. Interleukin-6 Overexpression Induces Pulmonary Hypertension. *Circ Res* 2009; 104: 236-244.
7. Rich S. Primary Pulmonary Hypertension. *Prog Cardivasc Dis* 1988; 31: 205-238.
8. Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. World Health Organization, 1975.
9. Abman S. Pulmonary Hypertension in Children: A Historical Overview. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11 (Supp 2): 4-9

10. Jesus del Cerro M, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 201. *Pulm Circ* 2011; 1(2): 286–298.
11. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 43–54.
12. Archer S, Weir K, Wilkins M. Basic Science of Pulmonary Arterial Hypertension for Clinicians, New Concepts and Experimental Therapies. *Circulation* 2010; 121: 2045–2066.
13. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030.
14. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104–109.
15. Fraisse A, Jais X, Schleich JM, di Filippo S, Maragnès P, Beghetti M, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103(2): 66–74.
16. Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44(1): 14–30.
17. Jason X.-J. Yuan and Lewis J. Rubin Pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension: The Need for Multiple Hits *Circulation* 2005; 111: 534–538.

18. Wagenvoort C, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 1970; 42: 1163–1184.
19. Jeffery T, Morrell N. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 173–202.
20. Rabinovitch M. Pathophysiology of pulmonary hypertension. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, eds. *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2001. pp.1311-1346.
21. 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.
22. Aird WC. Endothelial cell heterogeneity. *Crit Care Med* 2003; 31: 221–230.
23. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2004; 109: 159-165.
24. Veyssier-Belot C, Cacoub P. Role of endothelial and smooth muscle cells in the physiopathology and treatment management of pulmonary hypertension. *Cardiovascular Research* 1999; 44: 274–282.
25. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995 27; 333(4): 214-21.
26. Forstermann U, Boissel JP, Kleinert H. Expressional control of the “constitutive” isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J* 1998; 12: 773–790.

27. Fonseca C, Balzano m, de León S. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. Arch Bronconeumol 2005; 41(7): 389-92.
28. Yildiz P, Oflaz H, Cine N, Erginel-Unaltuna N, Erzengin F, Yilmaz V. Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase enzyme associated with pulmonary hypertension in patients with COPD. Respir Med 2003; 97: 1282–1288.
29. 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.
30. Begnini A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. Lancet 1999; 353: 133-138.
31. Li H, Chen SJ, Chen YF. Enhanced endothelin-1 and endothelin receptor gene expression in chronic hypoxia. J Appl Physiol 1994; 77: 1451–1459.
32. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel R, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1993; 328: 1732-9.
33. Cacoub P, Dorent R, Nataf P et al. Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. Cardiovasc Res 1997; 33: 196–200.
34. Tutar HE, İmamoğlu 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.
35. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002; 346: 896–903.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994; 121: 409–415.
40. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, et al. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1998; 338: 273–277.
41. Barst RJ, Stalcup SA. Endothelial function in clinical pulmonary hypertension. *Chest* 1985; 88: 216-220.
42. Katugampola SD, Davenport AP. Thromboxane receptor density is increased in human cardiovascular disease with evidence for inhibition at therapeutic concentrations by the AT(1) receptor antagonist losartan. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 1385–1392.
43. Rich S, Hart K, Kieras K, et al. Thromboxane synthetase inhibition in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1987; 91: 356–360.

44. Petkov V, 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.
45. 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.
46. M Rabinovitch, M Andrew, H Thom, G A Trusler, W G Williams, R D Rowe and P M Olley. Abnormal endothelial factor VIII associated with pulmonary hypertension and congenital heart defects. *Circulation* 1987; 76: 1043-1052.
47. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 13-24.
48. Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T. The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1996; 9: 356–363.
49. Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Thenappan T, Rich S. Selective serotonin reuptake inhibitors and the incidence and outcome of pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 136: 694-700.
50. Tuder R, Flook B, Voelkel N. Increased gene expression for VEGF and the VEGF receptors KDR/ Flk and Flt in lungs exposed to acute or to chronic hypoxia. Modulation of gene expression by nitric oxide. *J Clin Invest* 1995; 95: 1798–1807.
51. Tuder 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.

52. Rabinovitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114 (3 Supp): 213–224.
53. Zhu L, Wigle D, Hinek A, Kobayashi J, Ye C, Zuker M, et al. 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.
54. 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.
55. Ihida-Stansbury K, McKean D, Lane K, Loyd 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.
56. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp. Pharmacol Physiol* 1999; 26: 74–84.
57. Grünig E, Koehler R, Miltenyi G. Primary pulmonary hypertension in children may have a different genetic background than in adults. *Pediatr Res* 2004; 56: F1-578.
58. Daniel De Wolf. Clinical practice: pulmonary hypertension in children. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 515–522.
59. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010; 96: 1401-1406.

60. Olguntürk R. Pediatrik pulmoner hipertansiyon ve doğumsal kalp hastalıklarına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10(1): 50-6.
61. 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.
62. Tulloh RMR. Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in paediatric practice. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6: 174-180.
63. De Wolf D. Clinical practice: pulmonary hypertension in children. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 515–522.
64. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, 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(24): 2243-78.
65. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol* 1992; 13: 72–75.
66. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987; 107(2): 216-23.
67. Matthay RA, Schwarz MI, Ellis JH, et al. Pulmonary artery hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: determination by chest radiography. *Invest Radiol* 1981; 16(2): 95–100.

68. WaxD, Garofano R, Barst RJ. Effects of long-term infusion of prostacyclin on exercise performance in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1999; 116(4): 914–20.
69. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, 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.
70. Minai OA, Budev MM. Diagnostic strategies for suspected pulmonary arterial hypertension: a primer for the internist. *Cleve Clin J Med* 2007; 74(10): 737-47.
71. Denton CP, Cailes JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 239–243.
72. Brecker SJ, Gibbs JS, Fox KM, et al. Comparison of Doppler derived haemodynamic variables and simultaneous high fidelity pressure measurements in severe pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1994; 72: 384–389.
73. Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J* 1995; 8: 1445–1449.
74. Akkoca YÖ. Pulmoner hipertansiyonda solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları ve egzersiz testleri. In: Karabıyıkoglu G. Pulmoner Hipertansiyon. Ankara: Antıp Basımevi, 2007;112-30.
75. Warwick G, Thomas P.S. Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 503–12.
76. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004; 126: 1330-1336.

77. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-870.
78. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Secretion patterns of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with or without pulmonary hypertension complicating atrial septal defect. *Am Heart J* 1998; 136: 297-301.
79. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 360-365.
80. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-2547.
81. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844–848.
82. Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med* 2002; 346: 2079-82.
83. Bellotto F, Chiavacci P, Laveder F, Angelini A, Thiene G, Marcolongo R. Effective immunosuppressive therapy in a patient with primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54: 372–374.
84. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998; 91: 3527–3561.
85. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*. 2000; 12: 121–127.

86. Gerard C, Rollins BJ. Chemokine and disease. *Nat Immunol.* 2001; 2: 108–115.
87. Fong AM, Robinson LA, Streeber DA, et al. Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow. *J Exp Med* 1998; 188(8): 1413-9.
88. Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, Wang W, Soo K, Ross D, Greaves DR, Zlotnik A, Schall TJ. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature* 1997; 385: 640–644.
89. Yoneda O, Imai T, Nishimura M, Miyaji M, Mimori T, Okazaki T, et al. Membrane-bound form of fractalkine induces IFN-gamma production by NK cells. *Eur J Immunol* 2003; 33(1): 53-8.
90. Jones BA, Beamer M, and Ahmed S. Fractalkine/CX3CL1: A Potential New Target for Inflammatory Diseases *Mol Interv* 2010; 10(5): 263–270.
91. Matsunawa M, Isozaki T, Odai T, et al. Increased serum levels of soluble fractalkine (CX3CL1) correlate with disease activity in rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3408–16.
92. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, et al. CX3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1419–25.
93. Perros F, Dorfmueller P, Souza R, Durand-Gasselin I, Godot V, Capel F, et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29(5): 937-43.
94. Marasini B, Cossutta R, Selmi C, Pozzi MR, Gardinali M, Massarotti M, et al. Polymorphism of the Fractalkine Receptor CX3CR1 and Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Dev Immunol* 2005; 12(4): 275–279.

95. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 (Suppl 2): 2.
96. Tedgui A, Mallat Z: Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86(2): 515-581.
97. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Charles H. Plasma Concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men. *Circulation* 2000; 101: 1767-1772.
98. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(5): 1628-1631.
99. Golembeski SM, West J, Tada Y, Fagan KA. Interleukin-6 Causes Mild Pulmonary Hypertension and Augments Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Mice. *Chest* 2005; 128(Suppl 6): 572-573.
100. Savale L, Tu L, Rideau D, Izziki M, Maitre B, Adnot S, et al. Impact of interleukin-6 on hypoxia-induced pulmonary hypertension and lung inflammation in mice. *Respiratory Research* 2009; 10: 6.
101. Miyata M, Sakuma F, Yoshimura A, Ishikawa H, Nishimaki T, Kasukawa R. Pulmonary hypertension in rats. Role of interleukin-6. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 108: 287-291.
102. Eddahibi S, Chaouat A, Tu L, Chouaid C, Weitzenblum E, Housset B, Maitre B, et al. Interleukin-6 gene polymorphism confers susceptibility to pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(6): 475-476.

103. M. Brock, M. Trenkmann, R. E. Gay, et al. Interleukin-6modulates the expression of the bone morphogenic protein receptor type II through a novel STAT3-microRNA cluster 17/92 pathway. *Circulation Research* 2009; 104(10), 1184–1191.
104. Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108: 1930- 1932.
105. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, et al. Associations of elevated Interleukin-6 and C-Reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106(5): 506-12.
106. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2094–2099.
107. Buckley DR, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: A systematic review and meta-analyses for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 483–95.
108. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106(12): 1439-41.
109. Volanakis JE. Complement activation by C-reactiveprotein complexes. *Ann NY Acad Sci* 1982; 89: 235–250.
110. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165–2168.

111. Quarek R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-Reactive Protein a New Predictor of Adverse Outcome in Pulmonary Arterial Hypertension *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53(14): 1211-8.
112. Li J, Li JJ, He JG, Nan JL, Guo YL, Xiong CM. Atorvastatin decreases C-reactive protein-induced inflammatory response in pulmonary artery smooth muscle cells by inhibiting nuclear factor- κ B pathway. *Cardiovasc Therapeut* 2010; 28: 8–14.
113. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator Therapy for Primary Pulmonary Hypertension in Children. *Circulation* 1999; 99: 1197-1208.
114. Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M, et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanisms. *Circulation* 2001; 103: 544–8.
115. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340: 818-819.
116. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005; 100: 131–138.
117. Atz AM, Lefler AK, Fairbrother DL, Uber WE, Bradley SM. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(3): 628–9.
118. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012; 125(2): 324-34.

119. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(5): 296-302.
120. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–9.
121. Berger RMF, Bonnet D. Treatment options for paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 321–33.
122. D’Alonzo G, Barst R, Ayres S, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–349.
123. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 100-105.
124. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89–95.
125. Poste G. Bring on the biomarkers. *Nature* 2011; 469: 156–157.
126. Matsunawa M, Isozaki T, Odai T, Yajima N, Takeuchi HT, Negishi M, Ide H, Adachi M, Kasama T, Increased serum levels of soluble fractalkine (CX3CL1) correlate with disease activity in rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(11): 3408-16.

127. Harada K, Kakuda Y, Nakamura M, Shimoda S, Nakanuma Y. Clinicopathological Significance of Serum Fractalkine in Primary Biliary Cirrhosis Dig Dis Sci [serial online] 2013 Jun [cited 2013 Jun 14].
128. Yajima N, Kasama T, Isozaki T, Odai T, Matsunawa M, Negishi M, et al. Elevated levels of soluble fractalkine in active systemic lupus erythematosus: potential involvement in neuropsychiatric manifestations. Arthritis Rheum 2005; 52(6): 1670-5.
129. Richter B, Koller L, Hohensinner PJ, Rychli K, Zorn G, Goliassch G, et al. Fractalkine is an independent predictor of mortality in patients with advanced heart failure. Thromb Haemost 2012; 108(6): 1220-7.
130. Avni T, Paret G, Thaler A, Mishali D, Yishay S, Tal G, et al. Delta chemokine (fractalkine) a novel mediator of pulmonary arterial hypertension in children undergoing cardiac surgery. Cytokine 2010; 52(3): 143-5.
131. İrkeç C, et al. Fractalkine (CX3CL1) levels in patients with Behçet's disease and neuro-Behçet's disease. J Neurol Sci 2012; 315(1-2): 120-2.
132. Haworth SG. Pulmonary hypertension in the young. Heart 2002; 88: 658–664.
133. Chen XJ, Cheng DY, Yang L, Xia XQ. The change of fractalkine in serum and pulmonary arterioles of hypoxic rat. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2007; 38(5): 756-60.
134. Zheng BX, Cheng DY, Chen XJ, Yang L, Xia XQ, Su QL. The change of fractalkine in lung tissue of rat with hypoxic pulmonary hypertension. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2009; 39(2): 227-30.

135. Schafer A, Schulz C, Eigenthaler M, Fraccarollo D, Kobsar A, Gawaz M, et al. Novel role of the membrane bound chemokine fractalkine in platelet activation and adhesion. *Blood* 2004; 103: 407– 412.
136. Serag AR, Hazaa SM, Afifi IK, Ghoname NF, Serag AR. Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted chemokine and interleukin-6 in rheumatic pulmonary hypertension, targets for therapeutic decisions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 853-8.
137. Maciocia P. Inflammatory Signaling in Pulmonary Arterial Hypertension: The Role of CRP, and the Search for New Therapies. *Cardiovasc Ther* 2010; 28: 1–4.
138. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129(5): 1313-21.
139. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Quiles J, Kaski JC. C-reactive protein predicts functional status and correlates with left ventricular ejection fraction in patients with chronic stable angina. *Atherosclerosis*. 2009; 205(1): 319-24.
140. Xuan W, Liao Y, Chen B, Huang Q, Xu D, Liu Y, Bin J, Kitakaze M. Detrimental effect of fractalkine on myocardial ischaemia and heart failure. *Cardiovasc Res* 2011; 92(3): 385-93.
141. Mabuchi N, Tsutamoto T, Wada A, Ohnishi M, Maeda K, Hayashi M, et al. Relationship between interleukin-6 production in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with congestive heart failure. *Chest* 2002; 121(4): 1195-202.
142. Jing ZC, Xu XQ, Badesch 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.

10. EKLER

EK 1. Pediatrik Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalıklar (Panama, 2011)

1. Prenatal veya Gelişimsel Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalık
 - 1.1 Maternal veya plasental bozukluklarla ilişkili
 - 1.1.1. Preeklampsi
 - 1.1.2. Koryoamnionit
 - 1.1.3. Maternal ilaç kullanımı (non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar)
 - 1.2. Fetal pulmoner vasküler gelişim bozukluğu
 - 1.2.1. Fetal pulmoner hipoplazi ile ilişkili
 - 1.2.1.a. İdiyopatik pulmoner hipoplazi
 - 1.2.1.b. Ailevi pulmoner hipoplazi
 - 1.2.1.c. Doğumsal diyafragma hernisi
 - 1.2.1.d. Hepatopulmoner füzyon
 - 1.2.1.e. Scimitar sendromu
 - 1.2.1.f. Fetal pulmoner bası ile ilişkili nedenler
 - Oligohidramnios
 - Omfalosel/Gastroşizis
 - Kistik adenomatozis
 - Fetal tümörler veya kitleler
 - 1.2.1.g. Fetal iskelet anomalileri ile ilişkili nedenler
 - 1.2.2. Fetal Akciğer Gelişimindeki Durma/Bozulma
 - 1.2.2.a. Asinar displazi
 - 1.2.2.b. Doğumsal alveolar displazi
 - 1.2.2.c. Alveolar kapiller displazi (Pulmoner venlerin yanlış dizilimi varlığında/yokluğunda)
 - 1.2.2.d. Lenfanjektazi
 - 1.2.2.e. Pulmoner arteriyel bozukluklar
 - 1.2.2.f. Pulmoner venöz bozukluklar
 - 1.3. Fetal kalp gelişimiyle ilgili bozukluklar
 - 1.3.1. Foramen ovalenin veya duktus arteriozusun erken kapanması
 - 1.3.1.a. İdiyopatik
 - 1.3.1.b. İlaç kullanımına bağlı
 - 1.3.2. Doğumsal kalp anomalileri ile ilişkili fetal pulmoner vasküler hastalıklar
 - 1.3.2.a. Büyük arter transpozisyonu ve sağlam ventriküler septum
 - 1.3.2.b. Hipoplastik sol kalp sendromu ve sağlam atrial septum
 - 1.3.2.c. Total anormal pulmoner venöz bağlantıların tıkanıklığı
 - 1.3.2.d. Ortak pulmoner ven atrezisi
2. Perinatal Pulmoner Vasküler Adaptasyon Bozukluğu
(Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu, YPPH)
 - 2.1. İdiyopatik YPPH
 - 2.2. YPPH ile ilişkili
 - 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.a. Ameliyat edilebilir
 - 3.1.1.b. Ameliyat edilemez
 - 3.1.2. Klasik Eisenmenger sendromu
 - 3.1.2.a. Eisenmenger-Basit (ASD, VSD, PDA)

- 3.1.2.b.Eisenmenger-Karmaşık (trunkus, TGA/VSD, tek ventrikül)
- 3.1.3. Küçük defekt (Defektin büyüklüğüyle ters orantılı olarak artmış pulmoner arter basıncı/pulmoner damar direnci oranı)
 - 3.1.3.a. Pulmoner hipoplazi varlığında
 - 3.1.3.b. Kalıtsal veya idiyopatik pulmoner hipertansif vasküler hastalık
- 3.2. Postoperatif pulmoner arteriyel hipertansiyon
 - 3.2.1. Şantın kapatılmasını takiben
 - 3.2.1.a. Pulmoner vasküler direnç indeksi > 3 WU.m2 (sürekli artış)
 - 3.2.1.b. Pulmoner vasküler direnç indeksi > 3 WU.m2 (nükseden artış)
 - 3.2.2. Sağlam ventriküler septum varlığında büyük arter transpozisyonu için arteriyel 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 şantını 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 Girişimi, aortopulmoner veya ventriküler pulmoner şant, PDA stenti)
 - 3.3.2. Superior vena kava-pulmoner arter anastomozu sonrası (Glenn girişi)
 - 3.3.3. Total kavopulmoner anastomozu sonrası (Fontan ameliyatı)
- 3.4. Pulmoner arter/venlerin doğumsal anormallikleriyle ilişkili pediatrik pulmoner hipertansif vasküler hastalıklar
 - 3.4.1. Pulmoner arterlerin doğumsal anormallikleriyle ilişkili pediatrik pulmoner hipertansif vasküler hastalıklar
 - 3.4.1.a. Bir pulmoner arterin aortadan kaynaklanması
 - 3.4.1.b. Pulmoner arterin tek taraflı izolasyonu/duktustan köken alması/“yokluğu”
 - 1.4.2. Pulmoner venlerin doğumsal anormallikleriyle ilişkili pediatrik pulmoner hipertansif vasküler hastalıklar**
 - 3.4.2.a. Scimitar sendromu
 - 3.4.2.b. Pulmoner ven stenozu
 - 3.4.2.c. Cantu sendromu
- 3.5. Pulmoner venöz hipertansiyon
 - 3.5.1. Doğumsal sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner venöz hipertansiyon
 - Aort stenozu/yetmezliği
 - Mitral stenoz/yetmezlik
 - Supramitral halka
 - Pulmoner ven tıkanıklığı
 - Kor triatum
 - Endokardial fibroelastozis
 - Sol ventriküler hipoplazi (Shone sendromu)
 - Doğumsal kardiyomyopati
 - Hipoplastik sol kalp sendromunda restriktif atriyal septum
 - 3.5.2. Edinilmiş sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner venöz hipertansiyon
 - Sol kalpte kapak hastalığı (romatizmal, endokardit sonrası, romatoid artrit)
 - Restriktif/Dilate/Hipertrofik kardiyomyopati
 - Konstriktif perikardiyal hastalık
- 4. Bronkopulmoner Displazi
 - 4.1. Pulmoner vasküler hipoplazi ile birlikte
 - 4.2. Pulmoner ven stenozu ile birlikte
 - 4.3. Sol ventrikül diastolik işlev bozukluğu ile birlikte
 - 4.4. Sistemik ve pulmoner şantlarla birlikte
 - Aortopulmoner kollateraller
 - Atrial septal defekt
 - Patent duktus arteriozus
 - Ventriküler septal defekt
 - 4.5. Ciddi hiperkarbi ve/veya hipoksi ile birlikte

5. İzole Pediatrik Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalık (PPHVH)
[İzole Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)]

- 5.1. İdiopatik PPHVH / İdiopatik PAH
- 5.2. Kalıtsal PPHVH / PAH
 - 5.2.1. Kemik morfojenik protein reseptörü tip II
 - 5.2.2. Aktivin reseptörü benzeri kinaz tip-1, endoglin
 - 5.2.3. Belirlenememiş genetik neden
- 5.3. İlaçlar ve toksinler
 - 5.3.1. Kesin ilişki (toksik yağ)
 - 5.3.2. Olası ilişki (amfetamin)
 - 5.3.3. Olası ilişki
 - Kokain
 - Metilfenidat
 - Diazoksit
 - Siklosporin
 - Fenilpropanolamin
- 5.4. Pulmoner venookluzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis
 - 5.4.1. İdiopatik pulmoner venookluzif hastalık
 - 5.4.2. Kalıtsal pulmoner venookluzif hastalık

6. Doğumsal Malformasyonlar/Sendromlar ile İlişkili Çok Etkenli Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalık

- 6.1. Doğumsal kalp hastalığı içeren sendromlar
- 6.2. Doğumsal kalp hastalığı içermeyen sendromlar
- Madde 6.1 ve madde 6.2, VACTERL, CHARGE, Poland, Adams-Oliver, Scimitar, Trizomi, Di George, Noonan, Von Recklinghausen, Dursun, Cantu sendromlarını içerebilir.

7. Pediatrik Akciğer Hastalıkları

- 7.1. Kistik fibrozis
- 7.2. İnterstisyel akciğer hastalığı (sürfaktan protein eksikliği)
- 7.3. Uyku bozukluğu solunumu
- 7.4. Göğüs duvarı ve vertebral kolon anormallikleri
- 7.5. Restriktif akciğer hastalıkları
- 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. Tranvenöz pacing kablolarına bağlı kronik tromboemboli
- 8.3. Hidrosefali için ventrikuloatrial şant
- 8.4. Orak hücreli anemi
- 8.5. Birincil 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 maruziyetle ilişkili
 - 9.4.1. YPPH
 - 9.4.2. Doğumsal kalp hastalığı
 - 9.4.3. İzole PPHVH veya pulmoner arteriyel hipertansiyon

10. Diğer Sistem Bozukluklarıyla İlişkili Pulmoner Hipertansif Vasküler Hastalık

- 10.1. Pediatrik portal hipertansiyon
 - 10.1.1. Doğumsal karaciğer dışı portokaval/portosistemik şant (Abernethy sendromu, sol atrial izomerizm, trizomi, portal ven atrezisi/trombozu)
 - 10.1.2. Karaciğer sirozu
- 10.2. Pediatrik hematolojik hastalıklar
 - 10.2.1. Hemolitik anemiler (beta-talassemi, orak hücreli anemi)

- 10.2.2. Splenektomi sonrası
- 10.3. Pediatrik onkolojik hastalıklar
 - 10.3.1. Malignansi ile ilişkili pediatrik pulmoner arteriyel hipertansiyon
 - 10.3.2. Kemik iliği transplantasyonu ve kemoterapi sonrası pulmoner venookluzif hastalık
- 10.4. Pediatrik 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/Hipertiroidizm
- 10.5. Pediatrik otoimmün/otoinflamatuar hastalıklar
 - 10.5.1. POEMS
 - 10.5.2. Mikst bağ doku hastalığı
 - 10.5.3. Skleroderma-sınırlı ve yaygın hastalık
 - 10.5.4. Dermatomyozit
 - 10.5.5. Sistemik lupus eritematozus (SLE)
 - 10.5.6. Antikardiolipin/antifosfolipid sendromu
 - 10.5.7. Sistemik başlangıçlı juvenil artrit
 - 10.5.8. Pulmoner venookluzif hastalık ve SLE
- 10.6. Pediatrik enfeksiyon hastalıkları
 - 10.6.1. Şistozomiazis
 - 10.6.2. HIV enfeksiyonu
 - 10.6.3. Pulmoner tüberküloz
- 10.7. Pediatrik kronik böbrek yetmezliği
 - 10.7.1. Diyaliz öncesinde, hemodiyaliz veya periton diyalizi sırasında pulmoner Arteri yel hipertansiyon
 - 10.7.2. Böbrek transplantasyonu sonrası pulmoner venookluzif hastalık

11. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Gökçen ÖZ TUNÇER

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı

Telefon: 0 505 665 56 03

E-posta: gokcenoz@hotmail.com

Doğum Yeri ve Tarihi

Ankara, 09.07.1982

Eğitim Bilgileri

- İlkokul: 1989-1993 Sarar İlkokulu (Ankara)
- Ortaokul – Lise: 1993-2000 Ankara Anadolu Lisesi

Lisans

- 2000-2007 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yüksek Lisans

- 2008-2009 Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
- 2009-2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Dil

- Almanca
- İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri

- Karabel D, Öz G, Tayman C, Köseoğlu B, Kara S, Tatlı M. Olgu sunumu Sakrokoksigeal Teratom ve Ciddi Komplikasyonları. Yeni Tıp Dergisi 2010;27: 61-63
- 5. Uludağ Pediatri Kış Kongresi 2009. Hiperinsülinemik Hipoglisemi: Olgu Sunumu. Nesibe Andıran, Duran Karabel, Gökçen Öz