



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**EİSEN MENDER SENDROMU GELİŞMİŞ ÇOCUK
HASTALARDA PULMONER ARTER İNTİMA MEDİA
KALINLIĞI İLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN
İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru YILMAZ

KAYSERİ - 2011



T.C

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANA BİLİM DALI

**EİSENMENGER SENDROMU GELİŞMİŞ ÇOCUK
HASTALARDA PULMONER ARTER İNTİMA MEDIA
KALINLIĞI İLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN
İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru YILMAZ

Danışman

Prof. Dr. Nazmi NARİN

KAYSERİ - 2011

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında çalıştığım süre içerisinde her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Öztürk'e,

Tez çalışmam başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Nazmi Narin'e ve klinik tecrübeleri ile tezime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Kazım Üzüm, Doç Dr. Ali Baykan'a,

Çalışmanın istatistiksel değerlendirme aşamasında bilgilerinden faydalandığım hocam Prof. Dr. M. Hakan Poyrazoğlu'na, biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Figen Narin'e, immünolojik parametrelerin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Türkan Patiroğlu'na, sonografik ve doku doppler değerlendirmedeki katkılarından dolayı sevgili ablam Uzm. Dr. Sertaç Hanedan Onan'a ve abim Uzm. Dr. Sadettin Sezer'e, manevi desteğinden dolayı Doç. Dr. İsmail Dursun'a, Doç. Dr. M. Köse'ye ve Uzm. Dr. Hüseyin Baz'a,

İmmunoloji, biyokimya ve genetik laboratuvarı değerli personeline,

Uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Çalışmama verilen emeğin asıl ve asil sahipleri olan hastalarım,

Sevgi ve sabırlarıyla her zaman yanımda olan canım aileme sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Ebru YILMAZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VII
ABTRACT.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EİSENMENGER SENDROMU TANIMI.....	3
2.2. PULMONER ARTER HİPERTANSİYONU.....	3
2.3. EİSENMENGER SENDROMU KLİNİK, TANI, TEDAVİ.....	9
2.4. NATRİÜRETİK PEPTİD SİSTEMİ.....	20
2.5. ÜRİK ASİT.....	25
2.6. ENDOTELYAL MİKROPARTİKÜL	29
3. MATERYAL VE METOD.....	34
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	67
7. KAYNAKLAR.....	68
TEZ ONAY SAYFASI.....	79

KISALTMALAR

PH	: Pulmoner hipertansiyon
OPAB	: Ortalama pulmoner arter basıncı
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
ES	: Eisenmenger sendromu
ASD	: Atrial septal defekt
VSD	: Ventriküler septal defekt
PDA	: Patent duktus arteriosus
PDD	: Pulmoner damar direnci
BNP	: Brain natriüretik peptid
NPR	: Natriüretik peptid reseptör
ÜA	: Ürik asit
EMP	: Endotelyal mikropartikül
NO	: Nitrik oksit
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
ANP	: Atrial natriüretik peptid
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
ICAM 1	: İntraselüler adhezyon molekül 1
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
BAT	: Büyük arter transpozisyonu
AVSD	: Atrioventriküler septal defekt

TABLO LİSTESİ

Sayfa no:

Tablo 1. Hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanımları.....	7
Tablo 2. Güncelleştirilmiş klinik pulmoner hipertansiyon sınıflandırması (Dana Point, 2008).....	8
Tablo 3. NHYA Pulmoner hipertansiyon fonksiyonel sınıflaması.....	9
Tablo 4. DSÖ Pulmoner hipertansiyon fonksiyonel sınıflaması.....	9
Tablo 5. Heath Edwards sınıflaması.....	11
Tablo 6. Hasta grubunda Eisenmenger sendromu gelişmesine neden olan doğuştan kalp hastalıklarının dağılımı.....	35
Tablo 7. Hasta grubunun anjiyografi bulguları.....	35
Tablo 8. Çalışma gruplarının genel özellikleri.....	36
Tablo 9. Grupların biyokimyasal özellikleri.....	37
Tablo 10. Grupların endotelyal mikropartikül sonuçları.....	37
Tablo 11. Grupların ultrasonografik bulguları.....	38
Tablo 12. Grupların ekokardiyografik bulguları.....	38
Tablo 13. Hasta grubunda N-terminal pro BNP düzeyi ile anjiyografik bulgular arasında ilişki.....	39
Tablo 14. Hasta grubunda N-terminal pro BNP düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki.....	39
Tablo 15. Hasta grubunda N-terminal pro BNP düzeyi ile EMP arasında ilişki.....	39
Tablo 16. Hasta grubunda ÜA düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 1.....	40
Tablo 17. Hasta grubunda ÜA düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 2.....	40

Tablo 18. Hasta grubunda ÜA düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 3.....	41
Tablo 19. Hasta grubunda ÜA düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 4.....	41
Tablo 20. Hasta grubunda ÜA düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 5.....	41
Tablo 21. Hasta grubunda CD 144 EMP düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 1.....	42
Tablo 22. Hasta grubunda CD 144 EMP düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 2.....	42
Tablo 23. Hasta grubunda CD146 EMP düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 1.....	43
Tablo 24. Hasta grubunda CD146 EMP düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 2.....	43
Tablo 25. Hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile bazı değişkenler arasında ilişki 1.....	44
Tablo 26. Hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile bazı değişkenler arasında ilişki 2.....	44
Tablo 27. Hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile biyokimyasal parametreler arasında ilişki.....	45
Tablo 28. Hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile anjiokardiyografik bulgular arasında ilişki.....	45
Tablo 29. Hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile EMP arasındaki ilişki.....	46
Tablo 30. Hasta grubunda PDD ile bazı değişkenler arasında ilişki.....	46
Tablo 31. Hasta grubunda hemoglobin düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki.....	47
Tablo 32. Hasta grubunda cinsiyet ile bazı değişkenler arasında ilişki.....	47

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no:</u>
Şekil 1. Kardiyovasküler sistemin anatomik yapısı.....	4
Şekil 2. Vasküler sistemin histolojik yapısı.....	5
Şekil 3. Eisenmenger sendromu gelişim mekanizması.....	10
Şekil 4. Pulmoner hipertansiyon gelişiminde vazoaktif mediatörlerin rolü.....	12
Şekil 5. BNP'nin oluşum mekanizması.....	21
Şekil 6. Ürik asit oluşumu.....	27
Şekil 7. Kontrol grubu akım ölçer örneği.....	36

ÖZET

Amaç: Eisenmenger sendromu; aorto-pulmoner, ventriküler veya atriyal seviyedeki soldan sağa şantın ters dönmesi sonucu oluşan geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanır. Çalışmada, Eisenmenger Sendromu gelişmiş çocuk hastalarda pulmoner arter intima media kalınlığının, N-terminal pro-brain natriüretik peptid, ürik asit, endotelyal mikropartikül düzeyi ve diğer aterosklerotik risk faktörlerinin, ekokardiyografik ve hemodinamik verilerle ilişkisini araştırmak amaçlandı.

Materyal ve metod: Eisenmenger Sendromu tanısı ile Erciyes Üniversitesi Pediatri Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen yaş ortalaması $9,2 \pm 4,8$ yıl olan (3–18 yaşları arasında) 16 hasta (10 kız, 6 erkek) çalışmaya alındı. Vasküler değişikliğin tespit edilmesi amacıyla ultrasonografik olarak pulmoner arter intima media kalınlığı ölçüldü. Biyokimyasal olarak N-terminal pro-brain natriüretik peptid, ürik asit, endotelyal mikropartikül (CD 144, CD 146) ve aterosklerotik risk faktörlerinin seviyesine bakıldı. Ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi yapıldı. Hasta grubu sağ kalp kateterizasyonu ile hemodinamik olarak değerlendirildi. Hemodinamik değerlendirme dışında elde edilen veriler sağlıklı 37 çocuğun sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında; hasta grubunun N-terminal pro-brain natriüretik peptid, ürik asit ve CD 144 ile CD 146 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$). HDL kolesterol, total kolesterol ve açlık kan şekeri düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p<0.05$). Ekokardiyografik incelemede hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Hasta grubunda, vücut yüzey alanı, vücut

kitle indeksi, sistolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: Eisenmenger sendromunda damar yatağında proliferasyon, obstrüktif yeniden biçimlenme ve inflamasyon şeklinde gelişen fizyopatolojik değişikliklerin belirlenmesinde, tanı ve tedavi yönetiminde N-terminal pro-brain natriüretik peptid, ürik asit, endotelyal mikropartikül ve pulmoner arter intima media kalınlığı ölçümünün kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Eisenmenger sendromu, N-terminal pro-brain natriüretik peptid, ürik asit, endotelyal mikropartikül, pulmoner arter intima media kalınlığı.

THE RELATIONSHIP BETWEEN PULMONARY ARTERY INTIMA MEDIA THICKNESS AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PEDIATRIC PATIENTS WHO UNDERWENT EISENMENGER SYNDROME

ABSTRACT

Objective: Eisenmenger syndrome is defined as irreversible pulmonary hypertension, which occurs due to reversal of the left-to-right shunt at aorta-pulmonary, ventricular or atrial levels. In the present study, it was aimed to investigate the relationship of pulmonary artery intima-media thickness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, uric acid, endothelial micro-particle levels and other atherosclerotic risk factors with echocardiographic and hemodynamic data in children with Eisenmenger syndrome.

Material and Method: Sixteen patients (10 girls and 6 boys; mean age 9.2 ± 4.8 years, range: 3-18 years), who have been followed for Eisenmenger Syndrome in Pediatric Cardiology Department of Erciyes University recruited to this study. In order to detect vascular changes, intima-media thickness of pulmonary artery was measured by sonography. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, uric acid, endothelial micro-particle (CD 144, CD 146) levels and levels of atherosclerotic risk factors were measured by biochemical studies. Echocardiography was performed to assess ventricular functions. Patient group was assessed hemodynamically via right cardiac catheterization. All data, except hemodynamic data, were compared to those obtained from 37 healthy children.

Findings: When patient and control groups were compared in terms of biochemical parameters, it was found that N-terminal pro-brain natriuretic peptide, uric acid, CD 144 and CD 146 levels were significantly higher in patient group than

controls ($p<0.05$). HDL cholesterol, total cholesterol and fasting blood glucose levels were found as significantly lower in patient group, when compared to controls ($p<0.05$). In echocardiography, intima-media thickness was found significantly higher in patient group than controls ($p<0.05$). In the patient group, body surface area, body mass index, systolic blood pressure and mean blood pressure values were found significantly lower than controls ($p<0.05$).

Conclusion: It was concluded that N-terminal pro-brain natriuretic peptide, uric acid, endothelial micro-particle and pulmonary artery intima-media thickness measurements should be used in the management of Eisenmenger Syndrome and in order to detect physiopathological changes, which occur as proliferation at vascular bed, obstructive remodeling and inflammation and thrombosis.

Keywords: Eisenmenger Syndrome, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, uric acid, endothelial micro-particle, thickness of pulmonary artery intima media

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eisenmenger Sendromu, aorto-pulmoner, ventriküler veya atriyal seviyedeki soldan sağa şantın ters dönmesi sonucu oluşan, geri dönüşümsüz, pulmoner damar direncinde artışla karakterize ve pulmoner damar düzeninde yapısal, fonksiyonel değişiklikleri içeren, pulmoner hipertansiyonun ileri formudur (1,2).

Eisenmenger sendromu nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte, tedavi ve takibi zor, mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Bu nedenle hastalığın tanı, tedavi, takip ve önlenmesinde multidisipliner yaklaşıma ihtiyaç vardır. Klinik ve hemodinamik değerlendirmelerle tedavi yaklaşımına kılavuzluk edebilecek bilgiler edinilir.

Brain natriüretik peptid, kardiyak basınç ve aşırı hacim yüklenmesine cevap olarak kardiyak miyositlerden salgılanan peptid hormondur. Brain natriüretik peptid esas olarak ventriküler dokudan salgılanır ve salınımı, ventriküler gerilme ile uyarılır. N-terminal pro-brain natriüretik peptid düzeyleri, sağ ventrikül işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır (3). Pulmoner hipertansiyonu olan çocuklarda brain natriüretik peptid seviyesi ile fonksiyonel ve hemodinamik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (4). N-terminal pro-brain natriüretik peptid düzeylerinin başlangıçta risk düzeyi belirlenirken ölçülmesi tavsiye edilmektedir. N-terminal pro-brain natriüretik peptidin hastalığın prognozu ve tedavi başarısını değerlendirmede rolü olabilir.

Ürik asit, purin metabolizmasının son oksidasyon ürünüdür. Serum urat

seviyeleri oksidatif metabolizma bozukluğu durumlarında yükselebilir. Çeşitli çalışmalar pulmoner hipertansiyonda yüksek ürat seviyelerinin, hastalığın şiddeti ve mortalite ile bağımsız korele olduğunu göstermiştir (3). Çocuk hastalarda serum ürik asit düzeyi ile hemodinamik parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (5). Ürik asitin tedavinin etkinliği ve mortalitenin tahmininde rolü olabilir.

Endotel proinflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, enfeksiyon ajanları, lipoproteinler, oksidatif stres gibi uyarılara cevap verebilme yeteneğine sahip vasküler hemostazisin sürdürülmesinde hayati önemi olan organlardan biridir. Deneysel çalışmalarda vasküler hastalığın başlangıcında endotelde meydana gelen değişikliklerin belirleyici faktör olduğu kanıtlanırsa da, in vivo olarak damar dokusu non invaziv olarak değerlendirilmediğinden insan hastalıklarının gelişiminde endotelin katkısı tam olarak gösterilememiştir (6,7). Mikropartiküller ise hücre zarından köken alan inflamasyon, koagülasyon ve vasküler fonksiyonlarda rol alan küçük veziküllerdir (8). Erişkin pulmoner hipertansif hastalarda endotelial mikropartikül yüksekliği ile mortalite arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (9). Endotelial mikropartikül yüksekliği, çocuklarda, pulmoner hipertansiyonun geri dönüşümlü olup olmadığının tahmininde ise anlamlı bulunmamıştır (10). Endotelial mikropartikülün tedavinin etkinliği ve mortalitenin tahmininde rolü olabilir.

Damar duvar kalınlığının artması ve arteriyal vazodilatasyon fonksiyonlarının bozulmasının erken subklinik aterosklerozun bulguları olduğu gösterilmiştir (11). Literatürde pulmoner arter intima media kalınlığının değerlendirildiği intravasküler ultrasonografi, MR görüntüleme çalışmaları olmakla birlikte invaziv ya da pahalı yöntemler olmaları nedeniyle kullanımları pratik değildir. Bu nedenle transtorasik ultrasonografi yaygın şekilde kullanılan, pratik ve invaziv olmayan bir tanı aracıdır. Elde edilen veriler prognoz ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Literatürde pulmoner arteriyal hipertansiyon ya da Eisenmenger Sendromu gelişmiş çocuk hastalarda, tanı, tedavi ve prognoz takibinde kullanılabilecek biyokimyasal belirteçler, sonografik ölçümler ile ilgili çalışmalar az bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, Eisenmenger Sendromu gelişmiş çocuk hastalarda N-terminal probrain natriüretik peptid, ürik asit, endotelial mikropartikül düzeyi ile pulmoner arter intima media kalınlığının hastalığın prognozunu tahmindeki yeri ve sonuçların ekokardiyografik veriler, hemodinamik parametrelerle ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. EİSENMENGER SENDROMU (ES) TANIMI

ES, soldan sağa şantı olan doğumsal kalp hastalıklarına bağlı pulmoner damar direncinde artış ve şantın ters dönmesidir (12).

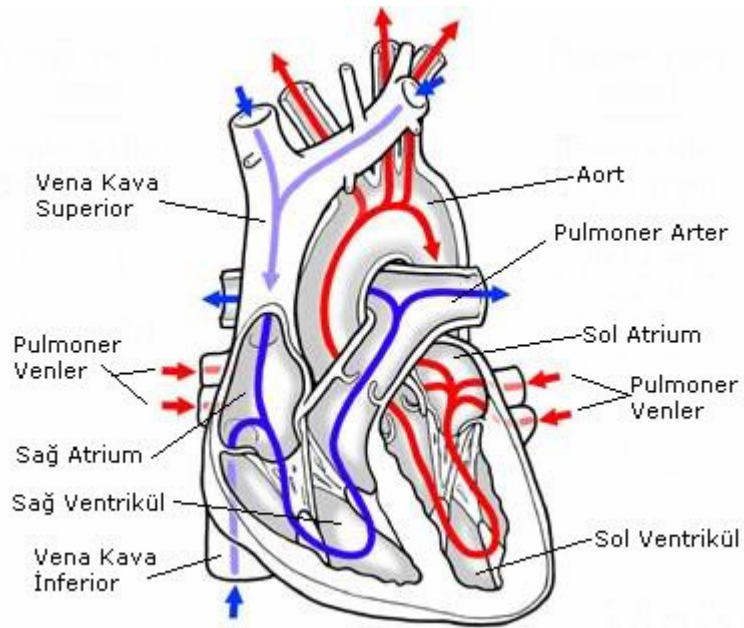
2.2. PULMONER ARTER HİPERTANSİYONU (PAH)

2.2.1. TANIM

Pulmoner Hipertansiyon (PH), dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB)'nın 25 mmHg'dan fazla olması şeklinde tanımlanmıştır. Son dönemlerde mevcut veriler yeniden değerlendirildiğinde dinlenme sırasında ölçülen normal OPAB değerinin 14 ± 3 mmHg, normalin üst sınırının ise yaklaşık 20 mmHg olduğu gösterilmiştir. OPAB değerinin 21 ile 24 mmHg arasında olmasının anlamı bilinmemektedir. Egzersiz sırasındaki PH'nun sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen OPAB değerinin 30 mmHg'dan fazla olması şeklinde tanımlanması yayımlanmış verilerle desteklenmemektedir ve sağlıklı bireylerde çok daha yüksek değerler saptanabilmektedir. Dolayısıyla, günümüzde egzersiz sırasında sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen PH için herhangi bir tanım bulunmamaktadır (13).

2.2.2. PULMONER ARTERİN ANATOMİSİ

Pulmoner arter, arter olmasına rağmen venöz kan taşır. Sağ ventriküldeki venöz kanı akciğerlere taşıyan kısa, fakat kalın bir arterdir. Sağ ventriküldeki conus arteriosus'un tabanından başlar. Önce aorta ascendens'in önünde olmak üzere yukarı ve biraz da öne doğru uzanır ve daha sonra sol tarafına geçer. Arcus aorta'nın hemen altında, a. Pulmonalis dekstra ve sinistra olmak üzere hemen hemen eşit çaplı iki dala ayrılır. Beş ile altıncı vertebra arasındaki discus intervertebralis hizasında bulunan bu çatallanma yerine bifurcatio trunci pulmonalis denir (Şekil 1) (14).



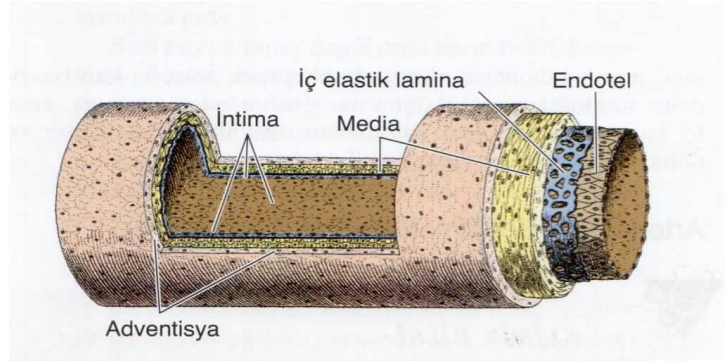
Şekil 1. Kardiyovasküler sistemin anatomik yapısı (15)

2.2.3. PULMONER ARTERİN HİSTOLOJİSİ

Çapı belli bir ölçünün üzerinde olan tüm kan damarları ortak bazı özelliklere ve genel yapıya sahiptir. Kan damarları genel olarak aşağıda sıralanan katmanlardan (tunika, örtü) oluşur (Şekil 2):

Tunika intima: Tunikayı, altında tek tük düz kas hücresi barındıran gevşek bağ dokusu üzerinde tek kat endotel hücreleri oluşturur. Arterlerin intiması en dıştaki intima bileşeni olan iç elastik lamina ile mediadan ayrılır. Elastinden oluşan bu laminada damar duvarının derin kısımlarında yer alan hücreleri besleyecek olan maddelerin difüzyonunu olası kılacak şekilde aralıklar (fenestra) bulunur. Ölüm

durumunda kan basıncı söz konusu olmadığından ve damar kontraksiyonu yüzünden doku kesitlerinde arterlerin tunika intiması genellikle kıvrımlı görünür.



Şekil 2. Vasküler sistemin histolojik yapısı (16)

Tunika media: Başlıca sarmal biçiminde dizilmiş düz kas hücrelerinin oluşturduğu üst üste gelmiş tabakalarda oluşur. Bu kas hücreleri arasında değişken çoklukta elastik lifler ve lameller, retiküler lifler (tip III kollojen), proteoglikanlar, glikoproteinler vardır. Düz kas hücreleri bu hücre dışı matriksin hücresel kaynağıdır. Arterlerde media tabakasını adventisyadan ayıran ince bir dış elastik lamina bulunur.

Tunika adventisya: Esas olarak uzanlamasına dizilim gösteren kolajen ve elastik liflerden oluşur. Adventisyada tip I kollojen bulunur. Adventisya tabakası genellikle içinden geçtiği organın etrafını saran bağ dokusu ile giderek kaynaşır.

Büyük elastik arterlerde media tabakası elastinden yoğun olduğu için sarı renkte görülür. İntima muskular arterdekine nazaran daha kalındır. Media tabakasında yaşla beraber artan, üst üste yerleşmiş ve delikli bir dizi şeklinde elastik lamina katmanı mevcuttur. Elastik laminalar kan akımının daha düzenli olması gibi önemli bir işlevin yerine getirilmesine yardımcı olur. Ventrikül kasılması sırasında büyük arterlerin elastik laminaları gerilir ve basınç değişim miktarını azaltır. Ventrikül gevşemesi sırasında ventrikül basıncı düşük bir düzeye iner, ancak büyük arterlerin elastik yapısı arter içi kan basıncının sürekliliğinin sağlanmasına yardım eder.

Pulmoner arterler, akciğer dolaşımında düşük basınçla karşılaşan ince duvarlı damarlardır (sistolik 25 mmHg, diastolik 5 mmHg). Bu arterler, pulmoner venlerden daha fazla düz kas hücresi ve elastik lif içerir. Arterlerde iç elastik zar vardır, bu yapı pulmoner venlerde bulunmaz (16).

2.2.4. PULMONER HİPERTANSİYONUN KLİNİK SINIFLANDIRMASI

1973'te, ilk uluslararası birincil pulmoner hipertansiyon konferansında benimsenen ilk sınıflandırmadan bu yana klinik PH sınıflandırması bir dizi değişiklik geçirmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) kılavuzunda, sırasıyla 1998 ve 2003'te gerçekleştirilen 2. ve 3. dünya PAH konferanslarında önerilen Evian-Venice sınıflandırması benimsenmiştir. Bu sınıflandırmalarda PH saptanan klinik durumlar, patolojik, fizyopatolojik ve terapötik özelliklerine göre beş gruba ayrılmaktadır. Farklı klinik gruplardaki pulmoner arter basıncı ve pulmoner damar direnci (PDD) değerlerinde benzer düzeylerde artışlar olmasına karşın, altta yatan mekanizmalar, tanısallık yaklaşımlar ve bunların prognostik ve terapötik sonuçları birbirinden bütünüyle farklıdır. Kaliforniya'nın Dana Point kentinde 2008 yılında gerçekleştirilen 4. Dünya PH Sempozyumu'nda, Evian-Venice sınıflandırmasındaki genel felsefi yaklaşım ve yapı korunurken, özgül bazı noktalarda bu tanımları daha iyi açıklığa kavuşturan ve yeni bilgileri göz önünde bulunduran düzeltmeler yapılması konusunda görüş birliğine varılmıştır (13).

PAH (1. grup), akciğer hastalıklarına bağlı PH, kronik tromboembolik PH ya da seyrek görülen diğer hastalıklar gibi başka prekapiller PH nedenleri (Tablo 1) olmaksızın prekapiller PH'nun varlığı ile karakterize klinik durumdur (13) (Tablo 2). Erişkin için kabul edilen PAH sınır değeri çocukluk yaş dönemlerinde de geçerlidir. Ancak günlük rutin ekokardiyografik incelemelerde sınır pratik olarak, "sistemik basıncın yarısı" olarak da kabul edilebilir. Bu değerler çocukların vücut ağırlıkları ile değişmektedir (16).

Çocuklarda idiyopatik PAH'ın erişkinlere göre oldukça nadir olması sebebiyle, çocukluk yaş dönemlerinde PAH denildiğinde, öncelikle doğuştan kalp hastalığı, özellikle de geniş sol-sağ şanti ile birlikte olan çocuklar akla gelir (17).

Çocuklarda gerçek PH insidans ve prevalansının ne olduğu bilinmemektedir. Klinik sınıflandırmaya dahil edilmiş bütün PH formları (Tablo 2) çocuklarda da tanımlanmıştır, ancak hastaların çoğunda doğuştan kalp hastalığı ile bağlantılı, idiyopatik ya da kalıtsal PH formları görülmektedir (13).

Tablo. 1. Hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanımları (13)

Tanım	Özellikler	Klinik gruplar
Prekapiller PH	OPAB ≥ 25 mmHg PKUB ≤ 15 mmHg KD normal ya da azalmış*	1. PAH 3. Akciğer hastalığına bağlı PH 4. Kronik tromboembolik PH 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
Postkapiller PH	OPAB ≥ 25 mmHg PKUB > 15 mmHg KD normal ya da azalmış* TBG ≤ 12 mmHg TBG > 12 mmHg	Sol kalp hastalığına bağlı PH

*Sistemik-pulmoner şantlar (sadece pulmoner dolaşımında), anemi, hipertiroidi ve benzerleri gibi hiperkinetik durumlarda KD yüksek olabilir. KD = kalp debisi; OPAB = ortalama pulmoner arter basıncı; PH = pulmoner hipertansiyon; PKUB = pulmoner kapiller uç basıncı; TBG = transpulmoner basınç gradyanı (ortalama PAB – ortalama PKUB).

PH çok sayıda klinik durumda görülebilir (Tablo 2)

2.2.5. PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONDA PROGNOZ

Hastalığın prognozu bulguların ağırlığı ile yakından ilişkili olup erken tanı ve tedavi son derece önemlidir (18). Doğuştan kalp hastalığı ve sol-sağ şantı olan çocuklarda ek kalp anomalilerinin neler olduğuna bağlı olarak, klinik gidişte tamamen farklı bir seyir izlenebilir. Birlikte pulmoner darlık olması durumunda PAH bulguları daha geç ortaya çıkabilir, hatta orta derecede veya ciddi pulmoner darlık durumunda akciğerler PAH açısından koruma altındadır. Buna karşılık, özellikle Down sendromlu çocuklarda var olan üst hava yolu darlığına bağlı olarak gelişen alveoler hipoksi sonucu, PH daha erken ortaya çıkar ve daha hızlı ilerler. Birlikte olan pulmoner atrezi ve aorto-pulmoner kollateral arterlerin varlığı durumunda, ventriküler septal defekt (VSD) olup olmasına göre klinik seyir değişkendir. Bu sebeple, PH'lu hastaların belirlenmesi için tüm ek anomalilerin ortaya konması gerekir. Klinik olarak PH'lu hastaların ciddiyetini ifade etmek için New York Kalp Derneği'nin (NYHA) fonksiyonel kapasite sınıflaması (Tablo 3) veya Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fonksiyonel sınıflaması kullanılmaktadır (13, 19) (Tablo 4).

Tablo 2: Güncelleştirilmiş klinik PH sınıflandırması (Dana Point, 2008) (13)

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) 1.1 İdiyopatik 1.2 Kalıtsal 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK1, endoglin (kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile birlikte ya da tek başına) 1.2.3 Bilinmeyen 1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı 1.4 Diğer hastalıklarla bağlantılı (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' Pulmoner venooklüzif 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 Valvüler hastalık
3 Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon 3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı 3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar 3.4 Uykuda solunum bozuklukları 3.5 Alveoler 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 Hematolojik bozukluklar: miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi 5.2 Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz, nörofibromatoz, vaskülit 5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları 5.4 Diğerleri: tümöral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek 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 bağışıklık eksikliği virüsü; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon.

Tablo 3. NHYA Pulmoner Hipertansiyon fonksiyonel sınıflaması (13)

SINIF 1	PH olan, ancak buna bağlı fiziksel aktivite kısıtlanması olmayan
SINIF 2	PH olan ve buna bağlı hafif fiziksel aktivite kısıtlanması olan
SINIF 3	PH olan ve buna bağlı belirgin fiziksel aktivitede kısıtlanması olan
SINIF 4	PH olan ve semptomlar gelişmeden hiçbir fiziksel aktivitede bulunamayan

Tablo 4. DSÖ Pulmoner Hipertansiyon fonksiyonel sınıflaması (13)

SINIF 1	PH olan, ancak buna bağlı fiziksel aktivite kısıtlanması olmayan hastalar. Olağan fiziksel aktiviteler beklenenin üzerinde dispne ya da halsizlik, göğüs ağrısı ya da bayılma hissine neden olmaz.
SINIF 2	PH olan ve buna bağlı hafif fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Hasta, dinlenme sırasında rahattır. Olağan fiziksel aktiviteler beklenenin üzerinde dispne ya da halsizlik, göğüs ağrısı ya da bayılma hissine neden olur.
SINIF 3	PH olan ve buna bağlı belirgin fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Hasta dinlenme sırasında rahattır. Olağan düzeyin altında fiziksel aktivite, beklenenin üzerinde dispne ya da halsizlik, göğüs ağrısı ya da bayılma hissine neden olur.
SINIF 4	PH olan ve semptomlar gelişmeden hiçbir fiziksel aktivitede bulunamayan hastalar. Bu hastalarda sağ kalp yetersizliği bulguları vardır. Dispne ve/veya halsizlik dinlenme sırasında bile gözlemlenebilir. Her türlü fiziksel aktivitede rahatsızlık artar.

2.3. EİSEN MENDER SENDROMU KLİNİK, TANI VE TEDAVİ

2.3.1. TARİHÇE

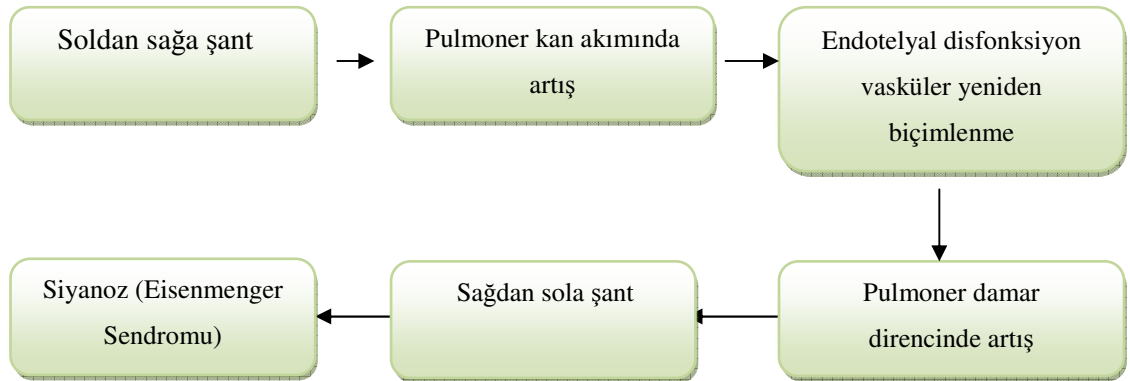
İlk olarak 1897 yılında, Eisenmenger tarafından egzersiz intoleransı, siyanoz, kalp yetmezliği, hemoptizinin olduğu 32 yaşında erkek hastada bildirildi. Otopside geniş ventriküler septal defekt ve overriding aorta saptandı. Geniş Şantın eşlik ettiği doğuştan kalp hastalığı ve pulmoner hipertansiyon gelişimi arasındaki ilişki ilk olarak tanımlandı. 1958 'de Paul Wood tarafından Eisenmenger, soldan sağa şant'a bağlı yüksek pulmoner kan akışının, pulmoner vasküler oklüziv hastalık ve defekt

boyunca şant'ın tersine dönmesi ile sonuçlandığı durumları tanımlamak için kullanıldı (20).

ES, endüstrileşmiş ülkelerde şu an nadiren görülürken çocuk kardiyovasküler cerrahisinin kullanılmadığı çoğu gelişmekte olan ülkelere yaygın olmaya devam etmektedir (2).

2.3.2. EİSEN MENDER SENDROMUNUN PATOFİZYOLOJİSİ

PAH'nun ortaya çıkması, sağ kalp yetmezliği ve ölüme yol açan pulmoner vasküler hastalıkla yakından ilişkilidir. Doğuştan kalp hastalığı olan çocuklar eğer tedavi edilmezlerse, büyük bir bölümünde sol-sağ şant sonucu PAH gelişecektir. Artan pulmoner kan akımına bağlı olarak, PDD'nde artış ortaya çıkar, pulmoner arter basıncı yükselir, bu durum zamanla pulmoner arteriyollerde “obstrüktif arteriyopati”ye yol açar. Eğer PDD, sistemik direncin de üzerine çıkarsa, sol-sağ şant tersine döner ve ES gelişir (Şekil 3) (21, 22).



Şekil 3. Eisenmenger sendromu gelişim mekanizması

PAH'da görülen temel histopatolojik değişiklikler, damarsal yeniden biçimlenme olup, bu hastalığın etyolojisine göre değişen bir süreçtir. Pulmoner arteriyollerde, düz kas hücrelerinin çoğalması sonucu medial hipertrofinin yerini zamanla “dilatasyon kompleksleri”, “pleksojenik lezyonlar” ve “fibrinoid nekroz” alanları alır. Bu durum damar lümenlerinde daralmalara yol açar ve genelde kabul edilen şudur; bu patolojik bulguya kadar olan süreç erken ve geri dönüşümün olabileceği evredir (reversibl), ilerleyen evrelerden geri dönüş olmaz (21,22). ES'nde gerçekleşen histopatolojik değişiklikler için Heath Edwards sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 5) (23). Endotel hücre disfonksiyonuna bağlı tromboksan

A2, endotelin-1 gibi vazokonstrüktörlerin aşırı üretimi ve nitrik oksit, prostasiklin gibi vazodilatörlerin ise üretiminde azalma olur (Şekil 4) (24).

Tablo 5. Heath Edwards sınıflaması (23)

Grade I: Arterial medial hipertrofi
Grade II: İntimal proliferasyon
Grade III: İntimal fibrozis, oklüzyon
Grade IV: Fleksiform lezyonlar
Grade V: Hemosiderin- yüklü makrofajlar
Grade VI: Nekrotizan arterit

2.3.3. SIKLIĞI

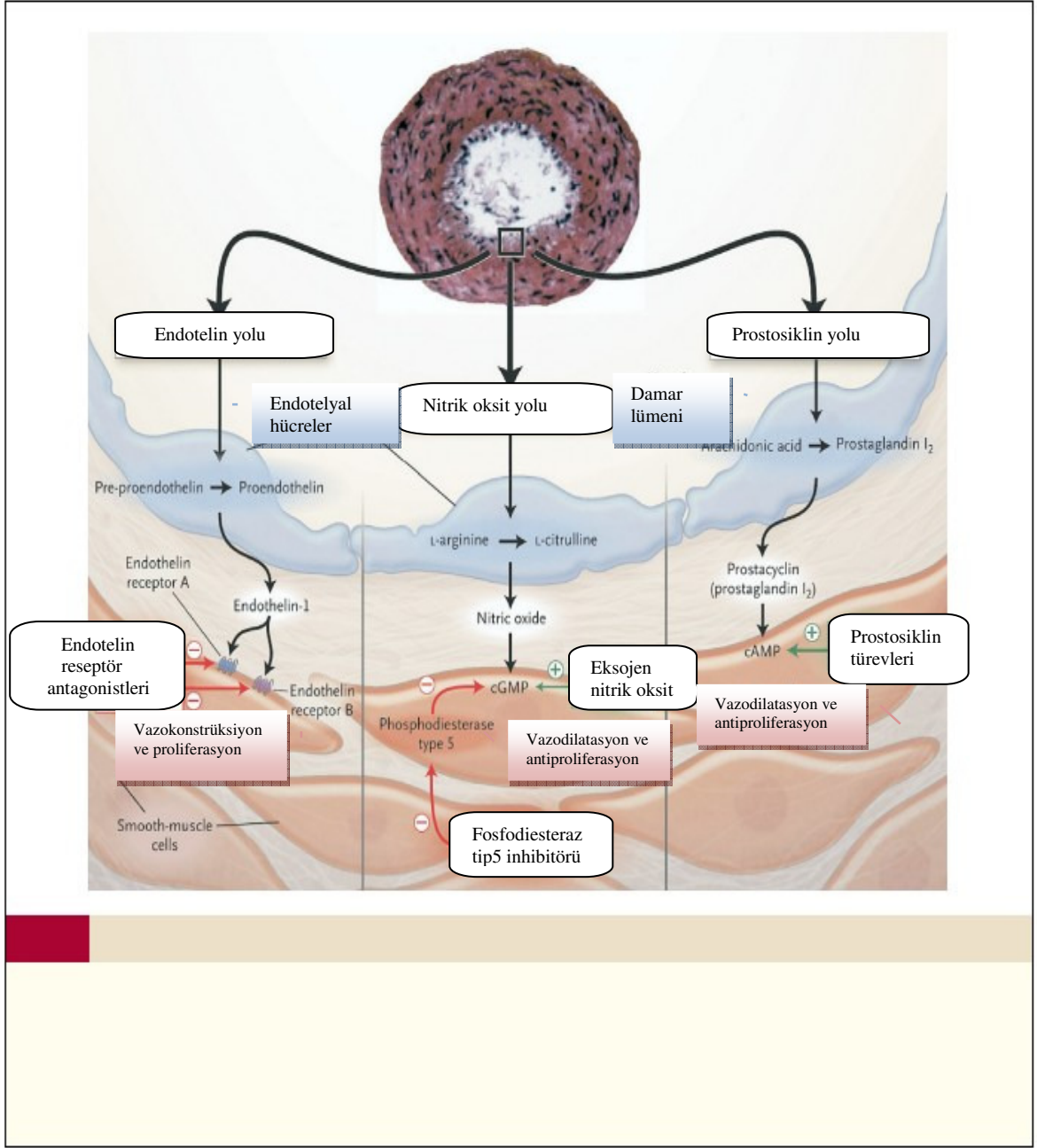
ES insidansı bilinmemektedir. Hollanda da yapılan bir çalışmada ACHD kiliniğine başvuran hastaların %1'nde, ASD ve PH 'u olan hastaların % 58'nde ES geliştiği tespit edilmiştir. ES gelişimi soldan sağa olan şantın büyüklüğü ve lokalizasyonuna bağlıdır. Küçük ve orta boyutlarda olan VSD'lerde ES gelişim riski %3 olarak bulunmuştur. Ancak geniş VSD'lerde bu oran %50'ye çıkmaktadır (1).

ES gelişiminde cinsiyet üstünlüğü yoktur. ES genellikle prepubertal dönemde gelişir, ancak adölesan ve erken erişkin döneminde de gelişilebilir (25).

2.3.4. TANI

Üçüncül bakım merkezinde bulunan komplike olmamış hastalar için araştırmaların amacı aşağıda belirtilenleri sağlamaktır :

1. Şiddetli PH'un tanısını doğrulama
2. Temelde yatan kalp lezyonlarını doğru olarak karakterize etme
3. PDD ve diğer hipoksi nedenlerinin ortaya çıkması durumunda geriye dönüşümlü nedeni ortadan kaldırmak
4. Çoklu organ fonksiyon bozukluğunun boyutunu değerlendirmek (20)



Şekil 4. Pulmoner hipertansiyon gelişiminde vazoaktif mediatörlerin rolü (24)

Kapsamlı bir aile öyküsü ve gebelik, doğum ve postnatal döneme ilişkin ayrıntılarla hastanın özgeçmişinin bilinmesi zorunludur. Akciğer grafisi, kardiyomegali, kalp boşluklarının, akciğer parankiminin ve akciğer hipoperfüzyon alanlarının (budanmış ağaç dalı bulgusu) değerlendirilmesine olanak sağlar. Elektrokardiyografide, sağ ventrikül hipertrofisi ve ventrikül zorlanması bulgusu, sağ atriyal dilatasyonun gösterilmesi PH'ı destekleyen ve düşündüren kanıtlardır. Ekokardiyografik incelemede, kalp defektleri saptanabilir, ayrıca PAH tanısında tarama amacıyla kullanılabilir. Egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi için 6 dakika yürüme testi ve kardiyopulmoner egzersiz testi yapılabilir, ancak uzmanlık gerektirir ve test yaşa uyarlanmalıdır. Kan gazı takiplerinde tipik olarak parsiyel arteriyel oksijen basınç değeri düşüktür. Bağ dokusu ve sistemik hastalıklara bağlı gelişen PH tanısı için biyokimyasal, hematolojik ve tiroid fonksiyon testleri ve otoimmün tarama yapılabilir. Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi, akciğer parankiminin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Pulmoner arterlerdeki genişlemeleri, dolma defektlerini ve patolojileri belirlemek için bilgisayarlı tomografi anjiyografiden faydalanılabilir. Kronik pulmoner tromboembolizm için, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi anjiyografiden daha hassastır. Sağ ventrikülün görüntülenmesinde iyi bir yöntem olan kalp manyetik rezonans görüntüleme doğuştan kalp defektlerinin ortaya konmasına yardımcı olur ve anjiyografi ile pulmoner dolaşımı araştırmada yararlıdır (13, 17, 20).

PAH tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluk derecesini değerlendirmek ve pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini test etmek için sağ kalp kateterizasyonu yapılması gerekir. Erişkinlere benzer bir tanısal değerlendirme yapılması önerilmektedir (13). PH olan çocuk hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada mortalite %1,4 olarak tespit edilmiştir (26). Sağ kalp kateterizasyonu sırasında şu değişkenler kaydedilmelidir: sistolik, diyastolik ve ortalama pulmoner arter basıncı, sağ atriyal basınç, pulmoner kapiller uç basıncı ve sağ ventrikül basıncı. Kalp debisi üç kez ölçülmeli ve oksijen tüketimi değerlendiriliyorsa ölçümlerde tercihen termidilüsyon ya da Fick yöntemi kullanılmalıdır. Sistemik-pulmoner şant olması durumunda Fick yönteminin kullanılması zorunludur. Superior vena kava, pulmoner arter ve sistemik arter kanlarında oksijen saturasyonu da belirlenmelidir. Bu verilerden pulmoner kan akımı ve PDD hesaplanır. Bundan sonra pulmoner damar yatağın vazodilatatör ilaçlara vereceği cevabı ortaya çıkarmak üzere, burundan 10

dakika %100 oksijen inhalasyonundan sonra ölçümler tekrarlanır. Bu amaçla bazı merkezler nitrik oksit (NO) veya prostasiklin gibi vazodilatör ilaçları da kullanmaktadır. Yapılan bu vazodilatör testler, yüksek olan pulmoner arter basıncının test sonrası ne ölçüde düşeceğini göstermesi açısından önemlidir, bir başka ifade ile ne derece geriye dönebilir (reversibl) olduğu hakkında fikir vermektedir. Hesaplanan PDD 12 ünite/m² ve üzerinde ise, yapılan vazodilatör testlere beklenen cevap alınamazsa, PAH'un geri dönüşü olmayan bir aşamada (irreversibl) olduğuna karar verilir. Eğer PDD 12 ünite veya bunun üzerinde hesaplandığı halde, yapılan vazodilatör testler sonrası PDD 12 ünite/m²'nin altına düşüyorsa, pulmoner damar yatağının vazodilatör ilaçlara cevap verdiği şeklinde yorumlanır. Elde edilen verilerle ameliyat endikasyonu belirlenir. Sonuç olarak sağ kalp kateterizasyonu PH tanısını koymada altın standart yöntem olmaya devam etmektedir (27).

2.3.5. KLİNİK

Semptomlar, pulmoner kan akımında artış ve fizyolojik stresse bağlıdır. Diğer semptomlar siyanotik doğuştan kalp hastalıklarıyla ilişkili multisistem komplikasyonlar sonucu gelişir (20).

Hastalarda sabit ve yüksek damar direncine bağlı egzersiz toleransında azalma, nefes darlığı, senkop, ani ölüm; eritrositoza ikincil viskozitede artış, nisbi demir, folik asit, vitamin B12 eksikliği, trombositopeni, trombosit fonksiyonlarında bozukluk; kanamaya eğilime bağlı hemoptizi, serebral hemoraji, menoraji, epistaksis; sağ ventriküler yetmezliğe bağlı hepatomegali ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluk; eritrositoz ve trombosit fonksiyonlarında bozukluğa bağlı serebrovasküler, intrapulmoner, retinal hasar; perfüzyonda azalmaya bağlı böbrek fonksiyonlarında bozulma, kan üre azotunda, ürik asit (ÜA) ve kreatinin değerlerinde yükselme; eritrositoz ve hepatobilier fonksiyonlarda bozulmaya bağlı kolesistit, indirekt hiperbilirubinemi, safra taşı oluşumu; infektif endokardite bağlı son organ abseleri; hipertrofik artropati, clubbing görülebilir (13, 17, 20).

2.3.6. MORTALİTE

Pulmoner kan akım artışında yetersizlik, sınırlı oksijen uptake ve egzersiz toleransında bozulmaya neden olur. Sistemik vasküler dilatasyon, sistemik arteriyel hipotansiyona ve sonuçta senkoba yol açar. Sağkalım, PH'un süresine ve ek problemlerin varlığına bağlıdır. Sağkalım, ağırlıklı olarak sağ ventrikül fonksiyonu ile ilişkilidir (13). Eisenmenger sendromu gelişen hastalar 3-4. dekada kadar yaşayabilirler. ES'nda 10 yıllık sağ kalım %80, 15 yıllık sağ kalım oranı % 77 ve 25 yıllık sağkalım oranı %42 olarak tespit edilmiştir. Saha ve ark.'larının yaptığı çalışmada senkop, artmış sağ ventrikül dolum basıncı ve düşük sistemik oksijen saturasyonunu (%85) kötü prognostik faktörler olarak saptanmıştır (24). Terminal dönemde hipoksemi, aritmi, PDD'nde artış, sistemik damar direncinde azalma olur (13).

Tıbbi tedavi olanağı bulunamayan, akciğer ya da kalp–akciğer transplantasyonu listelerine dahil edilen hastalardan ES bulunanlarda sağkalım idiyopatik PAH'tan daha iyidir ve 3 yıllık sağkalım oranları tedavi edilmeyen idiyopatik PAH'ta %35 iken, ES gelişmiş hastalarda %77'dir. Ayrıca, egzersiz toleransındaki azalma açısından doğuştan kalp hastalığı olan hastalar arasında en şiddetli sorun yaşayanlar ES gelişen hastalardır (13).

2.3.7. TEDAVİ

ES gelişen çoğu hastada çoklu organ sistemlerinin bozulduğunu bilerek çok disiplinli bir yaklaşımla hastaların kontrol edilmesi gerekir. Hasta eğitimi, davranış değişiklikleri ve potansiyel tıbbi risk faktörlerinin farkına varılması tedavinin önemli boyutlarıdır. Tedaviye yanıtı öngörmek güçtür ve bazı hastalarda çarpıcı yanıtlar alınırken, bazılarında bir üst tedavi basamağına geçilmesi gerekmektedir. Rastgele yöntemli kontrollü çalışma sonuçları olmamakla birlikte, çocuklarda kullanılan tedavi algoritması erişkinlerdeki ile aynıdır. Bu alanda uzmanlaşmış bazı merkezlerde özgül tedavi algoritmaları önerilmiş olsa da, bunlar erişkin algoritmalarına benzemektedir. Yeni tedavilerin çocuklarda kullanılacak dozlarını kesin olarak doğrulamak üzere çok az çalışma yapılmıştır (13).

Egzersiz intoleransı, ES gelişmiş hastalarda devamlı vardır ve dehidratasyon riski özellikle tropik iklimlerde önemlidir. Sık seyahat ve ev ile işyeri arası uzun mesafeleri gerektiren mesleklerden sakınılmalıdır. Hastalara meslek seçimi ve faaliyetler yönünden eğitim ve danışmanlık özellikle önemlidir. Hava yolu seyahati yapılabilir, fakat uzun uçuşlara ilişkin dehidrastasyonun bol sıvı alımı ile engellenmelidir (28). 2500 metreyi aşan yüksekliklere akut maruziyetlerin önlenmesi gerekir (29). Endokardit profilaksisi ve ağız diş hijyenine özenli bakım zorunludur. İnfluenza ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı yıllık aşılamanın bu enfeksiyonların yaygın olduğu bölgelerde dikkatle yapılması gerekir (13).

Maternal ve fetal mortalite açısından gebelik önemli riske sahiptir. Gebelik risklerinin, tanı doğrulanır doğrulanmaz ES gelişmiş kadınlara açıklanması gerekir. Gebelikten korunma tercihleri progesteron emdirilmiş intrauterin spiralleri ve deri altı progesteron implantını içermektedir. Standart oral östrojen gebelik önleyici haplar tromboz riski ile ilişkilendirilmiştir ve laparoskopik sterilizasyon genel anestezi riskini taşımaktadır. Hastaya gebe kaldığı ve gebeliğin sonlandırılmasını istemediği durumda doğum ve anestezi uzmanı tarafından danışmanlık yapılması gerekir ve hastanın dikkatle ölüm riskinin en yüksek olduğu gebelik sırasında, doğum sırasında ve doğumdan sonra 1-2 hafta kontrol edilmesi gerekir (30).

Kalp dışı nedenlerle cerrahi ilave önemli bir riski taşımaktadır. ES gelişen hastalarda tavsiye edilen anestezi için hiçbir spesifik protokol yoktur. Cerrahi boyunca ve operasyon sonrası dönemde dikkatli ilgi ve yakın gözlem gereklidir. Cerrahi planlandığında anestezi uzmanının operasyona dâhil edilmesi gerekir ve temelde yatan kardiyak bozukluğa ilişkin spesifik fizyolojik bozuklukların değerlendirilmesi gerekir. İnhalasyon ajanları, sistemik damar direncinde azalmaya neden olur, sonuç olarak bu durum satürasyonda daha fazla düşme ve sağdan sola şantta artma ile sonuçlanır (31). Kanama riski ve intravasküler hacimde hızlı değişiklikler diğer problemlerdir (13).

Sekonder eritrositozda, rutin flebotomi sıklıkla demir eksikliğinde artışa neden olmaktadır. Eritrositoza bağlı yüksek stroke riski ve ayrıca egzersiz toleransında azalma gelişir. Kompanze edilen ikincil eritrositoz sıklıkla iyi tolere edilir. Hatta %65 civarında hematokrit düzeyleri birçok hastada iyi düzeyde tolere edilmektedir. Filebotomiler başlatıldığı zaman seri halinde filebotomileri yapmayı durdurmak sıklıkla zordur. Bu nedenle bulanık görme, baş ağrıları, baş dönmesi, eklem ağrısı ve solunum güçlüğünde artma gibi aşırı viskoziteyle ilgili semptomları

rahatlatmak için hemodilüsyonun tam olarak gösterilmesi gerekir (13). Hematokrit %65'i aştığı zaman genel olarak aşırı viskozite semptomlarının rahatlatılması için filebotominin sonraya bırakılması gerekir. 250 - 500 ml kan alınarak uygun ven içi hacim replasmanı yapılmalıdır. Demir eksikliğinin giderilmesi gerekir. Tavsiye edilen, tekrarlı filebotomilerden kaçınmaktır (30).

ES'nda rutin antikoagülasyonun yararını destekleyen hiçbir kanıt olmamasına rağmen önceki çalışmalar pulmoner arteriyel tromboza eğilime dikkat çekmektedir (13). Diğer taraftan çoğu uzmanlar bu hastaların kanama olayları için riskli olduğunu kabul etmektedir. Bu yüzden herhangi bir neden için ciddi gözlem mümkün olmazsa antikoagülasyonun düşünülmemesi gerekir. Kronik atriyal flutter ya da fibrilasyona bağlı kanın aşırı viskozitesi, patolojik göğüs tomografisi antikoagülasyon gereksinime işaret edebilen bulgulardır (30).

Oksijen tedavisinin uzun dönem etkilerinin halen doğrulanması gerekmektedir. Uzun dönem oksijen tedavisi alan pulmoner damar hastalığı olan küçük bir grup çocukta iyileştirilmiş hayatta kalabilme bildirilmiştir (31). Bununla birlikte uzun dönemli gece oksijen tedavisi ES'lu yetişkin hastalarda semptomları azaltıp, egzersiz kapasitesini artırmamıştır (32). Uzun dönem oksijen tedavisinin rutin kullanımı tavsiye edilemez. Bununla birlikte akciğer patolojisine ilişkin seçilen hastalar, oksijen inhalasyonundan yararlanabilir (30).

ES'u gelişmiş hastalarda kalsiyum kanal blokörlerinin uygulanmasını destekleyen yeterli kanıt yoktur, ampirik kalsiyum kanal blokör tedavisi tehlikelidir ve uygulanmamalıdır (13).

PAH tedavisi için günümüzde, dünyada endotelial disfonksiyon anormalliklerini düzeltme amacına yönelik aşağıdaki 3 sınıf ilaç onaylanmıştır, bunlar sırasıyla; (I) prostanoidler, (II) endotelin reseptör antagonistleri ve (III) fosfodiesteraz-5 inhibitörleridir. PAH olan değişik hasta gruplarında yapılan birçok çalışmayla bu ilaçların etkinliği ve güvenilirliği doğrulanmıştır (22). Doğuştan sol-sağ şanlı lezyonu olan hastaların yanı sıra, ES'lu hastalarla ilgili de birçok rapor bildirilmiştir (33, 34).

Bosentanin farmakokinetiği bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çocuklarla ilgili kontrolsüz bazı çalışmalarda erişkinlere benzer pozitif sonuçlar alınmıştır ve 1 yıllık sağkalım oranları %80-90'dır (13). Oral bosentan tedavisi orta derecede semptomatik hastalarda iyi tolere edilebilmekle birlikte, tedavi ile ilişkili teratojenite ve hepatotoksisite açısından, karaciğer fonksiyon testleri yakından izlenmelidir (35,

36).

Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri sildenafil ve tadalafille ilgili anekdot niteliğindeki deneyimler, doğumsal kalp hastalığı ile bağlantılı PAH ve ES'lu hastalarda olumlu işlevsel ve hemodinamik sonuçlar alındığını ortaya koymaktadır. Sildenafilin belli ölçüde etkin olduğu gösterilmiştir, doz ve etkinliğin belirlenmesini amaçlayan rastgele yöntemli kontrollü çalışmalar halen sürmektedir (13).

ES'lu hastalarda intravenöz epoprostenol kullanıldığı ve hemodinamik durum ve egzersiz kapasitesi üzerinde olumlu etkiler saptandığı bildirilmiştir, ancak santral kateterler hastaları paradoks emboli ve sepsis riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır (37).

Henüz bu alanda yeterli kanıt bulunmamasına karşın, giderek artan sayıda pediatrik hastaya kombinasyon tedavisi uygulanmaktadır. ES'nda hedefli tedavilerin kullanıma sunulmasından bu yana, hemodinamik değişiklikler (çok yüksek PDD) nedeniyle inoperabl sayılan ES öncesi hastalara yönelik ilgi, pulmoner damar yatağını yeniden biçimlendirmek ve girişimsel ya da cerrahi onarım uygulamak açısından giderek artmaktadır. Yalnızca az sayıda olgular bildirildiğinden bu koşullarda herhangi bir tavsiye sunma olanağı yoktur (13). Çocukların çoğunun kombine tedavileri iyi tolere ettikleri bildirilmektedir. Çocuklarda inhale iloprost verilen akut pulmoner vazodilatör cevap inhale nitrik oksite verilene eşittir ve akut iloprost inhalasyonun bronkokonstriksiyonu azalttığı gösterilmiştir. Bazı hastalarda inhale iloprostun intravenöz prostanoid tedavisinin etkinliğini arttırdığı bildirilmiştir. Uzun süreli inhale iloprost tedavisi alan hastalarda klinikte kötüye gidiş ortaya çıkarsa intravenöz prostanoidler tedaviye eklenebilir. Etkileri ve güvenilirlikleri sınırlı olmakla birlikte, sildenafil kullanımı gitgide yaygınlaşmaktadır, özellikle kalp cerrahisi sonrası inhale nitrik oksitin etkinliğini arttırdığı için tercih edilmektedir (17).

Son yayınlarda, intravenöz epoprostenol tedavisinin ya oral bosentan ya da sildenafil ile veya her ikisiyle birlikte kombinasyonu sonrası daha iyi sonuçlar alınmaya başlandığı rapor edilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi çalışma grubu bu konuda 2009'da bir klinik uygulama kılavuzu yayınlamıştır. Doğuştan sol-sağ şant lezyonu ile birlikte ES olan hastaların tedavilerinde kullanılabilecek algoritmalar önerilmiştir. Bu algoritmaların çocukluk yaş grubu için de geçerli olduğu vurgulanmaktadır (13).

ES'lu hastalarda ve foramen ovale açıklığı bulunan idiyopatik PAH hastalarında, foramen ovale açıklığı bulunmayan hastalara göre sağkalım üstünlüğü vardır (38); bu da idiyopatik PAH'nda tedavi amacıyla atriyal septostomi uygulanması düşüncesini desteklemiştir. İnteratriyal sağ- sol şant yaratılması sağ kalp odacıklarındaki basıncı azaltabilir ve sol ventrikül önyükünü ve kalp debisini artırabilir (39,40). Bunun yanında, bu işlem arteriyel oksijen desatürasyonuna rağmen sistemik oksijen taşıma kapasitesini artırır (39) ve sempatik hiperaktiviteyi azaltır. Tavsiye edilen teknik, aşamalı dilatasyon uygulanan balonlu atriyal septostomidir; bu teknikle hemodinamik durumda ve semptomlarda orijinal blade tekniğine eşdeğer düzelme sağlanmaktadır, ancak risk daha azdır. Diğer teknikler deneysel kabul edilmelidir (41). Girişim öncesinde dikkatli bir risk değerlendirmesi, mortalite riskini azaltmaktadır. Başlangıçta ortalama sağ atrial basınç değeri 20 mmHg'nın üzerinde olan ve dinlenme halinde oksijen satürasyonu oda sıcaklığında %80'nin altında olan son evre hastalarda balonlu atriyal septostomi uygulanmamalıdır. Balonlu atriyal septostomi uygulamasını düşünmeden önce hastalara, intravenöz inotropik ilaçların da dahil olduğu optimum ilaç tedavisi uygulanıyor olmalıdır. Kanıtlar, ilaç tedavisine yanıt vermeyen ya da şiddetli senkop benzeri semptomlarla seyreden DSÖ-fonksiyonel sınıf IV sağ kalp yetersizliği bulunan hastaların bu işlemden yarar görebileceğini düşündürmektedir (39,40). Bu teknik transplantasyon bekleyen ya da ilaç tedavisi uygulama olanağı bulunmayan hastalarda da düşünülebilir.

Çocuklarda erişkinlerde de olduğu gibi, PAH'ta tam iyileşme yalnızca kalp-akciğer transplantasyonu ile sağlanmaktadır, ancak başlıca sorun uygun verici bulunamamasıdır. Şiddetli PAH'nda özgül tedavilerin geliştirilmesiyle, akciğer transplantasyonu programlarına sevk edilen hasta sayısı azalmıştır. İlaç tedavisi uygulanan hastalarda uzun süreli sağkalım kesin değildir ve bu tedaviyle başarılı sonuç alınamayan hastalarda transplantasyon bir seçenek olmaya devam etmektedir. Çalışmalar idiyopatik PAH hastalarının %25'e yakın bir bölümünde özgül tedavinin başarısız olduğunu göstermektedir ve işlevsel sınıfları DSÖ-fonksiyonel sınıf III ya da IV olmaya devam eden hastalarda prognoz kötüdür. Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyon Derneği tarafından sevki ve listelemeyi kolaylaştırmak amacıyla uluslararası kılavuzlar yayımlanmıştır. Transplantasyon Derneği kayıtlarındaki rakamların gösterdiği gibi, günümüzde tüm dünyada hastaların büyük çoğunluğuna iki taraflı akciğer transplantasyonu uygulanmaktadır. ES'lu hastalarda tahmini

sağkalımın uzun olması, bu hastaların organ transplantasyonu listesine alınıp alınmayacağı ya da ne zaman alınacağı konusunda karar verilmesini güçleştirmektedir. Basit şantlara bağlı ES'lu hastaların izole akciğer transplantasyonu ve kardiyak defektin onarımı yoluyla tedavi edilmesine karşın, VSD bulunan hastalarda kalp-akciğer transplantasyonu ile sonlanım daha iyi olabilmektedir. PAH'nda transplantasyonun ardından toplam 5 yıllık sağkalım %45–50'dir ve kanıtlar yaşam kalitesinin iyi olmaya devam ettiğini göstermektedir (13).

2.4. NATRİÜRETİK PEPTİD SİSTEMİ

1981 yılında De Bold ve arkadaşları, sıçanlarda atriyal ekstrelerin intravenöz uygulamalarının sodyum atılımında belirgin artışa neden olduğunu tespit ettiği zaman, bu keşif bilim adamlarınca büyük heyecanla karşılandı. Çünkü kalp ile böbrek arasında böyle bir humoral bağlantının varlığı uzun süredir tahmin ediliyordu. De Bold'un raporları kalbin endokrin rolüne yönelik yoğun araştırmaları başlattı. Bunlar, yapısal olarak benzer, fakat genetik olarak ayrı peptidler olan natriüretik peptidler ailesinin tanımlanmasına yol açtı. Natriüretik peptidler, kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı hacmini düzenlemek için işlev gören hormonlar ailesidir (42) .

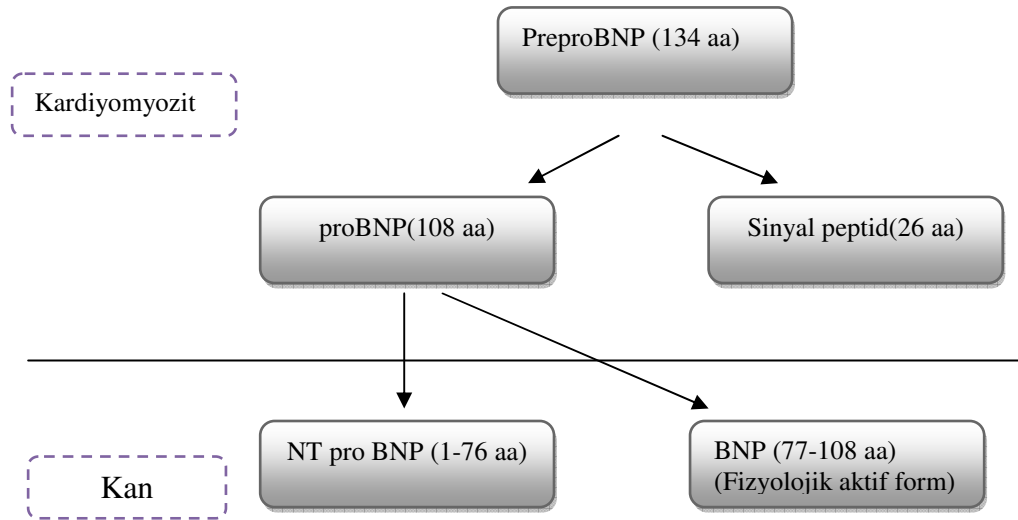
Natriüretik peptid ailesi, benzer biyokimyasal yapıları olan dört molekülden oluşmaktadır; atrial natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP), C-tipi natriüretik peptid (CNP), dendroaspis natriüretik peptid (DNP). Her biri için öncü hormon, ayrı bir gen tarafından kodlanmaktadır (43).

BNP ismi yanıltıcıdır. Çünkü dolaşımdaki BNP kalpten köken alır ve bu peptidin en yüksek konsantrasyonları ventrikül myokardı içinde bulunur. Bu peptid ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edildiği için BNP olarak isimlendirilmiştir (44).

BNP bütün natriüretik peptidlerde ortak olan ve 17 aminoasitten oluşan halka yapısını içeren 32 aminoasitlik bir polipeptittir. Temel kaynağı kalp ventrikülleridir. Bu nedenle diğer natriüretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir değere sahiptir (45).

2.4.1. BNP SEKRESYONU

BNP, 32 aminoasit içeren bir polipeptittir. Plazmadaki BNP' nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Myosit içinde sentez edilen preproBNP, 134 aminositten oluşur. ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Atriyal miyositlerde sentezlenen ANP' nin, granüllerde depo edilmesi ve egzersiz gibi atriyum duvar gerilimini değiştiren herhangi bir durumda yüksek düzeylerde kana salınmasına karşılık, preproBNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım-yıkım hızının yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt sentez edildiğine işaret eder. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar (46). Ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda ProBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal pro BNP'ye parçalanır (Şekil 5) (47). Bununla beraber akut BNP sentez ve salgılanımı, gen düzeyinde düzenlenir. İnsanda BNP geni, 1. kromozomda yerleşmiştir ve bir prohormon olan 108 aminoasitlik proBNP' yi kodlar (48).



Şekil 5. BNP'nin oluşum mekanizması

Özellikle BNP ve N-terminal pro BNP olmak üzere natriüretik peptidler, fetal dönemden yenidoğan döneme geçişte ortaya çıkan dolaşım değişiklikleri üzerinde kilit rol oynar. ANP, BNP ve N-terminal pro BNP plazma konsantrasyonları sağlıklı yenidoğanlarda yaşamın ilk birkaç gününde çok yüksektir (BNP düzeyleri 200 - 500 pg/ml arasında) ve ilk hafta içinde hızla düşer (BNP düzeyi < 50 pg/ml). Bu durum,

pulmoner kan akışındaki artış, pulmoner damar direncinde azalma ve böbrek fonksiyonlarının giderek olgunlaşmasını içeren yenidoğan dolaşım değişiklikleriyle ilişkilidir. Doğumu takiben ilk gün umbilikal venöz kordon kanıyla periferik venöz kan arasında plazma amino terminal pro-ANP ve N-terminal pro BNP konsantrasyonlarında anlamlı fark yoktur (49). Plazma BNP konsantrasyonu (56.7 ± 49.6 fmol/ml) yetişkindeki düzeyden 25-30 kat, umbilikal ven kanındakinden 21 kat fazladır (2.7 ± 1.4 fmol/ml). Erken bebeklik dönemi boyunca düşer ve 3 aylıkken yetişkin düzeyinde sabitlenir (50).

2.4.2. BNP' NİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

BNP'nin fizyolojik etkileri organizmaya BNP enjeksiyonu, hücre ya da organlara artan konsantrasyonlarda BNP uygulanması veya aşırı BNP ekspresyonu yapan genetik fare modelleri üzerinde araştırılmıştır. Bu çalışmalarda BNP'nin ANP'ye benzer şekilde natriüretik peptid reseptör (NPR) tip A ile bağlanarak intraselüler siklik guanozin monofosfat (cGMP) yapımına neden olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak biyolojik etkileri, diürez, vasodilatasyon, renin ve aldosteron üretimi ile kalp ve vasküler kas hücre büyümesinin inhibisyonu şeklinde gerçekleşmektedir. Santral sinir sistemindeki ve periferik dokulardaki aktivitesi aracılığı ile sıvı elektrolit dengesi sağlanır. Özellikle volüm fazlalığı durumunda BNP'nin damar gevşetici etkisi belirgindir ve kan basıncında belirgin düşme sağlar. BNP sempatik tonusu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini, katekolamin ve endotelin gibi vazokonstriktör moleküllerin sentezini inhibe eder. Böbrek üzerine etkileri arasında glomerül filtrasyon hızı ve sodyum atılımını artırması sayılabilir (51, 52).

2.4.3. NATRİÜRETİK PEPTİD RESEPTÖRLER (NPR) VE NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN KANDAN TEMİZLENMESİ

Guanilat siklaz bağlantılı reseptörler, natriüretik peptidlerin işlevlerinde aracılık görevi görürler. cGMP ise natriüretik peptidlerin ikincil habercisidir. Üç farklı natriüretik peptid reseptörü (NPR-A, B ve C) tanımlanmıştır. NPR-A ve NPR-B, guanilat siklaz aktivitesine sahiptir. Böbrek ve damar dokularındaki reseptörlerin %95' inden fazlası klirens reseptörleridir. Bağlanan natriüretik peptidler, ligand-

reseptör kompleksi şeklinde hücre içine alındıktan sonra enzimatik yıkıma uğrarlar. Reseptörler ise hücre yüzeyine geri dönerler (53).

Natriüretik peptidler nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoluyla da dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Nötral endopeptidaz, özellikle akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunur. Nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım, BNP' nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir. BNP 20 dakika, N-Terminal pro BNP ise yaklaşık 1-2 saatlik yarı ömre sahiptir (53).

2.4.4. PULMONER HİPERTANSİYON VE BNP

Sistemik hipertansiyondaki gibi PAH, hemodinamik bir tanımdır. PAH ve sağ ventrikül yetmezliğinin klinik göstergeleri spesifik değildir ve hastalık ilerleyene kadar genellikle incelemede ya da göğüs radyografisi , elektrokardiyografi gibi genel tanı testleriyle tanı konulamaz. ANP ve BNP'nin dolaşım düzeyleri ortalama pulmoner arter basıncı ile ilişkilidir (54). Ancak pulmoner arter basıncı yeterince sağ ventriküler gerilime neden olacak şekilde yüksek olana kadar BNP düzeylerinde yükselme genellikle görülmez. Bu nedenle BNP'nin düşük riskteki popülasyonlarda PAH'u dışlamak için bir izleme aracı olarak tanısal değeri sınırlandırılmıştır. Bununla birlikte bağ doku hastalığı, portal hipertansiyon, konjenital sistemik pulmoner şantlar ya da idiyopatik PAH ile ilgili aile hikâyesi olanlar gibi PAH riskinin önemli düzeyde arttığı, seçilen hasta gruplarında, yüksek BNP hastaları teşhis etmeye yardım edebilir. Örneğin BNP'nin , sistemik sklerozda PAH için bir izleme testi olarak yararı kanıtlanmıştır (55).

Yüksek pulmoner arter basıncı ve sağ kalp yetmezliğinin bir biyobelirteci olmasına ilave olarak BNP'nin ilerleyici pulmoner damar hastalığı ile mücadelede yararlı olabildiği birçok biyolojik özellikleri bulunmaktadır. Bu özellikleriyle BNP, PAH yönetiminde tedavi edici özelliği nedeniyle, araştırmacılar ve klinisyenlerin ilgisini çekmiştir. BNP, önceden daralmış izole pulmoner arterleri gevşetmektedir ve izole perfüze rat akciğerlerinde hipoksik kan damarlarında daralma yanıtını azaltmaktadır (56). Bir çalışmada BNP, 3 hafta hipoksiye maruz bırakılan ratlarda pulmoner hipertansiyonu azaltmada ANP'den daha etkili bulunmuştur. BNP'nin pulmoner vazodilatör etkilerine aracılık eden NPR-A bakımından yetersiz

farelerde, kronik hipoksiye maruz kalan yabani tip farelerden daha fazla PH ve sağ ventriküler hipertrofi olduğu saptanmıştır (57, 58).

Natriüretik peptid sistemi kardiyak miyozitlerde uyumsuz hipertrofik yanıtları inhibe etmede de önemli bir rol oynamaktadır. Ventriküler arka yükte artmaya bağlı kardiyak hipertrofide, ventriküler ANP ve BNP mRNA ekspresyonunda belirgin artma tespit edilmiştir. BNP, kardiyak fibroblastlardan kollajen sekresyonunda transforming growth faktör (TGF) β nedenli artışları neredeyse tamamen ortadan kaldırmaktadır. Diğer çalışmalarda, BNP'in hücre dışı matriks proteinlerinin üretimini düzenlemede önemli roller oynayan matriks enzimlerini düzenlediği saptanmıştır. Birlikte ele alındığı zaman bu sonuçlar, BNP'in antifibrotik ve ayrıca kalp üzerinde antihipertrofik etki ortaya koyduğu ve uygunsuz kardiyak hipertrofik yanıtları hafifletmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir (55).

Damar gevşetici etkilerine ilave olarak BNP'in, kültür ortamında damar düz kas hücrelerinde de antiproliferatif etkileri bulunmaktadır. Bu özellikleri nedeni ile BNP, pulmoner damarda yeniden biçimlenmeyi inhibe etmede rol oynayabilir (59). Arjona ve ark., BNP'nin pulmoner damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engellediğini ve hücre içi cGMP'nin oluşumunu yükselttiğini buldu (60).

Endotel fonksiyonun korunması pulmoner damar hastalığı ile mücadelede önemlidir. Son çalışmalar NO/sGC(çözünebilir guanilat siklaz)/cGMP yolağının natriüretik peptid/pGC(partikül guanilat siklaz)/cGMP'yi tamamladığını ve bir yolağın baskılanmasının diğerinin duyarlılığını azalttığını göstermektedir (61, 62). Natriüretik peptidler ve endotelin-1 arasındaki etkileşimler de önemli olabilir. BNP doğrudan endotelin-1 sentezini inhibe edebilir ve ayrıca fonksiyonel olarak endotelin-1 nedenli vazokonstriksiyon ve kardiyomiyosit hipertrofisini antagonize edebilir (63). Bu moleküler etkileşimler PAH'nda natriüretik peptidlerin kalbi koruyucu fonksiyonunda önemli bir rol oynayabilir.

Pulmoner damar endotel hücrelerinin bozulan apoptozu, PAH'nun patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. Tudor ve ark., pulmoner damar endotel hücrelerinde bozulan apoptotik yanıtların PAH'da, kontrolsüz proliferasyona neden olan, apoptoza dirençli endotel hücrelerinin ortaya çıkmasını artırdığını ileri sürdüler. ANP, BNP ve CNP kültürü yapılmış rat endotel hücrelerinde apoptoza neden olabilmektedir, fakat bu koşullar altında apoptozu modifiye etme durumu tam olarak tanımlanmamıştır. Natriüretik peptidlerin kardiyak miyozitlerde ve ayrıca endotel hücrelerinde apoptozu hafifletebildiği görülmektedir. Fakat bunun pulmoner damar

endotel hücrelerinde ve/veya PAH'nda sağ ventrikülde ne dereceye kadar ortaya çıkacağı belirsizdir (55).

PAH'da patolojik lezyonlar, belirgin olarak intima tabakasında yeniden biçimlenme ve fibröz doku tarafından tama yakın bozulma alanlarını içermektedir. Damar içi ve damar çevresinde inflamatuvar birikimler tanımlanmış olup, vasküler inflamasyonun bazı PAH biçimlerinde görülen pulmoner damar yapısında yeniden biçimlendirmeye katkı sağlayabileceğini göstermektedir. BNP; lökotrien B₄, prostaglandin E₂ ve sitokinler (TNF α , IL-12 ve IL-10) gibi etkinleştirilmiş makrofajlarda inflamatuvar mediyatörlerin üretimini hafifletebilme yeteneğine sahiptir (64). Bu olay, PAH'nda damarsal hastalık ve endotel fonksiyon bozukluğunun ilerlemesine karşı BNP'in koruyabildiği başka bir mekanizmayı temsil etmektedir (55).

2.5. ÜRİK ASİT (ÜA)

ÜA, nükleer materyalin katabolizması sonucu açığa çıkan adenosin ve guanosin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Vücuttaki ÜA endojen (özellikle kas hücrelerinin nükleik asitlerinin dönüşümü ile oluşan) ve eksojen (gıdalar) kaynaklı olabilir (65). Pürin nükleotidleri; nükleotidi oluşturan bileşenlerin sırayla ayrılması sonucu yıkılır. İnsan organizması ürikaz (ürik oksidaz) enzimi içermediğinden bu yıkımın son ürünü ÜA'tır. Primatlar dışındaki memelilerde ÜA; allantoin, üre ve hatta amonyağa kadar parçalanabilir (66). İnsan ve gelişmiş maymunlar dışındaki tüm türlerde ÜA'ı daha yüksek çözünürlüklü atık olan allantoin dönüştüren enzim urat oksidaz (ürikaz) bulunur (67). İnsanlarda kromozom 1 üzerinde bulunan urat oksidaz (ürikaz) geni iki non-sense mutasyon sonucunda etkisizdir. Ürik oksidaz aktivitesinin olmaması evrim basamağında geri adım olarak görülse de yüksek ÜA konsantrasyonu veya azalan urat oksidaz aktivitesi insana önemli avantajlar sağlamaktadır (Şekil 6) (68).

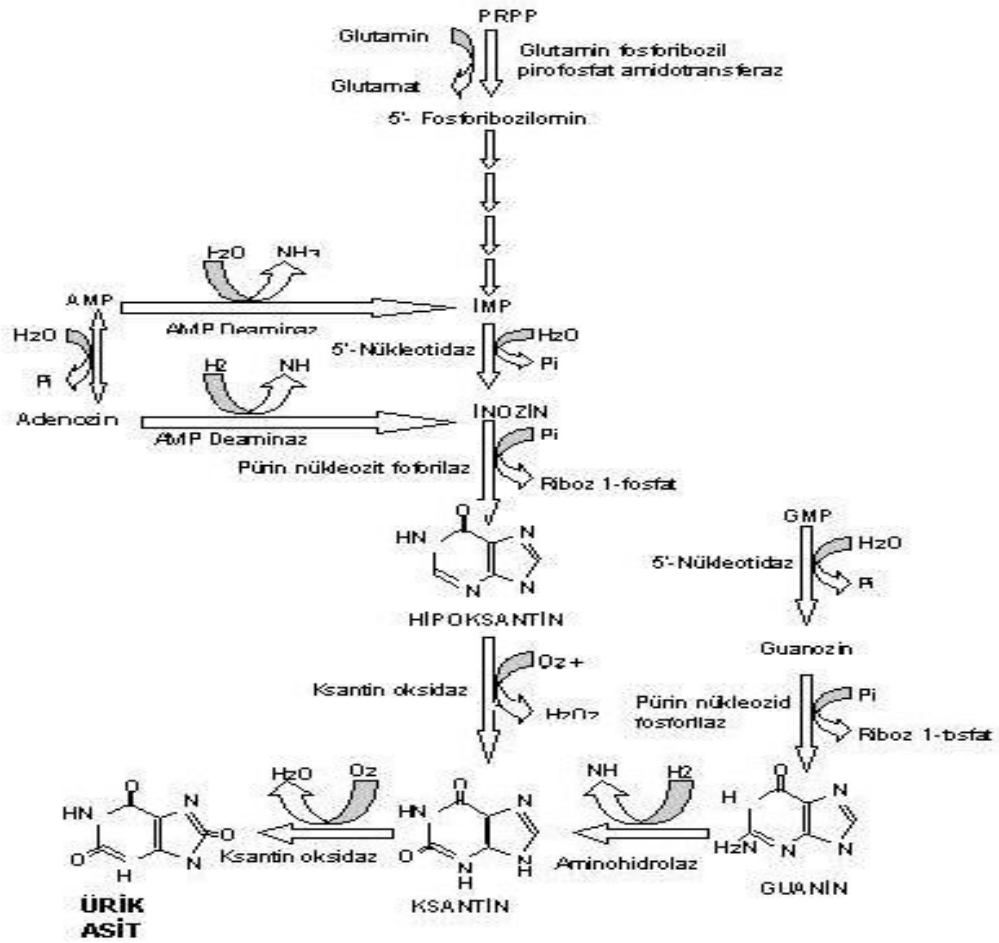
ÜA'in insan vücudundan başlıca atılım (2/3) yolu idrarladır. Geri kalan 1/3'ü gastrointestinal sistemden elimine edilir. Plazmada % 98'i sodyum urat şeklinde serbest olarak dolaşır ve glomerüler filtrasyona uğrar; % 5'ten azı da proteine bağlıdır (69). ÜA, zayıf asittir (pKa: 5,8) ve ekstrasellüler ortamda sodyum urat şeklinde dağılmıştır. Birey için urat konsantrasyonu, pürin metabolizması (hem endojen hem de eksojen) ile renal klirensin etkinliği kombine edilerek belirlenir.

Pürin metabolizması günlük besinle olduğu kadar genetik faktörlerin hücre işlevini düzenlemesiyle de ilgilidir. ÜA, sulu ortamda çok az çözünür ve sürekli yüksek serum düzeylerinde bulunması yumuşak dokularda urat kristalleri şeklinde depolanmasına yol açar (70).

Plazma seviyeleri hayat boyunca farklılıklar gösterir, term doğan bir bebekte birkaç gün içerisindeki düşmeyi takiben, ilerleyen yıllarda plazma seviyeleri cinsiyet ayırımı gözetmeksizin artar ve pubertede erkeklerde daha yüksek bulunur. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda erkeklerle eşit düzeylere çıkar. Plazma urat seviyelerindeki bu farklılık renal fraksiyonel ekskresyon farklılığına dayanır, çünkü sağlıklı insanda uratin renal fraksiyonel ekskresyonu kadınlarda (%12) erkeklerden (%8) daha fazladır. Özellikle çocuklarda daha yüksektir (%15-30). Östrojenlerin urat renal ekskresyonu üzerine etkisi ters yöndedir. Renal urat klirensinde genetik farklılıkların da rolünün olduğu bilinmektedir. Filtrasyon ile tübüllere ulaşan total ürik asidin yaklaşık % 10'u fraksiyonel ekskresyonla idrarla atılır (en etkili ürikozürük ilaçlarla bile bu oran ancak % 30-50'ye çıkarılabilir), geri kalan % 90'ı reabsorbe olur. Ürat, aynı zamanda az da olsa sekrete de edilir (69).

Endotel bütün damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan ince skuamöz epitel tabakasıdır. Vazodilatatör ve vazokonstriktör substratların yapımında etkili olarak vasküler homeostazın sağlanmasında temel rol oynayan en küçük endokrin organdır (71). Endotel hücreleri, aslında ciddi endokrin fonksiyonları olan özelleşmiş bir grup hücredir. Görevleri arasında şunlar sayılabilir; damar duvarında başta düz kas hücreleri olmak üzere bir takım hücreleri korur, düz kas hücrelerinin büyümesini modüle eder, pıhtılaşmayı önlemek için nontrombojenik bir yüzey oluşturur, çeşitli hormon ve vazoaaktif maddeleri salgılar. Ayrıca lipit oksidasyonunda rol oynaması gibi metabolik aktivitesi de vardır. Kısacası normal bir endotel ateroskleroza karşı koruyucu özellikler taşıırken, hasarlanmış endotelin ateroskleroz gelişimi için ilk adım olduğu düşünülmektedir. Endotel hücrelerinden salgılanan birçok vazodilatatör madde içerisinde en önemlilerinden biri NO'tir. Bilinen en güçlü vazokonstriktörler, anjiotensin ve endotelindir. Bu ve bunun gibi birçok mediyatör sayesinde hemostaz ve tromboz dengeli bir şekilde tutulur ve aterosklerden korunulur. Normal şartlarda bazal NO sayesinde oluşan vazodilatasyon, antiagregasyon ve antitrombotik etkilerle normal yaşam sürdürülürken, hasarlanmış endotel varlığında uyumsuz vazokonstriksiyon ve beraberinde proinflamatuvar, protrombotik ve prooksidan durum oluşmaktadır. Sonuç olarak aterosklerotik plak

gelişimi için zemin hazırlanmaktadır (72). Damar duvarında süperoksit anyonu ve NO miktarının dengede olması durumuna redoks hali denir ki bu, normal bir oksidatif metabolizmanın sonucudur. Yapılan çalışmalar NO ile süperoksit anyon ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türevleri arasında homeostatik bir denge olduğunu göstermiştir ve bu durum normal endotelial fonksiyonun devamı için önemlidir. Ancak oksidatif stres arttığında daha fazla süperoksit anyonu oluşmakta ve NO miktarı azalmaktadır. Bu durum adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna, lökosit adhezyonunun indüklenmesine ve nihayetinde inflamatuvar sürecin ve dolayısıyla aterosklerozun başlamasına neden olmaktadır (73).



Şekil 6. Ürik asit oluşumu (82)

ÜA, serbest radikalle reaksiyona giren ve radikal tutucu olarak görev yapan bir moleküldür. ÜA, antioksidan özelliklere sahiptir ve insan serumundaki serbest radikallerin % 60'ının temizlenmesinden sorumludur (74,75). ÜA etkin bir hücre dışı radikal tutucudur. ÜA aynı zamanda endotele granülosit yapışmasını, peroksit ve süperoksit serbest radikallerinin serbestleşmesini uyarır. Bu yüzden lökosit

aktivasyonu ile endotel üzerine zararlı etkileri olabilir, ilginç olarak yüksek serum ÜA düzeyleri ile dolaşımdaki inflamatuvar belirleyiciler arasında yakın bir ilişki gözlemlenmiştir (76). Antioksidanlar belirli durumlarda prooksidan olabilmektedir (77). ÜA'nın aterosklerotik sürecin erken safhalarında bir antioksidan gibi davrandığı ve plazma antioksidan kapasitesinin en güçlü belirleyicisi olduğu bilinmektedir (78). Bununla birlikte aterosklerotik sürecin geç dönemlerinde serum ÜA seviyeleri kadınlarda 6 mg/dl, erkeklerde 6,5-7,0 mg/dl üstüne çıktığında bu antioksidan durum paradoksal bir şekilde prooksidan bir hale dönmektedir. Bu paradoksal durum hastalık sürecinin safhası, doku ve substrat lokalizasyonu, asidite, oksidan çevre, diğer lokal antioksidanların azalması, oksidan madde ve enzimlerin ortama salınması, ortamda bulunması gibi birçok çevresel faktöre bağlı gözükmemektedir (79). Son zamanlarda Hink ve ark.'ları ÜA'nın; ekstrasellüler bir enzim olan, endotelial ve vasküler fonksiyonun korunmasında rol oynayan süperoksit dismutaz enziminin bozulmasını önlediğini ortaya koymuşlardır(80). Serbest radikallere karşı ilk savunma süperoksit dismutaz enzimi ile gerçekleşir. Süperoksit dismutaz enzimi ekstrasellüler bir enzim olup süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürmektedir (81). Süperoksit dismutazla süperoksit radikalinin metabolize edilmesi, NO düzeylerinin ve endotel fonksiyonunun korunmasına yardım eder (80).

2.5.1. PULMONER HİPERTANSİYON VE ÜRİK ASİT

Ciddi PH'nda hiperüriseminin olası açıklaması doku hipoksisinin ürat aşırı üretimini provoke ettiğidir. Doku iskemisi ATP'yi boşaltır ve ksantin, hipoksantin ve ÜA düzeylerini yükselten ksantin oksidaz enziminin ekspresyonunu uyarır (83).

PAH, vazokonstriksiyon, damar duvarında yeniden modellenme ve trombosit agregasyonu ile karakterli ciddi ilerleyici bir hastalıktır. Pulmoner damar direncinde yükselme ve düşük kardiyak debi mortaliteyle yakından ilişkilidir, bu yüzden tedavinin faydasının değerlendirilmesi ve transplantasyon gerektiğine karar verilmesi için pulmoner arteriyel basınç izlenirken sağ kalp kateterizasyonu gibi invaziv prosedürlerin tekrarlanması gerekir. Noninvaziv prosedürlerin bulguları da hasta takibinde önemlidir ve yıllardır yoğun olarak araştırılmaktadır (83).

ES'nda sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ atrium basınç artışı, senkop, azalan arteriyel oksijen saturasyonu ve serum kreatinin artışının mortalite artışıyla ilişkili

olduğunu gösterilmiştir. Non-invaziv olan ve kolayca tekrarlanabilen bir mortalite risk değerlendirme yöntemi faydalı olacaktır. Yakın bir zamanda serum ÜA konsantrasyonunun kalp yetmezliği ve primer PH'u olan hastalarda uzun dönem mortalite oranıyla güçlü ve bağımsız korelasyon halinde olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmada, ES'lu yetişkin hastalarda serum ÜA düzeyi mortaliteyi tespit etmede prediktif değere sahip bulunmuştur. Serum ürik asidinin sağ ventrikül hemodinamik değişkenleri, hipoksi ve serum kreatinin düzeyi arasındaki yakın ilişki serum ürik asidinin anlamlı prognostik değerini açıklayabilir. Ürik asitteki artış bozuk oksidatif metabolizmanın indüklediği organ hasarını işaret ederek bu hastalardaki kötü prognozu gösterebilir (84).

2.6. ENDOTELYAL MİKROPARTİKÜL (EMP)

Aterogenezin karmaşık ve çok faktörlü doğası ve aterotrombotik komplikasyonların gelişimi, damar duvarı içindeki hücre tipleri (örneğin makrofajlar, düz kas hücreleri) ve kanda yer alan hücre tipleri (örneğin lökositler ve trombositler) arasında pek çok etkileşimi içerir. Bu alanda nispeten yeni gelişmelerden biri, dolaşımdaki mikropartiküllerin ve bunların endotel hasarı, trombosit aktivasyonu, hiperkoagülabilitate ve hücreler arası etkileşimlerin düzenlenmesindeki rollerinin keşfidir. Mikropartiküller trombositler, eritrositler, lökositler ve endotel hücreleri gibi farklı hücrelerden salınan çekirdeksiz fosfolipid veziküllerdir. Mikropartiküller yüzey proteinleri taşırlar ve ana hücreden gelen mikro partiküllerin aracılık ettiği biyolojik etkilerin yapılmasından sorumlu sitoplazmik materyali içerirler. Stimüle edilmiş trombosit süspansiyonlarının prokoagülan aktivitesinin yaklaşık %25'i trombosit aktivasyonu üzerine trombositlerden salınan mikropartiküllerden gelir, bunların yüzeyi aktive trombositlerin kendi başlarına görülen prokoagülan özellikten 50-100 kat daha fazla prokoagülan olabilir. Eldeki kanıtlar mikropartikül salımının ana hücrede, hücre disfonksiyonu ve apoptozise eşlik eden pasif bir süreç olmadığını, çeşitli hücre tipleri arasındaki etkileşimle ilgili çok sıkı düzenlenen bir mekanizma olduğu düşündürmektedir. Biyolojik haberciler olarak mikropartiküller, aterogenez ve tromboz gibi kardiyovasküler bozukluklarda rol oynamaktadır (85).

Hücre zarı fosfolipidlerinin bileşimi ve dağılımı büyük oranda özeldir: fosfatidilkolin ve sfingomiyelin dış zar katmanı üzerinde bulunurken, fosfatidilserin ve fosfatidiletanolamin hücre zarının iç kısmında bulunmaktadır. Bu asimetrisinin

korunması önemlidir ve karmaşık transmembran enzimatik denge ile sağlanır. Fosfolipid asimetri kaybı, platelet aktivasyonu, apoptosis ve nekroz sırasında meydana gelir, hücre yüzeyi üzerinde fosfatidilserine maruz kalmaya neden olur. Fosfatidilserin; koagülasyon faktörlerini etkili şekilde bağlayabilme özelliğine sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı kardiyovasküler hastalıklarda hiperkoagülasyonun gelişmesinde çok önemli rolleri olduğuna inanılmaktadır (86).

Fizyolojik ve patolojik koşullarda hücre yüzeyinden köken alan mikropartiküller normal plazma içinde düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Mikropartikül seviyesi, trombosit aktivasyonu, direkt damar endotelial hasarı, hücre yüzeyi üzerindeki trombin aktivitesi, C5b-9 aktivasyonu ve platelet faktör 4-heparin-antikor etkileşimi de dahil olmak üzere birçok mekanizmanın çalışması durumunda yükselmektedir. Dolaşan mikropartiküllerin oluşumunu ve yapısını incelemek için kullanılan birçok teknik bulunmaktadır. Özellikle, sepsis, heparin nedenli trombositopeni, trombotik trombositopenik purpura, aplastik anemi, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri ve orak hücreli anemide trombosit, endotelial hücre ve monositlerden köken alan mikropartiküllerin rolleri ve başlangıcı üzerinde çalışılmış, hastalıklarla ilgili önemli bilgiler elde edilmiştir (86).

Dolaşımdaki mikropartiküllerin çoğu trombositlerden kaynaklansa da eritrosit, lökosit ve endotel hücrelerinden de mikropartikül oluşabilmektedir. Mikropartikülün cinsi ve içeriği altta yatan hastalığa bağlı olarak değişebilmektedir. İnflamasyon, koagülasyon ve vasküler fonksiyonlardan sorumlu mikropartiküller farklı olabilir (87, 88, 89). Aterosklerozun gelişmesinde ilk adım olan inflamasyonda, ilk olarak lökositler endotele yapışır ve ardından transendotelial göç ederler (90). Endotel hücresi üzerinde bulunan özgün adhezyon reseptörleri damar duvarına lökositleri çekerler, lökositler ve lökosit kaynaklı mikropartiküller üzerinde bu reseptörler için ligandlar vardır (87). Trombosit kaynaklı mikropartikül, inflamasyonu endotel hücrelerine araşidonik asit vererek CD54 (ICAM-1) upregülasyonuna ve monositlerin adezyonuna neden olarak başlatabilir. Lökositler damar duvarına yerleşince endotel hücresi sitokin, büyüme faktörleri salgılar ve damar düz kas hücre çoğalması ile beraber plak oluşumu meydana gelir (91, 92). Trombosit kaynaklı mikropartiküller CD 42b, CD31, CD 62P, CD63, CD41a ve CD 61 yüzey antijenlerini taşıırken, endotelial mikropartiküller CD 144, CD 146, CD 62E ve CD105 gibi farklı yüzey antijenlerini taşırlar (8).

Mikropartiküller damar endotel hücrelerinden NO salımını bozarlar. Bu olay,

akut koroner sendrom, son evre renal hastalık veya preeklampsili hastalarda dolaşımdaki mikropartiküllerle in vitro karşılaşan izole arterler üzerinde gösterilmiş, ama sağlıklı kişilerden alınan mikropartiküllerde gösterilmemiştir. Dolaşımdaki insan mikropartikülerinin neden olduğu endotel disfonksiyonuna, endotel kökenli mikropartiküllerin neden olduğu ve endotelial NO sentaz ekspresyonunda herhangi bir değişiklik olmaksızın, NO salınımındaki bozuklukla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Benzer sonuçlar kültür endotel hücreleri, düz kas hücreleri veya lenfositik hücrelerden salınan mikropartiküller için bildirilmiştir, ancak moleküler mekanizmalar insan plazmasından izole edilen mikropartiküller tarafından tetiklenen mekanizmalardan farklı olabilir. Ex vivo oluşan trombosit mikropartikülleri in vitro olarak damar duvarında tromboksan A2 kaynağı olarak hareket ederek vasküler kontraksiyona neden olabilir. Ayrıca, T hücre kaynaklı mikropartiküllere veya diyabetli hastaların plazmasından elde edilen mikropartiküllere maruz kalan izole fare aort düz kas hücrelerinde artan nitrik oksit sentaz ve siklooksijenaz 2 ekspresyon artışı nedeniyle vasküler reaktivite bozulması gözlenmiştir (94).

Mikropartiküller mikroskopiyle de teşhis edilebilse de, nicel tayin yapabilme yeteneği (floresan boncuklara veya akış hızına dayanan yöntem) ve polikromatik yetenekleri yüzünden enzyme-linked immün tayinler ve akış sitometrisi tercih edilen yöntemdir (95). Periferik damar hastalıkları, koroner arter hastalığı, aort anevrizmasında dolaşımdaki mikropartikül düzeylerinde önemli değişiklikler olduğu ve tip II diyabetli hastalarda koroner arter hastalığı gelişebileceğini tahmin etmede yardımcı bir gösterge olduğu saptanmıştır (96). EMP düzeyindeki yüksekliğin endotel arteriyel disfonksiyon ile sıkı bağlantılı olduğu gösterilmiştir (97). Bu nedenle vasküler ve kardiovasküler rahatsızlıklarda mikropartiküllerin karmaşık rolleri teşhis ve tedavi için önemli ilerlemeler vaad eden geniş bir alandır.

2.6.1. PULMONER HİPERTANSİYON VE ENDOTELYAL MİKROPARTİKÜL

Normal akciğeri döşeyen endotel önemli heterojen bir yapıya sahiptir. Yapı ve fonksiyon açısından sistemik endotelden son derece farklı olmakla kalmaz, pulmoner damar yapısı kendi içinde de çeşitli damar tipleri içerir. Pulmoner endotelin ana fonksiyonları arasında vasküler tonusun sürdürülmesi, lökosit trafiğinin düzenlenmesi, lümen içi sinyallerin lümen dışı vasküler dokulara aktarımı, büyüme faktörlerinin, otokrin ve parakrin etkileri olan hücre sinyallerinin oluşturulması ve

bariyer fonksiyonu vardır. Normal endotelin kararlı, “sessiz” bir hücre yapısı olduğu genelde kabul edilmektedir. Endotel hücreleri, hastalık durumlarında, aktive edildiklerinde, E-selectin, hücre içi adhezyon molekülü (ICAM)-1, doku faktörü ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) reseptörleri gibi spesifik markırları ve proteinleri eksprese edebilir. Bu değişiklikler koagülabilité artışı, proliferasyon ve vazokonstriksiyon artışına neden olabilir. Dolaşımdaki endotel hücreleri damar hasarına karşı tamir cevabı ve tümorogenez gibi süreçlere katılabilse de, bu hücrelerin PH patobiyolojisindeki rolleri henüz açıklanmamıştır. Orak hücreli anemide dolaşımdaki endotel hücre sayısında artış bildirilmiştir. Bu hücreler “aktive fenotipi” temsil ederler, CD36 pozitifliği ve ICAM-1, vasküler hücre adhezyon molekülü -1, E-selectin, ve P-selectin gibi markırların ekspresyonuyla görevlidir. İdiyopatik primer pulmoner hipertansiyon olan hastalarda benzer şekilde dolaşımdaki endotel hücrelerinde artış görülür. Ancak bu hücrelerin kemik iliğinden VEGF gibi büyüme faktörlerinin etkisiyle mobilize olan endotelyal progenitor hücrelerden mi geldiği ya da hasarlı pulmoner damarlardan mı koptukları (veya aktif olarak döküldükleri) bilinmemektedir. Endotelyal hücre yapısının incelenmesi ve akciğer endotelyal hücre adhezyon molekülleri, DANCE (çoklu epidermal büyüme faktörü gibi etki alanı ile gelişmekte olan arter ve nöral krista türevleri), vasküler yatağa spesifik markırların kullanılması bu hücrelerin orijinlerini saptamaya, hipertansif akciğerde anjiyogenez/vaskülogenez süreci hakkındaki anlayışımızı geliştirmemize yardımcı olabilir (98).

Endotel, trombosit ve tümör hücrelerinden üretilen mikropartiküller, reaktif oksijen türleri, metalloproteinazlar, vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri ve sfingomiyelin aracılı bir etki ile anjiyogenezi başlatabilme yeteneğine sahip gibi görünmektedir. Endotel hücrelerinden gelen apoptotik cisimler de progenitör hücrelerin ayrılmasını uyararak doku tamiri mekanizmalarına katkıda bulunabilir (99).

Endotel, hümmoral faktörler, heparan sülfat, trombomodulin, doku plazminojen aktivatörü, ürokinaz plasminojen aktivatörü ve von Willebrand faktör (vWF) gibi çeşitli maddeleri oluşturarak normal koagülasyonun sürdürülmesinde kilit rol oynar. Bu yüzden endotel disfonksiyonu trombotik sürece katkıda bulunabilir. Antitrombotik molekül olan prostasiklin ve nitrik oksitteki eksiklik ve lümen daralmasına ikincil pulmoner dolaşımda kan akışının yavaşlaması tromboza eğilimi daha da artırır. Tromboz, pulmoner damar duvarını daraltarak PH’un

kötüleşmesine neden olur. PH olan hastalarda hiperkoagülasyon durumunun varlığında çeşitli hemostatik markırların endotelial disfonksiyonuyla korelasyonları araştırılmıştır (98).

Mevcut kanıtlar PH'un başlamasında ve ilerlemesinde endotel disfonksiyonunun merkezi bir rolü olduğunu kuvvetle düşündürmektedir. Endotel fonksiyonunu iyileştiren veya endotelden türeyen vazoaaktif araçların değişmiş olan dengesini düzenleyen ilaçlar bu alanda bir miktar başarıyla kullanılmıştır. Endotelin PH'ndaki rolünün daha iyi anlaşılması, daha yeni ve hedeflenmiş tedavilerin geliştirilmesini kolaylaştıracaktır. 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri, anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri, antioksidanlar gibi ilaçlar ve ilaçların L-arginine olan katkıları koroner arter hastalığında endotel disfonksiyonu geri çevirir. Bu ilaçlar, PH tedavisinde yer alabilir. Ancak, PH tedavisinin geleceği, endotel hücreleri ve pulmoner damar yeniden modellenmeyi de içerdiğinden, bu hastalığın genetiğinin daha iyi anlaşılmasında yatmaktadır. PH'u anlamak ve kesin tedavisini sağlamak, tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar, apoptozis eşiklerindeki değişiklikler ve damar hasarının anlaşılmasına bağlı görünmektedir (98).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma desteği

Çalışma Mayıs 2010 – Ocak 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yerel Etik Kurulu'na sunuldu ve 2010-29 protokol numarası ile 06.05.2010 tarihinde onay alındı. Tüm hasta ve kontrol olgularına çalışma hakkında bilgi verildi ve onaylanmış rıza formları imzalatıldı.

3.2. Çalışma grubu

Hasta Grubu: Yaş ortalaması (yıl) $9,2 \pm 4,8$ olan (3-18 yaşları arasında) Eisenmenger Sendromu tanısı ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatri Kardiyoloji polikliniğinde takip edilen toplam 16 hasta (10 kız, 6 erkek) çalışmaya alındı.

Kontrol grubu: Yaş ortalaması (yıl) $9,1 \pm 3,1$ olan (4-17 yaşları arasında) Erciyes Üniversitesi Pediatri Kardiyoloji polikliniğine farklı şikayetlerle başvuran ancak yapılan fizik muayene bulguları ,elektrokardiyografileri, telekardiyografileri ve ekokardiyografileri (M mod ve doku doppler), tam kan sayımı, açlık kan şekeri, serum lipitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal olarak değerlendirilen toplam 37 hasta (17 kız, 20 erkek) çalışmaya alındı..

Hasta ve kontrol grubunun öyküleri alınarak antropometrik ölçümleri, sistemik muayeneleri ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Kan basıncı ölçümü 15 dakikalık dinlenme süresi sonrasında, yatar pozisyonda uygun büyüklükte manşon kullanılarak sfigmomanometre ile yapıldı. Ortalama kan basıncı şu formül kullanılarak hesaplandı. $OKB = DKB + (SKB - DKB) / 3$ (100).

Hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksi, vücut ağırlığı(kg)/boy(cm)² formülü kullanılarak hesaplandı (101).

Hasta ve kontrol grubunun vücut yüzey alanı $[(4 \times \text{Vücut ağırlığı}) + 7] / (90 + \text{vücut ağırlığı})$ formülü kullanılarak hesaplandı (102).

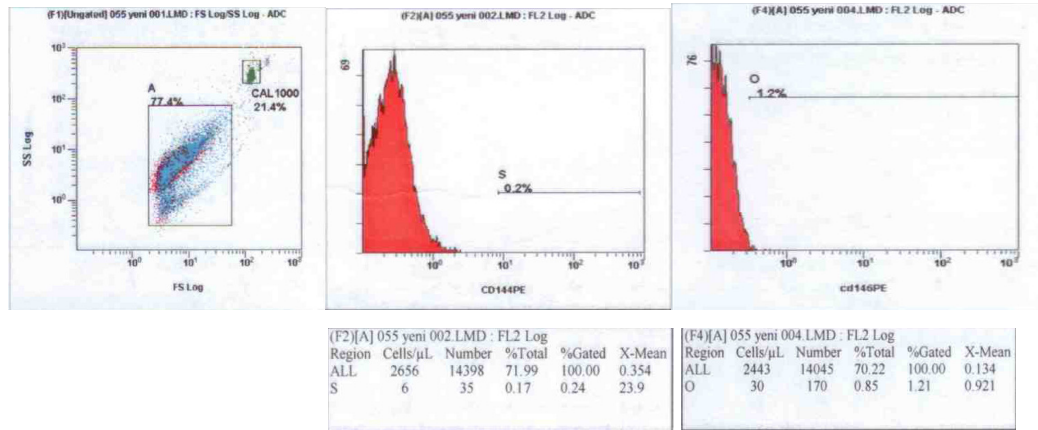
Hasta ve kontrol grubunun elektrokardiyografileri, telekardiyografileri ve ekokardiyografileri (M mod ve doku doppler) çekilerek, tam kan sayımı, açlık kan şekeri, serum lipidleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, N-terminal proBNP, ürik asit, endotelial mikropartikül ve pulmoner arter intima media kalınlığı ölçümleri yapıldı.

Olguların hepsinden 8-12 saatlik açlıktan sonra 20 dakikalık istirahati takiben kan örnekleri alındı. Vakalardan alınan kan örneklerinde hemoglobin, kan üre azotu, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, ürik asit, açlık kan şekeri, AST, ALT düzeyleri hemen çalışılırken, diğer parametreler için kan örneklerinin serumları ayrılarak, serumlar çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Glukoz, ürik asit, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol , BUN, kreatinin, AST, ALT ölçümleri hastanemiz merkez laboratuvarında Abbot aeroset C16000 kimyasal ticaret kitleri kullanılarak ölçüldü. Glukoz, ürik asit, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, kan üre azotu, kreatinin düzeyleri mg/dl olarak, AST ve ALT ise u/L olarak ifade edildi. Hemoglobin düzeyi hastanemiz pediatrik hematoloji laboratuvarında Beckman Coulter Gen-S system 2 aleti ile ölçüldü ve g/dl olarak ifade edildi.

Hasta ve kontrol grubundan N-terminal pro BNP ölçümü için düz tüplere antekübital venden 5 ml kan örneği alındı. Örnekler, + 4°C'de 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve üst faz plazma kısmı N-terminal pro BNP ölçümü için başka bir tüpe alındı. Çalışma gününe kadar örnekler -80°C 'de saklandı. Ayrılan serumdan ELİSA yöntemi ve Biomedica Slovakia N-terminal pro BNP ticari kitleri ile Elecsys® 1010 aoutoanalyzer aleti kullanılarak N-terminal pro BNP düzeyi ölçüldü.

Ölçüm sonuçları fmol/ml (1 fmol/ml= 16,1 pg/ml) olarak bildirildi.

Endotelial mikropartikül değerlendirilmesi amacı için 0,129 mol/L sodyum sitrattan 0,5 ml olan tüpe 4,5 ml kan alındı. Trombositten fakir plazma elde etmek için alınan kan örneği 160 g devirde 10 dakika santrifüj edildi, daha sonra 13000 g devirde 2 dakika santrifüj daha yapıldıktan sonra çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Hastalardan alınıp daha önce hazırlanan trombositten fakir plazma Benmari içinde 37°C'de çözüldükten sonra flow-sitometrik analiz için kullanılan özel tüp içine 50 mikrolitre hasta plazması +10 mikrolitre monoklonal antikor (mAb) (CD 144 ve CD146) (Beckman Coulter) konulmayı takiben 15 dakika karanlık ortamda bekletildi. 50 mikrolitre flow-count florofor (Beckman Coulter)+500 mikrolitre isoflow konulduktan sonra flowsitometride 1,5 mikrometre çapında küçük 20000 hücre geçirildi ve mAb ile boyanan hücrelerin sayısı logaritmik olarak verildi (Şekil 7).



Şekil 7. Kontrol grubu akım ölçer örneği

3.3. PULMONER ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ ÖLÇÜMÜ:

Her bir olgunun supin pozisyonunda sonografik muayenesi yapıldı. Sonografik ölçümler (Vivid 7, GE , Horten, Norveç) cihaz elektronik lineer transuder kullanılarak gerçekleştirildi. Ultrasonografik incelemeler, pulmoner arter intima media kalınlığı ölçümleri konusunda tecrübeli, çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Ölçümler 20 dakika çevresel ultrasonografi ile inceleme sonrası pulmoner kapak 1 cm distalinden gerçekleştirildi. Yapılan üç ölçümün aritmetik ortalaması hesaplandı ve istatistiksel analizlerde kullanıldı.

3.4. EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME:

Tüm hastalara Erciyes Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Ekokardiyografi Ünitesi'nde EKG monitorizasyonu eşliğinde (Vivid 7, GE , Horten, Norveç) cihazı ile ve 3 MHz transdüser kullanılarak transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. İncelemeler parasternal uzun eksen görüntüsünden M- mode ve 2-D ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği' nin önerilerine göre yapıldı. Ölçümler, hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda olacak şekilde incelenip, parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, beş boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M Mode, CW- Doppler ve akım Doppleri kullanılarak ölçümler yapıldı. Bütün ekokardiyografik ölçümler birbirini takip eden beş siklusta gerçekleştirildi ve bunların ortalamaları hesaplarda kullanıldı.

3.4.1. M-mod Ekokardiyografik İnceleme

Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerileri göz önünde bulundurularak parasternal uzun aks üzerinde mitral kapak ile papiller adale arasından uygun M-mod görüntüleri elde edildi. Ultrasonografik ışınların interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarına dik düşmesine özen gösterildi. Elde edilen kesitlerden sırasıyla interventriküler septum diyastol kalınlığı (IVSd), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDd), sol ventriküler arka duvar diyastolik kalınlık (LPWd), interventriküler septum sistolik kalınlık (IVSs), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESd), sol ventriküler arka duvar sistolik kalınlık (LPWs) ölçüldü. Teicholtz (Teich) yöntemiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), diyastol ve sistol sonu volüm (EDV-ESV) hesaplandı (103).

Kardiyak indeks (L/dk/m²):

Kardiyak debi / Vücut yüzey alanı

Kardiyak debi (L/dk):

1 dakikadaki kalp atım sayısı X Sol ventrikül atım

Sol ventrikül atım hacmi

EDV-ESV

formülleri kullanılarak hesaplandı (24).

3.5. ANJİOGRAFİK DEĞERLENDİRME:

Hasta grubuna anjiografi yapıldı. Anjiografik değerlendirmede pulmoner arter ortalama basıncı (mmHg), aorta ortalama basıncı (mmHg), vena cava superior O2 satürasyonu (%), ana pulmoner arter O2 satürasyonu(%), aorta oksijen satürasyonu (%), sol ventrikül diyastol sonu basınç (mmHg) ölçüldü ve elde edilen verilerle pulmoner vasküler rezistans (U/m2) hesaplandı (104).

Pulmoner vasküler rezistans (U/m2):

$$\text{Pulmoner vasküler rezistans} = 80 \times (\text{ortalama pulmoner arter basıncı} - \text{pulmoner kapiller wedge basıncı}) / \text{Kardiyak debi}$$

Kardiyak debi:

$$(135 \times \text{Vücut yüzey alanı}) / 13 \times \text{hemoglobin düzeyi} \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2)$$

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Veriler SPSS version 16.0 istatistik paket programına girildi. Tüm değişkenlere öncelikle Shapiro-Wilk testi uygulanarak değişkenlerin dağılımının normal ya da anormal dağılımlı olup olmadığı belirlendi. Normal dağılımlı değişkenler ortalama $\pm$ Standart sapma, anormal dağılımlı değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Anormal dağılımlı değişkenler açısından gruplar arası karşılaştırma yapılırken Mann- Whitney U testi, normal dağılımlı değişkenlerde gruplar arası karşılaştırma yapılırken independent t testi kullanıldı. Normal dağılan verilerin ikili korelasyonunun araştırılmasında Pearson, normal dağılıma uymayan verilerin ikili korelasyonunun araştırılmasında Spearman korelasyon testi kullanıldı.

$P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza yaş ortalaması $9,2 \pm 4,8$ yıl (3-18 yıl) olan 10'u kız, 6'sı erkek toplam 16 doğuştan kalp hastalığına bağlı ES gelişen hasta ile, yaş ortalaması $9,1 \pm 3,1$ yıl (4-17) olan 17'si kız, 20'si erkek toplam 37 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) alındı

4.1. Hasta grubunun değerlendirilmesi:

Hasta grubunda ES gelişmesine en sık neden olan konjenital kalp hastalığı VSD olup hastalarımızda tespit edilen doğuştan kalp hastalıkları Tablo 6'de verilmiştir. Hastaların kullandıkları tedaviler irdelendiğinde; 13 hasta bosentan + diüretik, iki hasta sadece bosentan, bir hasta bosentan + digoksin tedavisi almaktaydı.

Tablo 6. Hasta grubunda ES gelişmesine neden olan doğuştan kalp hastalıklarının dağılımı

Hasta No	Tespit edilen doğuştan kalp hastalıkları
1	VSD, ASD, PDA
2	BAT, arkus aorta hipoplazisi
3	VSD
4	BAT, arkus aorta hipoplazisi, VSD
5	VSD
6	PDA
7	ASD
8	AVSD
9	PDA, VSD
10	Düzeltilmiş BAT, arkus aorta hipoplazisi, VSD, Aorta hipoplazisi
11	PDA
12	Çift çıkımlı sağ ventrikül, VSD
13	VSD, ASD
14	AVSD
15	VSD
16	Trunkus arteriozus tip 1

Hasta grubunda anjiyografi bulguları Tablo 7’te verilmiştir.

Tablo 7. Hasta grubunun anjiyografi bulguları

Değişkenler	Hasta (n=16)
Pulmoner damar direnci (U/m ²)	13,4 ± 4,4
Ortalama pulmoner arter basıncı (mmHg)	77,1 ± 11,1
Ana pulmoner arter O ₂ satürasyonu (%)	78 ± 8,8
Sağ atrium basıncı (mmHg)	7,2 ± 3,5

4.2. Hasta ile kontrol grubunun genel ve biyokimyasal özellikleri:

Çalışma gruplarının genel özellikleri Tablo 8’de verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, ağırlık, boy, nabız sayısı, diyastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$, Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma gruplarının genel özellikleri

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n=16)	Kontrol (n=37)	
Yaş (yıl)	9,2±4,8	9,1 ± 3,1	AD
Cinsiyet (E/K)	6/10	20/17	AD
Ağırlık(kg)	24,0 ± 11,5	30,5 ± 10,8	AD
Vücut yüzey alanı (m2)	0,9 ± 0,3	1,04 ± 0,25	0,038
Boy (cm)	121,5 ± 26,6	131,2 ± 18,5	AD
Nabız (atım/dk)	94,5 ± 16,8	85,6 ± 14,5	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100 (80-120)	105 (90-120)	0,002
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	62,5 (50-75)	60 (50-80)	AD
Ortalama kan basıncı (mmHg)	73,4 ± 8,3	79,2 ± 7,8	0,018
Vücut Kitle indeksi (kg/m2)	15 ± 2,1	17 ± 2,0	0,003

Hasta ve kontrol grupları biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında; hasta grubunun serum N-terminal pro BNP, ürik asit düzeyi ve kan hemoglobin düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.05$, Tablo 9), HDL kolesterol, total kolesterol ve açlık kan glikozu düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$, Tablo 9). Buna karşılık AST, ALT, kan üre azotu, kreatinin, LDL kolesterol, trigliserit düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Çalışma gruplarında kan üre azotu, kreatinin, AST, ALT ve kan lipit profilinin (LDL, HDL, total kolesterol, trigliserit) normal sınırlar içinde olduğu belirlendi (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların biyokimyasal özellikleri

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n=16)	Kontrol (n=37)	
Hemoglobin (g/dl)	15,5 ± 2,4	12,8 ± 0,9	0,001
Kan üre azotu (mg/dl)	12 (9-15)	11 (7-20)	AD
Kreatinin (mg/dl)	0,6 (0,4-0,8)	0,6 (0,5-0,86)	AD
AST (u/L)	28 (17-45)	26 (17-46)	AD
ALT (u/L)	14 (7-47)	16 (8-48)	AD
LDL (mg/dl)	82,4 ± 26,9	92,6 ± 18,3	AD
HDL (mg/dl)	39,5 ± 10,4	49,1 ± 9,6	0,002
Trigliserit (mg/dl)	56,5 (41-129)	68 (27-153)	AD
Kolesterol (mg/dl)	134,5 ± 29,2	156,6 ± 20,7	0,003
Ürik asit (mg/dl)	4,9 ± 1,7	3,5 ± 0,8	0,006
Açlık kan glukoza (mg/dl)	80,1 ± 7,4	85,4 ± 7,9	0,03
N-terminal pro BNP (fmol/ml)	237,9 (11,42-1171,6)	18,8 (7,73-81,4)	0,001

Hasta ve kontrol grupları CD 144 ve CD 146 EMP değerleri açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda kontrol grubuna göre CD 144 ve CD 146 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (p<0,05, Tablo 10).

Tablo 10. Grupların endotelial mikropartikül sonuçları

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n=16)	Kontrol (n=37)	
CD 144 (hücre/ mcl)	119 (24-280)	13 (0-55)	0,001
CD 146 (hücre/ mcl)	89 (4-238)	27(4-99)	0,001

4.3. Hasta ile kontrol grubunun ekokardiyografik ve ultrasonografik değerlendirme sonuçları:

Ultrasonografik incelemede hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$, Tablo 11).

Tablo 11. Grupların ultrasonografik bulguları

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n=16)	Kontrol (n=37)	
Pulmoner arter intima media kalınlığı (cm)	0,17 ± 0,05	0,10 ± 0,03	0,026

Hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında kardiyak indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$, Tablo 7), kardiyak debi hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu($p<0,05$, Tablo 12).

Tablo 12. Grupların ekokardiyografik bulguları

Değişkenler	Gruplar		P
	Hasta (n=16)	Kontrol (n=37)	
Kardiyak indeks (L/dk/m ²)	2,7 (1,5- 9,0)	3,4 (2,1-7,4)	AD
Kardiyak debi (L/dk)	2,1 (1,0-7,5)	3,5 (2,5-8,7)	0,03

4.4. Hasta grubunda N-terminal pro BNP düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki

Hasta grubunda serum N-terminal pro BNP düzeyi ile ortalama pulmoner arter basıncı, sağ atrium basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, serum N-terminal pro BNP düzeyi ile pulmoner damar direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif derecede ilişki tespit edildi ($r:0,69$, $p:0,006$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta grubunda N-terminal pro BNP düzeyi ile anjiyografik bulgular arasında ilişki

Değişkenler	N-terminal pro BNP düzeyi	
	r	p
Pulmoner damar direnci (U/m2)	0,69	0,006
Ortalama pulmoner arter basıncı (mmHg)	0,26	0,36
Sağ atrium basıncı(mmHg)	0,12	0,64

Hasta grubunda N-terminal pro BNP düzeyi ile NHYA fonksiyonel sınıflama, 6 dakika yürüme mesafesi, kardiyak indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tespit edilmezken, kardiyak debi ile N-terminal pro BNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişki saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta grubunda N-terminal pro BNP düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki

Değişkenler	N-terminal pro BNP düzeyi	
	r	p
NHYA fonksiyonel sınıf	0,03	0,90
6 dakika yürüme testi (m)	0,29	0,38
Kardiyak indeks (L/dk/m2)	-0,38	0,22
Kardiyak debi (L/dk)	-0,66	0,02

Hasta grubunda N-terminal pro BNP düzeyi ile CD 144 ve CD 146 EMP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (Tablo 15)

Tablo 15. Hasta grubunda N-terminal pro BNP düzeyi ile EMP arasında ilişki

Değişkenler	N-terminal pro BNP düzeyi	
	r	p
CD 144 (hücre/ mcl)	0,19	0,49
CD 146 (hücre/ mcl)	0,21	0,46

4.5. Hasta grubunda ürik asit düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki

Hasta grubunda serum ürik asit düzeyi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptanırken (r: 0,58, p:0,02), vücut kitle indeksi ve ortalama kan basıncı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta grubunda ÜA düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 1

Değişkenler	Serum ürik asit düzeyi	
	r	p
Yaş(yıl)	0,58	0,02
Vücut kitle indeksi (kg/m2)	0,04	0,86
Ortalama kan basıncı (mmHg)	0,17	0,52

Hasta grubunda serum ürik asit düzeyi ile pulmoner damar direnci, ortalama pulmoner arter basıncı, sağ atrium basıncı, ana pulmoner arter oksijen satürasyonu, aorta oksijen satürasyonu ve pulse oksimetri ile ölçülen oksijen satürasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta grubunda ÜA düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 2

Değişkenler	Serum ürik asit düzeyi	
	r	p
Pulmoner damar direnci (U/m2)	0,22	0,42
Ortalama pulmoner arter basıncı (mmHg)	-0,04	0,87
Sağ atrium basıncı (mmHg)	-0,35	0,20
Ana Pulmoner Arter oksijen Satürasyonu (%)	0,03	0,90
Pulse oksimetri ile ölçülen Oksijen Satürasyonu (%)	-0,47	0,06
Aorta oksijen Satürasyonu (%)	-0,31	0,25

Hasta grubunda serum ürik asit düzeyi ile hemoglobin düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki saptanırken (r: 0,55, p:0,03), yaş, kreatinin ve N-terminal pro BNP seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta grubunda ÜA düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 3

Değişkenler	Serum ürik asit düzeyi	
	r	p
Yaş (yıl)	0,35-	0,19
Hemoglobin (g/dl)	0,55	0,03
Kreatinin (mg/dl)	0,43	0,09
N-terminal pro BNP (fmol/ml)	-0,16	0,55

Hasta grubunda serum ürik asit düzeyi ile kardiyak indeks, kardiyak debi, NHYA fonksiyonel sınıf, 6 dakika yürüme mesafesi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tespit edilmedi (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta grubunda ÜA düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 4

Değişkenler	Serum ürik asit düzeyi	
	r	p
Kardiyak indeks (L/dk/m ²)	-0,09	0,76
Kardiyak debi (L/dk)	0,08	0,78
NHYA fonksiyonel sınıf	0,26	0,33
6 dakika yürüme testi (m)	0,01	0,97

Hasta grubunda serum ürik asit düzeyi ile CD 144 ve CD 146 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta grubunda ÜA düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 5

Değişkenler	Serum ürik asit düzeyi	
	r	p
CD 144 (hücre/ mcl)	0,25	0,33
CD 146 (hücre/ mcl)	0,29	0,27

4.6. Hasta grubunda EMP düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki

Hasta grubunda CD144 EMP düzeyi ile pulmoner damar direnci, ortalama pulmoner basıncı ve sağ atrium basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta grubunda CD 144 EMP düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 1

Değişkenler	CD 144 EMP düzeyi	
	r	p
Pulmoner damar direnci (U/m2)	0,16	0,56
Ortalama pulmoner arter basıncı (mmHg)	-0,05	0,83
Sağ atrium basıncı (mmHg)	-0,26	0,35

Hasta grubunda CD144 EMP düzeyi ile kardiyak indeks, NYHA fonksiyonel sınıf, 6 dakika yürüme mesafesi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Hasta grubunda CD 144 EMP düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 2

Değişkenler	CD 144 EMP düzeyi	
	r	p
Kardiyak indeks (L/dk/m2)	-0,09	0,76
NYHA fonksiyonel sınıf	0,35	0,19
6 dakika yürüme testi (m)	0,17	0,59

Hasta grubunda CD146 EMP düzeyi ile pulmoner damar direnci, ortalama pulmoner arter basıncı, sağ atrium basıncı arasında anlamlı ilişki belirlenmedi (Tablo 23).

Tablo 23. Hasta grubunda CD146 EMP düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 1

Değişkenler	CD 146 EMP düzeyi	
	r	p
Pulmoner damar direnci (U/m2)	0,20	0,46
Ortalama pulmoner arter basıncı (mmHg)	-0,42	0,12
Sağ atrium basıncı (mmHg)	-0,32	0,25

Hasta grubunda CD146 EMP düzeyi ile kardiyak indeks, NHYA fonksiyonel sınıf, 6 dakika yürüme mesafesi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24. Hasta grubunda CD146 EMP düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki 2

Değişkenler	CD 146 EMP düzeyi	
	r	p
Kardiyak indeks (L/dk/m2)	-0,01	0,97
NHYA fonksiyonel sınıf	0,07	0,77
6 dakika yürüme testi (m)	0,24	0,44

4.7. Hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile bazı değişkenler arasında ilişki

Hasta grubunda yaş, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı ile pulmoner arter intima media kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 25).

Tablo 25. Hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile bazı değişkenler arasında ilişki 1

Değişkenler	Pulmoner arter intima media kalınlığı	
	r	p
Yaş (yıl)	0,28	0,28
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0,30	0,25
Diastolik kan basıncı (mmHg)	0,20	0,45
Ortalama kan basıncı (mmHg)	0,35	0,19

Hasta grubunda kardiyak indeks, kardiyak debi, NHYA fonksiyonel sınıf, 6 dakika yürüme testi ile pulmoner arter intima media kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 26).

Tablo 26. Hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile bazı değişkenler arasında ilişki 2

Değişkenler	Pulmoner arter intima media kalınlığı	
	r	p
Kardiyak indeks (L/dk/m ²)	-0,25	0,94
Kardiyak debi (L/dk)	0,34	0,25
NHYA fonksiyonel sınıf	0,19	0,46
6 dakika yürüme testi (m)	0,46	0,13

Hasta grubunda kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, ürik asit, N-terminal pro BNP düzeyi ile pulmoner arter intima media kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27. Hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile biyokimyasal parametreler arasında ilişki

Değişkenler	Pulmoner arter intima media kalınlığı	
	r	p
Kolesterol (mg/dl)	-0,17	0,49
Trigliserit (mg/dl)	-0,33	0,21
HDL (mg/dl)	0,20	0,45
LDL (mg/dl)	0,22	0,41
Ürik asit (mg/dl)	0,09	0,72
N-terminal pro BNP (fmol/ml)	-0,25	0,36

Hasta grubunda pulmoner damar direnci, ortalama pulmoner arter basıncı ile pulmoner arter intima media kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, sağ atrium basıncı ile pulmoner arter intima media kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişki tespit edildi (Tablo 28).

Tablo 28. Hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile anjiyografik bulgular arasında ilişki

Değişkenler	Pulmoner arter intima media kalınlığı	
	r	p
Pulmoner damar direnci (U/m2)	-0,02	0,92
Ortalama pulmoner arter basıncı (mmHg)	-0,26	0,34
Sağ atrium basıncı (mmHg)	-0,57	0,03

Hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile CD 144 EMP arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilirken (r: 0,57, p:0,02), CD 146 EMP ile pulmoner arter intima media kalınlığı arasında anlamlı ilişki belirlenmedi (Tablo 29).

Tablo 29. Hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile EMP arasındaki ilişki

Değişkenler	Pulmoner arter intima media kalınlığı	
	r	p
CD 144(hücre/ mcl)	0,57	0,02
CD 146(hücre/ mcl)	0,22	0,41

4.8. Hasta grubunda pulmoner damar direnci ile bazı değişkenler arasında ilişki

Hasta grubunda pulmoner pulmoner damar direnci ile bazı değişkenler arasında ilişkiye bakıldığında, pulmoner damar direnci ile hemoglobin arasında anlamlı pozitif ilişki ve yaş, LDL, HDL, trigliserit , kolesterol, ortalama arter basıncı arasında anlamlı ilişki belirlenmedi (Tablo 30).

Tablo 30. Hasta grubunda PDD ile bazı değişkenler arasında ilişki

Değişkenler	Pulmoner damar direnci	
	r	p
Yaş(yıl)	0,13	0,63
Hemoglobin (g/dl)	0,51	0,05
LDL (mg/dl)	0,05	0,85
HDL (mg/dl)	0,20	0,47
Trigliserit (mg/dl)	0,14	0,61
Kolesterol (mg/dl)	0,14	0,62
Ortalama arter basıncı(mmHg)	0,11	0,67

4.9. Hasta grubunda hemoglobin ile bazı değişkenler arasında ilişki

Hasta grubunda hemoglobin düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişkiye bakıldığında, hemoglobin düzeyi pulse oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyon ve aorta oksijen saturasyonu arasında anlamlı negatif ilişki tespit edildi (Tablo 31).

Tablo 31. Hasta grubunda hemoglobin düzeyi ile bazı değişkenler arasında ilişki

Değişkenler	Hemoglobin düzeyi	
	r	p
Pulse oksimetri ölçülen oksijen satürasyonu (%)	-0,53	0,03
Aorta düzeyinde oksijen satürasyonu(%)	-0,50	0,04

4.10. Hasta grubunda cinsiyet ile bazı değişkenler arasında ilişki

Hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı, ürik asit, N-terminal pro BNP, CD 144 ve CD 146 EMP düzeyi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak ilişki tespit edilmedi.(Tablo 32)

Tablo 32. Hasta grubunda cinsiyet ile bazı değişkenler arasında ilişki

Değişkenler	Hasta grubu		P
	Kız (n=10)	Erkek (n=6)	
Pulmoner arter intima media kalınlığı(cm)	0,17 ± 0,05	0,16 ± 0,04	AD
Ürik asit(mg/dl)	4,7 ± 1,3	5,0 ± 2,2	AD
N-terminal pro BNP(fmol/ml)	225,7 (11,4-1171,0)	248 (11,4-1046,0)	AD
CD 144(hücre/ mcl)	149 (24-280)	65 (41-278)	AD
CD 146(hücre/ mcl)	89 (4-184)	79 (7-238)	AD

5. TARTIŞMA

ES, pulmoner hipertansiyonun en ileri formudur. Kardiyak defektler pulmoner damar hastalığına yol açabilirler. Sıklıkla ES gelişimine yol açan kardiyak defektler, ASD, VSD, AVSD, PDA'dır. Onarılmamış geniş VSD'lerin %50'sinde, ASD'lerin %10'nunda, trunkus arteriosusların tamamında ES gelişebilmektedir. Altta yatan kardiyak defekt, ES'u gelişmiş hastalarda prognozu etkiler (105).

Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Konjenital kalp hastalıklarında malnütrisyon morbiditeye katkıda bulunur. Hastalarda malnütrisyonun nedeni, düşük kalorili diyet ile beslenme, metabolizmadaki artış ve malabsorbsiyondur. Kardiyak patolojinin tipi malnütrisyonun ağırlığını belirler. Siyanotik kalp hastalıklarında, PH ve konjestif kalp yetersizliğinde malnütrisyon ve büyüme geriliği prevalansı artmıştır. Siyanotik , asiyanotik PH olan hastalar ile siyanotik, asiyanotik doğumsal kalp hastalığına sahip hastaların büyüme geriliği yönünden incelendiği çalışmada, en fazla büyüme geriliği siyanotik PH saptanmıştır (106). Hasta grubumuzda, 11 hastanın yaşa göre boy ve ağırlık persentilleri 3'ün altında, 4 hastanın 10-25 persentil, bir hastanın 3-10 persentil olarak tespit edildi. 11 hastanın yaşa göre ağırlığı değerlendirildiğinde 6 hastada ağır malnütrisyon, 5 hastada orta derecede malnütrisyon saptandı. 11 hasta

yaşıya göre boy açısından değerlendirildiğinde, hastaların tamamında hafif düzeyde malnütrasyon tespit edildi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldıklarında, hasta grubunda vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı istatistiksel derecede anlamlı olarak kontrol grubundan düşük bulundu. Ancak vücut ağırlığı ve boy açısından değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tespit edilmezken, hasta grubunda vücut ağırlığı ve boy, kontrol grubuna göre daha düşük belirlendi.

PH'da başlangıçta, sağ ventrikül, istirahatte normal kalp debisini sürdürme yeteneğine sahiptir. Ancak egzersiz ile kalp debisinde artış yeteneği bozulur. Pulmoner damar hastalığı ilerledikçe, sağ ventrikül başarısız olur ve kalp debisi istirahat halinde de düşer (24). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel derecede anlamlı olarak sistolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı düşük bulundu. Ortalama kan basıncı, sistemik damar direnci ile kardiyak debinin çarpımı ile hesaplanmakta olup (107), hastalarımızda elde edilen sonuçlar kardiyak debinin hasta grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olmasına bağlandı.

ES gelişmiş hastalarda hipoksiye ikincil görülen polisitemi, sistemik oksijen gereksinimini karşılamak amacı ile vücudun oluşturduğu bir reaksiyondur. Hematokrit düzeyinde % 55-65 'e kadar olan artışlarda sistemik oksijen dağılımında artış görülürken, hematokrit % 70-75'lere ulaştığında oksijen dağılımında azalma görülür. Bunun nedeni yüksek hematokrit değerlerinde gelişen viskozite artışı ve buna bağlı azalmış kalp debisi olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ES gelişen hastalarda pulse oksimetri ile ölçülen oksijen saturasyonu ile ters orantılı olarak hemoglobin düzeyinde yükseklik tespit edilmiştir (108). Hasta grubu ile kontrol gruplarımız karşılaştırıldığında, hasta grubunda hemoglobin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca hasta grubunda, literatürle uyumlu olarak, hemoglobin düzeyi ile pulse oksimetri yardımıyla ölçülen oksijen saturasyonu ve anjiyografik olarak saptanan aorta düzeyinde oksijen saturasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişki saptandı .

PH'da kardiyak debideki azalmaya bağlı serum kreatinin değeri yükselebilir (109). PH gelişen erişkinlerde serum kreatinin değeri PH'da mortalitenin bağımsız

belirleyicisi olarak tespit edilmiştir ve sağ atrium basıncı ile arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (110). Hasta ve kontrol grubu serum kreatinin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Ayrıca hasta grubunda sağ atrium basıncı ile serum kreatinin düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Hasta grubunda kreatinin değerlerinin literatüre uyumlu olarak çıkmamasının nedeni, malnütrisyonla bağlantılıdır.

Ülkemizde yapılan erişkinlerde yapılan bir çalışmada egzersiz ile HDL kolesterol düzeyinde artma tespit edilmiştir (111). PH'u olan erişkin hastalarda düşük HDL kolesterol düzeyi yüksek mortalite ve klinik bozulma ile ilişkili bulunmuştur (112). ES gelişmiş hastalarda egzersiz kapasitesinde ise azalma vardır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede HDL kolesterol seviyesi düşük bulundu. HDL kolesterol düşüklüğü, egzersiz kapasitesinde azalmaya ve malnütrisyonla bağlantılıdır, diğer lipid profil düşüklükleri malnütrisyonla bağlantılıdır.

ES'lu hastalarda polisitemi ve mikrosirkülasyonda bozulmaya (psödohipoglisemi) bağlı hipoglisemi görülebilir (113). Hasta grubunda açlık kan şekeri, literatürle uyumlu olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

Pulmoner arter intima media kalınlığı ile hemodinamik ve biyokimyasal verilerin ilişkisi

Pulmoner hipertansiyon veya Eisenmenger sendromunda gerçekleşen histolojik değişikliklerin gösterilmesinde alternatif yöntemler denenmektedir. PH'u olan hastalarda in vivo ve in vitro olarak intravasküler ultrasonografi yapılmış, pulmoner anjiyografi ve tomografi ile PH tanısı konulamayan hastalarda intravasküler ultrasonografi ile tanı konulabileceği kanısına varılmıştır. Noninvaziv bir yöntem olan MR perfüzyon görüntüleme ve MR anjiyografinin sırasıyla hastalarda %69 primer pulmoner hipertansiyon ve %83 kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda teşhis koyucu özelliği tespit edilmiştir (114). ES'nda pulmoner damarda oluşan değişikliklerin tespiti ve takibi, tedavi başarısı ve hastalığın prognozu hakkında fikir verebilir. Anjiyografik yöntemlerin ve intravasküler

ultrasonografinin invaziv oluşu, MR görüntülemenin pahalı oluşu nedeniyle damarsal değişikliklerin değerlendirilmesi için yeni yöntemlerin bulunmasına ihtiyaç vardır.

Literatüre bakıldığında transtorasik ultrasonografi ile pulmoner arter intima media kalınlığının değerlendirilmesine ilişkin bilgi tespit edilmedi. Ancak erişkin pulmoner hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada intravasküler olarak ölçülen pulmoner arter duvar kalınlığı ile hemodinamik veriler arasında ilişki saptanmazken (129), Nakamoto ve ark. yaptığı çalışmada pulmoner arter duvar kalınlığı ile hemodinamik veriler arasında ilişki belirlenmiştir (115). Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları pulmoner arter intima media kalınlığı açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda pulmoner intima media kalınlığı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu. Hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile hemodinamik parametrelerden PDD ve OPAB arasında ilişki saptanmazken, pulmoner arter intima media kalınlığı ile sağ atrium basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki belirlendi. Sonuç hasta grubunun az sayıda ve doğumsal kalp hastalıkları yönünden çeşitli olmasına bağlı olabilir.

Ateroskleroz damar duvarının kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve modifiye lipoproteinler, monosit-makrofajlar, lenfositler ve damar hücreleri arasındaki etkileşimden kaynaklanır (130). Pulmoner arter intima media kalınlığında artış için risk faktörü olarak değerlendirilen lipit profili (117) hasta grubumuzda düşük saptanmış olup, pulmoner arter intima media kalınlığı ile lipit profili arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Ateroskleroz için diğer risk faktörü sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliğidir (117). Hasta grubumuzda sistolik ve diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı kontrol grubundan düşük olmakla birlikte, hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile basınçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Aterosklerozun yaşla birlikte arttığı göz önüne alındığında hastalarımızda pulmoner arter intima media kalınlığı ile yaş arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Biyolojik haberciler olarak mikropartiküller aterosklerozda rol oynamaktadır (116). Bu anlamda hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile CD 144 ve CD146 EMP arasındaki ilişkiye bakıldığında, çalışmamızda hasta grubunda pulmoner arter intima media kalınlığı ile CD 144 EMP arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif ilişki tespit edilirken, pulmoner arter intima media kalınlığı ile CD 146 EMP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmedi.

Pulmoner hipertansiyonda prognostik faktörler olarak değerlendirilen serum ÜA ve N-Terminal proBNP düzeyi ile pulmoner arter intima media kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Diğer prognostik faktörlerden kardiyak indeks, kardiyak debi, 6 dakika yürüme mesafesi ve NHYA fonksiyonel sınıfı ile pulmoner arter intima media kalınlığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmedi.

Çalışmamızda hasta grubunda olgu sayının az oluşu, doğumsal kalp hastalığı ve yaş grubunun çeşitliliği elde edilen istatistiksel olarak anlamlı olmayan verilerin nedeni olabilir.

N-terminal proBNP ile hemodinamik ve biyokimyasal verilerin ilişkisi

Beyin (B-tipi) natriüretik peptid (BNP) kardiyak basınç ve aşırı hacim yüklenmesine cevap olarak kardiyak miyositlerden salgılanan peptid hormondur. BNP esas olarak ventriküler dokudan salgılanır. BNP salınımı ventriküler gerilme ile olur (119).

Çocuklarda ve adolesanlarda bildirilen plazma N-terminal proBNP 0-109 fmol/ml (ortalama, 7.4) arasında değişmektedir. 10 yaşından küçük erkek ve kız çocuklarda ölçülen plazma BNP değerleri arasında fark yoktur (8.5 pg/ml). Yaşamın ikinci 10 yılında kızlarda pubertenin başlamasıyla ilişkili olarak BNP'nin daha yüksek olmasıyla birlikte cinsiyete bağlı bir fark ortaya çıkmaktadır. 10 yaşında veya daha büyük kız çocuklarda plazma BNP konsantrasyonu aynı yaş grubundaki erkek çocuklardakinden anlamlı derecede daha yüksektir (12.1 ve 5.1 pg/ml) (119). Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu N-terminal proBNP düzeyi yönünden kıyaslandığında, hasta grubunda N-terminal proBNP seviyesi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda N-terminal proBNP düzeyi kız hastalarda daha yüksek bulunurken, yaş ile ilişkisi saptanmadı. Hasta grubu içerisinde ise , antikonjestif tedaviye yanıtın farklı olması nedeniyle N-terminal proBNP düzeyi ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki tespit edilmedi.

BNP düzeyleri sağ kalp geriliminin güvenilir bir belirteci olup PAH'nda ve pulmoner hipertansiyona neden olan pulmoner hastalığın diğer biçimlerinde morbidite ve mortalitenin önemli bir öngörücüsüdür. Pulmoner hipertansif

hastalarda, BNP düzeyleri, OPAB ve PDD ile ilişkili bulunmuştur (55). Nagaya ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise plazma BNP'sindeki değişiklikler pulmoner damar direncindeki değişiklikler ile ilişkili bulunmuş, fakat OPAB'ndaki değişiklikler ile ilişkili bulunmamıştır (55). Erişkin PAH olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise, N-terminal proBNP düzeyi ile OPAB ve PDD arasında ilişki saptanmamıştır (120). Çalışmamızda N-terminal proBNP seviyesi ile PDD arasında pozitif ilişki tespit edilirken, OPAB, sağ atrium basıncı ile N-terminal proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi.

Primer pulmoner hipertansiyonu olan erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada N-terminal proBNP düzeyi kardiyak debi arasında ilişki tespit edilmezken (121), Hanno ve ark.'larının yaptığı çalışmada N-terminal proBNP düzeyi ile kardiyak indeks arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır (122, 130). Çalışmamızda ise, hasta grubunda N-terminal proBNP düzeyi ile kardiyak indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki saptanmazken, kardiyak debi ile N-terminal proBNP düzeyi arasında literatürle uyumlu olarak (130) istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişki belirlendi. Kardiyak indeks ile N-terminal proBNP düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilememesinin nedeni, hastalar arasında vücut yüzey alanlarındaki değişikliklerin kardiyak indeks ile ilişkili olmamasına bağlı olabilir.

Sol ventriküler basınç yüklenmesi ve biventriküler hacim yüklenmesinin olduğu konjenital kalp rahatsızlıklarında, BNP düzeyi sağ ventriküler basınç yüklenmesi olan kalp hastalıklarından daha yüksektir. Oral verilen pulmoner vazodilatör tedavi ile BNP seviyesinde azalma bildirilmiştir. Bu nedenle tedaviye rağmen dirençli yüksek seyreden BNP seviyesi (>500 pg/ml) kalp yetersizliği nedeniyle ölüm riski yüksek olan hastaları tespit için kullanılabilir (123). Hasta popülasyonumuzda N-terminal proBNP değerleri irdelendiğinde 3 hastanın N-terminal pro BNP düzeyi normal olarak değerlendirildi. Sonuç, uygulanan medikal tedavinin başarısı ve sağ ventriküler yetmezliğe bağlandı.

Çalışılan invaziv olmayan parametreler arasında sadece plazma BNP düzeyi çok değişkenli analiz ile mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olarak tespit edilmiştir. PAH'sız hastalarda N-terminal proBNP düzeyi sistemik skleroza ikincil-PAH gelişen hastalardan daha düşük bulunmuştur. PAH'lı hastalarda N-terminal pro BNP düzeyinde artışla ölüm riskinde de artış saptanmıştır. Leuchte ve ark., BNP'nin PAH'lı hastalarda pulmoner hemodinamik ve fonksiyonel parametrelerde

değişikliklere paralel olduğunu buldu . Bu gibi çalışmalardan elde edilen veriler seri plazma BNP ölçümünün PAH hastalarında tedavi etkinliğini kontrolde yararlı olabildiğini göstermektedir ve bu yaklaşım, PAH'lı hastalarda kötüleşme riskini değerlendirmede plazma BNP düzeylerinin kullanımını öneren Amerika Kardiyoloji Derneği'nden son ilkelere yansıtılmıştır. Dolaşım BNP'sinin bir kez ölçümleri yorumlamayı güçleştirebildiği halde seri BNP testi, mevcut terapötik rejimleri başarısız olan hastaları tanılamaya ve klinik olarak belirgin hale gelmeden önce sağ ventrikül yetmezliğini tahmin etmeye yardım etmek için invaziv olmayan bir ölçüm sağlayabilir (55).

Yirmi-üç doğumsal kalp hastalığına bağlı PAH gelişen çocuk hastanın dahil edildiği bir yapılan çalışmada BNP seviyesi, NHYA Fonksiyonel Sınıf II, III, ve IV (sırasıyla 50.8 ± 61.3 , 196.9 ± 291.2 ve 280.0 ± 276.5 pg/ml) ilişkili bulunmuştur. ROC analizi kullanarak yapılan değerlendirmede, BNP değeri 130 pg/ml'den fazla olan hastalarda ölüm veya transplantasyon gereği tespit edilmiştir. Çalışmada ölen veya transplantasyon uygulanan altı çocuğun BNP değeri 130 pg/ml'de düşük tespit edilmiştir. Bu nedenle BNP, pulmoner hipertansiyonlu çocukların mortalitesini değerlendirme veya transplantasyon kararını vermede sınırlı hassasiyete sahiptir (%57). İdiyopatik PAH'lı hastalarda N-terminal proBNP seviyesi ile 6 dakika yürüme testi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptanmıştır (55).

Çalışmamızda hasta grubunda NHYA fonksiyonel sınıf, 6 dakika yürüme mesafesi ile N-terminal proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Hasta grubunda 5 hasta NHYA fonksiyonel sınıf 2, 11 hasta NHYA fonksiyonel 3 olarak değerlendirildi. Hasta grubunda 5 hasta yaşları nedeniyle 6 dakika yürüme testini uygulayamadılar. N-terminal proBNP düzeyi ile NHYA fonksiyonel sınıf ve 6 dakika yürüme testi arasında ilişki tespit edilmemesi mevcut yukarıdaki nedenlere bağlandı.

Ürik asit ile hemodinamik ve biyokimyasal verilerin ilişkisi

Obstrüktif akciğer hastalığı, neonatal hipoksi, asiyanotik kalp hastalığı ve akut kalp yetmezliği gibi çeşitli hipoksik durumlarda serum ürik asit düzeylerinde yükselmeler olduğu gösterilmiştir. Koroner anjiyoplasti veya ön koldan turnikeyle zorla kan alımı sonrası bölgesel iskemide de serum ürik ÜA seviyesinde yükselme

olur. Ksantin oksidaz/dehidrogenaz kapiller endotelde bol miktarda bulunur ve büyük damarlarda yoktur. Bu nedenle ksantin oksidaz/dehidrogenaz kapiller endotel markırı olarak görülmektedir. Ksantin oksidaz ile üretilen serbest radikal salınımı, lökositlerin adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olur. Bu lökositlerin damar intimasına adhezyonu için ön şarttır. Ksantin oksidaz ile üretilen serbest radikallerin endotel hasarına yol açacak şekilde birikmeleri, allopürinolle ksantin oksidazın inhibisyonu sonrası lökosit adhezyonu, damar dışına göçünün azaltılması ve sonuç olarak lökositlerin partikülleri fagosite etmelerinin engellenmesi ile önlenmiş olur. Serum ÜA düzeyleri, kronik kalp yetmezliğinin ciddiyetindeki artışla ortaya çıktığı düşünülen kronik inflamatuvar cevapla paralellik gösterir. Yapılan çalışmalarda serum ÜA düzeylerinin kronik kalp hastalığı olanlarda mortalitenin tespitinde pozitif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur (124).

Ciddi PH'da hiperüriseminin nedeni doku hipoksisine ikincil ÜA üretiminde artma ve siyanotik kalp hastalıklarında hiperüriseminin nedeni ise polisitemidir (83, 125). Siyanotik kalp hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmada serum ÜA düzeyi ile yaş ve polisitemi ciddiyeti arasında anlamlı pozitif ilişki saptanırken, parsiyel oksijen basıncı veya arteriyel oksijen satürasyonu ile korelasyon saptanmamıştır (124). Serum ÜA seviyesi idiyopatik PH'u olan hastalarda yaşlara göre eşleşmiş kontrollere oranla, cinsiyet farkı gözetmeksizin anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (125). Noritoshı Nagaya ve ark.'nın yaptığı çalışmada da pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, serum ÜA düzeyi ve arteriyel oksijen satürasyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (126). Aksine, serum ÜA düzeyi ile sistemik oksijen temini (arteriyel oksijen satürasyonu x kardiyak debi) arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur. Büyük olasılıkla neden kardiyak debi azalmasıyla arteriyel oksijenin doku hipoksisini arttırmaya neden olacak kadar azalması , ancak serum ÜA düzeyleriyle bağımsız ilişki ortaya koyacak kadar azalmamasıdır. Bilindiği gibi, hem venöz oksijen satürasyonu hem de hemoglobin düzeyleri hipoksi durumunu yansıtabilir. O halde, serum ÜA düzeylerinde artışa yol açacak en önemli faktör hipoksidir (83). Çalışmamızda hasta ile kontrol grubu arasında serum ÜA seviyeleri karşılaştırıldığında hasta grubunda ÜA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Hasta grubunda literatürle uyumlu olarak serum ÜA düzeyi ile yaş ve hemoglobin düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilirken, anjiyografik olarak ölçülen aort, ana pulmoner arter oksijen satürasyonları ve pulse oksimetri ile ölçülen

oksijen saturasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

NYHA fonksiyonel sınıfının ciddiyeti ile ÜA düzeyleri arasında pozitif anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Çalışmalarda serum ÜA düzeyleri ile PDD arasında pozitif korelasyon saptanırken, serum ÜA düzeyinin vazodilatör tedaviyle anlamlı derecede azaldığı ve bu azalmanın pulmoner damar direncindeki azalmayla korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Noninvaziv değişkenlerden serum ÜA düzeyinin mortaliteyle bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Yüksek serum ürik asit değerleri olanlarda (erkeklerde 8.9 mg/dl ve kadınlarda 6.4 mg/dl) mortalite oranları, düşük serum ÜA değerleri olanlardan anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (125). Serum ÜA düzeyleriyle sağ atrium basıncı, NYHA fonksiyonel sınıfı, 6 dakika yürüme testi, kardiyak indeks, kardiyak debi (125) ve hayatta kalma oranı arasında ilişki bulunmuştur (125, 126). Primer PH'da sağ atrium basıncı ile serum ÜA düzeyi arasındaki ilişki sekonder PH ile kıyaslandığında daha güçlüdür ve bu sonucun muhtemel nedeni sekonder PH'nun daha yavaş seyirli olması, sağ kalp yetersizliğinin primer pulmoner hipertansiyondaki kadar sık görülmemesidir (127). Hastalarımızda serum ÜA düzeyi, NYHA fonksiyonel sınıfı, 6 dakika yürüme mesafesi, kardiyak debi ve kardiyak indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Ancak serum ÜA değeri en yüksek olan hastalar NYHA fonksiyonel sınıf 3'te yer almaktaydı. Hastaların serum ürik asidi ile 6 dakika yürüme mesafesi arasındaki ilişkisizliğin nedeninin hasta grubunun yaş ve altta yatan kalp hastalıklarının heterojenitesi olabileceği düşünüldü.

ES gelişen erişkinlerde serum ÜA seviyesi ile pulmoner arter basıncı ve total pulmoner damar direnci indeksi arasında pozitif ilişki, kardiyak indeks ile negatif ilişki saptanmıştır. Serum ÜA düzeyi ile ortalama sistemik arteriyel basınç ve pulmoner kapiller uç basıncı arasında ilişki tespit edilmemiştir. Başka bir çalışmada ise, serum ÜA konsantrasyonunun sistemik arteriyel basınç, kardiyak indeks ile bağımsız korelasyon göstermediği bulunmuştur (125).

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sistemik ortalama arter basıncı ve kardiyak indeks, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Hasta grubunda serum ÜA düzeyi ile PDD, sağ atrium basıncı, kardiyak indeks, OPAB, sistemik ortalama arter basıncı arasında ilişki saptanmadı. Hasta grubunda 6 hasta, siyanotik kalp hastalığına bağlı polisitemikti. Diğer 10 hastada hemoglobin düzeyleri 15 g/dl'den düşük değere sahipti. Hasta grubunun

heterojen yapısı serum ÜA düzeyi ile PDD, sağ atrium basıncı, kardiyak indeks, OPAB, sistemik ortalama arter basıncı arasında ilişki saptanmamasına neden olabilir.

Şant lezyon tiplerine göre serum ÜA konsantrasyonları arasında fark bulunamamıştır, ancak PDA'sı olan hastalarda diğer şant lezyonlarına göre daha büyük artış eğilimi tespit edilmiştir (125). Ancak hasta popülasyonumuzda siyanotik konjenital kalp hastalığı olanlarda serum ÜA düzeyi daha yüksek saptandı. Eisenmenger sendromlu hastalarda şant lezyonlarıyla ilişkili hemodinamik farkların serum ÜA düzeylerini doğrudan etkileyip etkilemediğini görmek için başka araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Kronik kalp yetmezliğinde serum ÜA düzeyi ile kronik inflamasyon ölçütleri arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Tiyazid grubu diüretiklerle uzun süreli tedavi serum ürik asidini tipik olarak %10 arttırır. Ancak yapılan çalışmalarda tiyazid kullanımı ve metabolik faktörlerin serum ürik asidinin kronik inflamasyonun çeşitli ölçütleri için güçlü prediktif değere sahip oluşunu etkilememiştir. Plazma kreatinin düzeyi ile değerlendirilen böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ile serum ÜA düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle ÜA atılımındaki azalma ürik asit düzeyindeki artışın ana belirleyicisi değildir (124). Primer pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda da furosemid alan ve almayan hastaların serum UA düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (126). Aynı şekilde pulmoner arteriyel hipertansiyon veya ES gelişmiş olan hastalarda da serum ÜA seviyesi ve diüretik tedavisi arasında bağımsız korelasyon saptanmamıştır (83, 125). Çalışmamızda hasta grubunun tamamının diüretik tedavisi alması nedeniyle serum ürik asit düzeyi ile diüretik tedavisi arasında ilişki değerlendirilemedi. Hasta grubunda literatürle uyumlu olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında kreatinin düzeyi için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezitenin ÜA yüksekliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pulmoner hipertansif erişkin hastalarda serum ÜA konsantrasyonunun vücut kitle indeksi, sistemik arter basıncı, serum total kolesterolü, serum trigliseridleri veya açlık kan şekeriyle ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (125). Çalışmamıza alınan hasta grubunda hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezite saptanmadı. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda açlık kan şekeri, serum kolesterol düzeyi, ortalama arter basıncı, vücut kitle indeksi kontrol grubundan istatistiksel olarak

ventrikül boyutu azalması ile ilişkili olarak azalmıştır. Bu şartlarda serum ÜA düzeyleri PAH'u olan poliklinik hastalarında ve yatan hastalarda vazodilatatör tedaviye cevabın değerlendirilmesi için kullanılabilir.

Endotelial mikropartikül ile hemodinamik ve biyokimyasal verilerin ilişkisi

Kronik inflammatuar bir süreç olan ateroskleroz, yalnızca makrofajları ve düz kas hücrelerini değil, lezyon içinde mevcut diğer hücre tiplerini de etkileyebilen apoptosis artışıyla ilişkilidir (118). Son dönem yapılan çalışmalarda, mikropartikül salınımının, ana hücre disfonksiyonu ve apoptosise eşlik eden pasif bir olay olmadığı, çeşitli hücre tipleri arasındaki etkileşimle ilgili çok sıkı düzenlenen bir mekanizma olduğu düşündürmektedir (116). Proinflammatuar sitokinler, aktive trombositler veya oksitlenmiş LDL gibi diğer araçlar da EMP salınımı teşvik edebilir (118). Böylece mikropartiküller aterogenez ve tromboz gibi kardiyovasküler bozukluklarda rol oynayabilmektedir (116).

Endotel disfonksiyonu PH gelişimi ve ilerlemesinde belirleyici bir etmendir. EMP'ler ve PH arasındaki ilişkinin altında yatan kesin mekanizma bilinmemektedir. PH'ın nedeni ve hastalığın ilerlemesinde endotel disfonksiyonunun rolü henüz tanımlanmamıştır. EMP'lerin damar hasar markırları olduğu ve kendi başlarına damar fonksiyonunu bozabildikleri bildirilmiştir. Birçok faktör endotele zarar verebilir ve potansiyel olarak EMP'lerin salınmasındaki artışa katkıda bulunabilir (inflamasyon, kan akışında değişiklik, direkt ilaç toksisitesi (metamfetamin), HIV enfeksiyonu, proliferatif sitokinlerin salınımı veya otoimmünite). Ancak, EMP'ler endotelle de etkileşime girerek NO sentezini inhibe edebilirler, parakrin faktör olarak hareket ederek endotel disfonksiyonunu arttırabilirler. EMP'lerin oluşması damarlardaki vazodilatatör özellikleri bozabilir ve hastalığın ilerlemesine aracılık edebilir, bu pulmoner arterlerde yeniden modellemeye yol açar. CD144 ve CD31/CD41 EMP düzeylerinin son evre böbrek yetmezliğinde veya koroner arter hastalığında endotel hasarının indeksi olduğu ve bu hastalarda sistemik endotel disfonksiyonu derecesiyle yakın korelasyon gösterdiği saptanmıştır (93).

NYHA fonksiyonel sınıflandırmasına göre sınıf I veya üstündeki kalp yetersizliği gelişen hastalarda yapılan çalışmada sonraki dönemde kardiyovasküler hastalık gelişim riskini tespit etmek için plazma CD144 EMP düzeyi çalışılmış ve Kaplan–Meier analizine göre CD144 EMP düzeyi yüksek çıkanlarda anlamlı derecede daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski olduğu saptanırken, mortalite için prediktif değeri sınırda tespit edilmiştir. Aynı çalışmada yüksek EMP düzeylerinin gelecekte gelişebilecek kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız prediktif değere sahip olduğu, ancak kalp yetersizliği hastalarında mortalite için prediktif değere sahip olmadığı tespit edilmiştir (20).

PH olan erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada CD62e+, CD144, CD31/CD41 EMP, CD45 lökosit kaynaklı mikropartikül 12 ay süre ile prospektif olarak ölçülmüş ve Kaplan–Meier analizine göre yüksek CD62e+ düzeyinin kötü prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir (9). Nicolas ve ark yaptığı çalışmada, CD62e+ EMP’lerle hemodinamik parametreler arasında ilişki belirlenmemiştir. Bu da EMP salımının temelinde ve altta yatan patofizyolojik mekanizmalarda potansiyel farklar olduğunu düşündürmektedir. Yapılan diğer çalışmalarda endotel hasar markırlarıyla PH’ın hemodinamik ciddiyeti arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Sonuçlardaki farklılık nedeniyle tanımlanmış alt gruplara, hastalığın evrelerine ve klinik sonuçlara odaklanan başka çalışmalar yapılması gereklidir. Bazı EMP alt gruplarının (CD31/CD41 ve CD144 EMP’ler) pulmoner hipertansiyonun ciddiyetini tespit etmede prediktif değere sahip olmasına karşın, diğer alt gruplar (CD62e+ EMP’ler) inflamasyonla ilişkilidir. CD62e+ EMP’lerin erken endotelial hücre aktivasyon markırı olduğu, ancak CD31/CD41 ve CD144 EMP’lerin yapısal endotel hücre hasarını yansıttıkları ve sonuç olarak hemodinamik ciddiyetle ilişkili olabilecekleri düşünülmüştür (93).

Bull ve arkadaşları tarafından ekokardiyografiyle değerlendirilen pulmoner arter basıncı ve endotel hasarı arasında ilişki tespit edildi. Ancak, PH değerlendirmesinde pulmoner arter basıncı ölçümlerinde ekokardiyografinin bazı sınırlamaları vardır ve bu nedenle hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesinde sağ kalp kateterizasyonu “altın standart” olmaya devam etmektedir. Değerlendirme ve prognozun tayini için başlangıç pulmoner arter basıncı, kardiyak indeks ve sağ atrium basıncı tavsiye edilmektedir. PAH alt grubunda sınıflandırılan hastalar da

dâhil, PH'ın hemodinamik açıdan ciddi formlarında CD144 veya CD31/CD41 EMP düzeylerinin hastalığın ciddiyeti ile uyumlu olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. PH olan hastalarda PDD, sağ atrium basıncı, kardiyak indeks ve OPAB ile CD144 ve CD31/ CD41 EMP arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. EMP'lerle ortalama sağ atrium basıncı arasındaki ilişki daha zayıftır ve diüretik kullanımı gibi durumlardan etkilenmektedir. Çalışmada, EMP'lerle WHO fonksiyonel sınıflaması veya 6 dakikalık yürüme mesafesi gibi fonksiyonel ciddiyet indeksleri arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (93). Çalışmamızda hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CD144 ve CD146 düzeyi, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Hasta grubunda CD144 ve CD146 seviyesi ile NYHA fonksiyonel sınıf, 6 dakika yürüme mesafesi, PDD, OPAB, kardiyak indeks, sağ atrium basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Elde ettiğimiz literatürle uyumlu olmayan sonuçların nedeni Eisenmenger sendromunun sık görülmemesi, hasta sayısının sınırlı olması ve hastaların farklı etiyojilerinin bulunması olabilir. Bu nedenle istatistiksel olarak hemodinamik ciddiyetle anlamlı ilişki saptanmasa da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ES gelişmiş hasta grubunda CD 144 ve CD 146 değerleri anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Eisenmenger sendromunda endotelial mikropartikül ile N-terminal proBNP ilişkisini değerlendiren çalışma tespit edilmemekle birlikte çalışma grubumuzda hasta grubunda CD 144 ve CD146 ile N-terminal proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmedi.

Mevcut kanıtlar PH'ın başlamasında ve ilerlemesinde endotel disfonksiyonunun merkezi bir rolü olduğunu kuvvetle düşündürmektedir. Endotel fonksiyonunu iyileştiren veya endotelden köken alan vazodilatörlerin değişmiş olan dengesini restore eden ilaçlar bu alanda başarıyla kullanılmıştır. Endotelin PH'taki rolünün daha iyi anlaşılması daha yeni, hedeflenmiş tedavilerin gelişmesini kolaylaştıracaktır (99).

6. SONUÇLAR

1. Çalışmada, hasta grubunda noninvaziv ve ucuz bir teknik olan ultrasonografi ile ölçülen pulmoner arter intima media kalınlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
2. Çalışmada endotel düzeyindeki değişikliklerin göstergesi olarak kabul edilen CD144 ve CD 146 EMP hasta grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
3. Eisenmenger Sendromu gelişmiş çocuk hastalarda tanı ve tedavi takibinde sağ kalp kateterizasyonu altın standart teknik olmaya devam etmektedir. Çocuk hastalarda noninvaziv yöntemlerin tespiti hayat kalitesini artıracaktır. Çalışmamızda N-terminal proBNP, ürik asit, endotelial mikropartikül (CD144, CD146) ve pulmoner intima media kalınlığına bakıldı ve elde edilen değerler sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. Eisenmenger Sendromu gelişen çocuk hastalarda yapılan çalışma sayısı az olup, çalışmamız literatüre katkı sağlayacaktır. Ancak siyanotik ve asiyanotik konjenital kalp hastalığına bağlı Eisenmenger Sendromu gelişmiş çocuk hastaların ayrı ayrı incelendiği daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Daniels C.J. The Adolescent and Adult with Congenital Heart Disease in: Allen H.D., Driscoll D.J., Shaddy R.E., Timothy F.F. (eds) Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults 2007;7:1371-1397.
2. Granton J.T., Rabinovitch M. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2002;20:441–457.
3. Warwick G., Thomas P.S., Yates H. Biomarkers in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2008;32:503-512.
4. Bernus A., Wagner B., Accurso F., Doran A., Kaess H., Ivy D. Brain Natriuretic Peptide Levels in Managing Pediatric Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2009;135(3):745–751.
5. Van Albada M.E., Loot F.G., Fokkema R., Roofthoof M.T., Berger R.M. Biological serum markers in the management of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatric Research*; 2008;321-327.
6. Dignat-Gorge F., Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into and old concept. *Eur J Haematol* 2000;65:215-220.
7. George F.D., Sampol J., Lip G., Blann A.D. Circulating endothelial cells: Realities and promises in vascular disorders. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004;33:495-499.
8. Piccin A., Murphy W.G., Smith O.P. Circulating microparticles: Pathophysiology and clinical implications. *Blood Reviews* 2007;21:157-171.
9. Amabile N., Heiss C., Chang V., et al. Increased CD62e⁺ Endothelial Microparticle Levels Predict Poor Outcome in Pulmonary Hypertension Patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2009;28(10):1081-1086.
10. David M.S., Pascale G., Laetitia M. Comparison of Endothelial Biomarkers

According to Reversibility of Pulmonary Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 2010;31(5):657-662.

11. Bots M.L., Baldassarre D., Simon A., et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations?. *Eur Heart J* 2007;28(4):398-406.
12. Beghetti M., Tissot C. Pulmonary Hypertension in Congenital Shunts. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(10):1179-1193.
13. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2009;30:2493-2537.
14. Arıncı K., Elhan A. Akciğerlerin damarları. *Anatomi kitabı* 1995;1:386.
15. Hazar A., Göz M. Kalp ve kardiak anatomi: Harran Üniversitesi perfüzyon teknolojisi ekstrakorporal yaşam desteği online: Available from: URL: http://www.tip.harran.edu.tr/perfuzyon_sitesi/kalp.html.
16. Junqueira L.C., Carneiro J. Dolaşım sistemi in: Junqueira LC, Carneiro J. (eds) *Temel histoloji text ve atlas kitabı* (Çev: Solakoğlu S, Aytekin Y.) Nobel kitabevi 2009; ss 205-219.
17. Oran B. Çocuklarda pulmoner arter hipertansiyonu. *Tıp araştırmaları dergisi* 2010;25-31.
18. Micheletti A., Hislop A.A., Lammers A., et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006;92(7):969-972.
19. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: The impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106(12):1477-1482.
20. Kumar R., Sandoval J. Advanced pulmonary vascular disease: the Eisenmenger Syndrome. *Cardiol Young* 2009;19:39-44.
21. Saji T., Nakayama T., Matsuura H. Pulmonary arterial hypertension in pediatric age. *Nippon Rinsho* 2008;66(11): 2193-2199.
22. Hawkins A., Tulloh R. Treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:509-524.
23. Park M.Y. Pulmoner hipertansiyon in: Park MY. (eds) *Pediyatrik Kardiyoloji* (Çev: Özbarlas N.) Nobel kitabevi 2009; ss 485-498.

24. Beghetti M., SchulzeNeick I. Issues related to the management and therapy of paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010;19:331-339.
25. Cummings B.M. Pediatric Eisenmenger Syndrome and Pulmonary Hypertension. *Medscape reference* 2011;1-6.
26. Taylor C., Derrick G., McEwan A., Haworth S., Sury M. Risk of cardiac catheterization under anaesthesia in children with pulmonary hypertension. *Br J Anaesth* 2007; 98: 657–661.
27. Lock J.E., Cardiac catheterization. (eds) Keane J.F., Lock J.E., Fyler D.C. *Nadas' Pediatric Cardiology*, Philadelphia, second edition, Saunders Company 2006; pp 213-247.
28. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M., et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343 –349.
29. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. *Eur Respir J* 2009;34:888-894.
30. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023 –1030.
31. Lapa M.S., Ferreira E.V., Jardim C., Martins B.C., Arakaki J.S., Souza R. Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 2006;52:139 – 143.
32. Gladwin M.T., Sachdev V., Jison M.L., et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886–895.
33. Galie N., Ghofrani HA., Torbicki A., et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N.Engl J Med* 2005;353(20):2148-2157.
34. De Wolf D. Clinical practice: Pulmonary hypertension in children. *Eur J Pediatr* 2009;168(5):515-522.
35. Beghetti M. Bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7(2):225-233.

36. Dhillon S, Keating G.M. Bosentan: A review of its use in the management of mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009;9(5):331-350.
37. Rosenzweig E.B., Kerstein D., Barst R.J. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99: 1858 –1865.
38. Rozkovec A., Montanes P., Oakley C.M. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986;55:449 – 458.
39. Sandoval J., Gaspar J., Pulido T., et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:297 – 304.
40. Kurzyna M., Dabrowski M., Bielecki D., et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:977 –983.
41. Althoff T.F., Knebel F., Panda A., et al. Long-term follow-up of a fenestrated amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008;133:283 – 285.
42. Mair J., Friedl W., Thomas S., Pushendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clin and Lab Invest* 1999;59:132-142.
43. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic Peptides. *New England Journal of medicine* 1998;339:321-328.
44. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:8-81.
45. Munagala V.K., Burnett J.C., Redfield M.M. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:707-769.
46. Raymond I., Groenning B.A., Hildebrandt P.R., et al. The Influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003;89:745-751.

47. Levy J., Morgan J., Brown E. SDBH komplikasyonları: Kardiovasküler hastalık in: Levy J., Morgan J., Brown E. (eds) Oxford Diyaliz El Kitabı (Çev: Uslan İ.) İstanbul Nobel Kitabevi. 2002;474-484.
48. Leowattana W., Sirithunyanot C., Sukumalchantra Y., et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. J Med Assoc Thai 2003;86:46-51.
49. Mir T.S., Laux R., Hellwege H.H., et al. Plasma N-terminal pro-atrialnatriuretic peptide and plasma N-terminal-pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: Marked and rapid increase after birth. Pediatrics 2003;112: 896.
50. Yoshibayashi M., Kamiya T., Saito Y., et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. Eur J Endocrinol 1995;133, 207.
51. Davidson N.C., Naas A.A., Hanson J.K., Kennedy N.S., Coutie W.J., Struthers A.D. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. Am J Cardiol 1996;77:828-831.
52. Koller K.J., Goeddel D.V. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. Circulation 1992; 86:1081-1088.
53. Mair J., Friedl W., Thomas S., Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment left-ventricular dysfunction. Scand J clin lab invest suppl 1999;230:132-142.
54. Nagaya N., Nishikimi T., Okano Y., et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1998;31(1):202–208.
55. Casserly B., Klinger J. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. DovePress journal, Drug Design, Development and Therapy 2009;3:269–287.
56. Hill N.S., Klinger J.R., Warburton R.R., Pietras L., Wrenn D.S. Brain natriuretic peptide: possible role in the modulation of hypoxic pulmonary hypertension. Am J Physiol 1994;266:308–315.
57. Klinger J.R., Warburton R.R., Pietras L., et al. Targeted disruption of the gene for natriuretic peptide receptor-A worsens hypoxia-induced cardiac hypertrophy. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282(1):58–65.

58. Zhao L., Long L., Morrell N.W., Wilkins M.R. NPR-A-Deficient mice show increased susceptibility to hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 1999;99(5):605–607.
59. Schirger J.A., Grantham J.A., Kullo I.J., et al. Vascular actions of brain natriuretic peptide: modulation by atherosclerosis and neutral endopeptidase inhibition. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):796–801.
60. Arjona A.A., Hsu C.A., Wrenn D.S., Hill N.S. Effects of natriuretic peptides on vascular smooth-muscle cells derived from different vascular beds. *Gen Pharmacol* 1997;28(3):387–392.
61. Hussain M.B., Macallister R.J., Hobbs A.J. Reciprocal regulation of cGMP-mediated vasorelaxation by soluble and particulate guanylate cyclases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280(3):1151–1159.
62. Madhani M., Scotland R., Macallister R.J., Hobbs A.J. Vascular natriuretic peptide receptor-linked particulate guanylate cyclases are modulated by nitric oxide-cyclic GMP signalling. *Br J Pharmacol* 2003;139(7):1289–1296.
63. Sigurdsson A., Swedberg K. The role of neurohormonal activation in chronic heart failure and postmyocardial infarction. *Am Heart J* 1996;132:229–234.
64. Izumi T., Saito Y., Kishimoto I., et al. Blockade of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A inhibits NF-kappaB activation and alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 2001;108(2):203–213.
65. Champe P.C., Harvey R.A. Nucleotid Metabolism In: *Biochemistry . Lippincott's Illustrated Reviews*. Lippincott Company 1994;343-356.
66. Dantzler W.H. Comparative Aspects of Renal Urate Transport. *Kidney Int* 1996;49(6):1549-1551.
67. Yeldandi A.V., Patel Y.D., Liao M., Kao F.T., Rao M.S., Reddy J.K., Le Beau M.M. Localization of the human urate oxidase gene (UOX) to 1p22. *Cytogenet Cell Genet* 1992; 61:121–122.
68. Wu X., Muzny D.M., Lee C.C., Casker C.T. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase. *J Mol Evol* 1992;34:78–84.
69. Roch-Ramel F., Guisan B. Renal transport of urate in humans. *News Physiol Sci* 1999;14:80-84.
70. Emmerson B.T. The management of gout. *N Engl J Med* 1996;334:445-451.
71. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions on the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990;323:27-36.

72. Caballero E., Horn H.R. Diabetes and macrovascular disease: risk factor management, CME activity: Published online: 1 June 2004 Available from: URL: <http://www.medscape.org/viewarticle/466799>.
73. Dzau V.J. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. Hypothesis. Hypertension 2001;37:1047.
74. Maxwell S.R., Thomason H., Sandler D., LeGuen C., Baxter M.A., Thorpe G.H., Jones A.F., Barnett A.H. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes mellitus. Eur J Clin Invest 1997;27:484-490.
75. Basaga H.S. Biochemical aspect of free radical. Biochem Cell Biol 1990;68: 989-998.
76. Leyva F., Anker S.D., Godsland I.F., et al. Uric Acid in chronic heart failure:a marker of chronic inflammation. Eur Heart J 1998;19:1814-1822.
77. Patterson R.A., Horsley E.T., Leake D.S. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL:important role of uric acid. J Lipid Res 2003;44(3):512-521.
78. Nyyssonen K., Porkkala-Sarataho E., Kaikkonen J., Salonen J.T. Ascorbate and urate are the strongest determinants of plasma antioxidative capacity and serum lipid resistance to oxidation in Finnish men. Atherosclerosis 1997; 130(1-2):223-233.
79. Naghavi M., John R., Naguib S., et al. pH Heterogeneity of human and rabbit atherosclerotic plaques; A new insight into detection of vulnerable plaque. Atherosclerosis 2002;164(1):27-35.
80. Hink H.U., Santanam N., Dikalov S., et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: Role of uric acid in modulating in vivo activity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1402-1408.
81. Kehrer J.P. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. Crit Rev Toxicol 1993;23:21-28.
82. Beacker B.E. Towards the physiological function of uric acid. Free Radic Biol Med 1993;14 (6):615-631.
83. Bendayan D., Shitrit D., Ygla M., Huerta M., Fink G., Kramer M.R. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. Respir med.2003;97(2):130-133.

- 84.** Oya H., Nagaya N., Satoh T., et al. Haemodynamic correlates and prognostic significance of serum uric acid in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Heart* 2000;84(1):53-58.
- 85.** Shantsila E., Kamphuisen P.W., Lip G.Y. Circulating microparticles in cardiovascular disease: Implications for atherogenesis and atherothrombosis. *J. Thromb Haemost* 2010;8(11):2358-2368.
- 86.** Piccin A., Murphy W.G., Smith O.P. Circulating microparticles: Pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev* 2007;21(3):157-71.
- 87.** Vanwijk M.J., Vanbavel E., Struk A., NieuWland R. Microparticles in cardiovascular disease. *Cardiovascular research* 2003;59:277-287.
- 88.** Berkman R.J., Nieuwland R., Boing A.N., et al. Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low grade thrombin generation. *Thromb Haemost* 2001;85:639-646.
- 89.** Vanwijk M.J., NieuWland R., Boer K., et al. Microparticle subpopulations are increased in pre-eclampsia: possible involvement in vascular dysfunction? *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:450-456.
- 90.** Issekutz T.B., Issekutz A.C., Movat H.Z. The in vivo quantitation and kinetics of monocyte migration into acute inflammatory tissue. *Am J Pathol* 1981;103:47-55.
- 91.** Barry O.P., Pratico D., Savani R.C., Fitzgerald G.A. Modulation of monocyte-endothelial cell interactions by platelet microparticles. *J Clin Invest* 1998;102:136-144.
- 92.** Mesri M., Altieri A.C. Endothelial cell activation by leukocyte microparticles. *J. Immunol* 1998;161:4382-4387.
- 93.** Amabile N., Heiss C., Real W.M., et al. Circulating Endothelial Microparticle Levels Predict Hemodynamic Severity of Pulmonary Hypertension. *American Journal of Resp and Critical Care Med* 2008;177:1268-1275.
- 94.** Leroyer A., Tedgui A., Boulanger C.M. Role of microparticles in atherothrombosis. *Journal of Internal Medicine* 2008;263:528–537.

- 95.** Orozco A.F., Lewis D.E. Flow cytometric analysis of circulating microparticles in plasma. *Cytometry A*. 2010;77(6):502-514.
- 96.** Faure V., Dou L., Sabatier F., et al. Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure. *J Thromb Haemost* 2006;4:566-573.
- 97.** Amambile N., Guerin A., Boddaert J., et al. Circulating endothelial microparticles are associated with vascular dysfunction in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3381-3388.
- 98.** Budhiraja R., Tudor R.M., Hassoun P. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2004;109:159-165.
- 99.** Groote P. Serum Uric Acid is a Powerful Predictor of Survival in Patients With Stable Chronic Heart Failure Receiving Beta-Blocker Therapy. *Circulation* 2007;116:650.
- 100.** Demirkol D. Noninvaziv ölçümler ve monitörizasyon in: Karaböcüoğlu M., Köroğlu T. Çocuk yoğun bakım esas ve uygulamalar kitabı İstanbul Medikal Yayıncılık 2008; ss 101-130.
- 101.** Cinaz P., Bideci A. Obezite in: Günöz H., Öcal G., Yordam N., Kurtoğlu S. (eds) *Pedatrik endokrinoloji kitabı. Pedatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 2003;1:487-505.
- 102.** Furqan M., Haque A. Surface area in children: a simple formula. *Indian pediatrics* 2009;46(17):1085-1087.
- 103.** Mitsnefes M.M., Daniels S.R., Schwartz S.M., Meyer R.A., Khoury P., Strife C.F. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol* 2000;14(10-11):898-902.
- 104.** Davidson C.J., Bonow R.O. Cardiac Catheterization in: Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. (eds) *Heart disease : A textbook of cardiovascular medicine* 2001;6:384-405.
- 105.** Beghetti M., Galiè N. Eisenmenger Syndrome. *Journal of the American college of cardiology* 2009;53:733.
- 106.** Varan B., Tokel K., Yilmaz G. Malnutrition and growth failure in cyanotic and acyanotic congenital heart disease with and without pulmonary hypertension *Arch Dis Child* 1999;81:49-52.

107. Melo J., Peters J. Low systemic vascular resistance: differential diagnosis and outcome. *Critical Care* 1999;3:71-77.
108. Semizel E., Alehan D. Eisenmenger Sendromlu Çocuk Hastaların Tam Kan Sayımı Parametrelerinin incelenmesi. *Güncel Pediatri* 2007;5:52-56.
109. Kayıkçioğlu M., Lewis J., Rubin L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33:423-432.
110. Shah S.J., Thenappan T., Rich S., et al. Association of Serum Creatinine With Abnormal Hemodynamics and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2008;117:2475-2483.
111. Revan S., Balcı Ş., Pepe H., Kurtoğlu F., Akkuş H. Aerobik Egzersizlerin Düşük HDL-Kolesterol Seviyesine Sahip Erkeklerde Lipid Profili Üzerine Etkiler Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2011;23(1):16-22.
112. Heresi G.A., Aytekin M., Newman J., DiDonato J., Dweik R.A. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5):661-668.
113. Theofilogiannakos E., Giannakoulas G., Ziakas A., Karvounis H. Pseudohypoglycemia in a Patient With the Eisenmenger Syndrome. *Ann Intern Med* 2010;152(6):407-408.
114. Konstantin N. Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis with Fast Perfusion MR Imaging and High-Spatial-Resolution MR Angiography Preliminary Experience. *Radiology* 2005; 236:694-703.
115. Nakamoto A., Yoshitake J., Hase T., et al. Intravascular ultrasound imaging of the pulmonary arteries in primary pulmonary hypertension. *Respirology* 2000;5(1):71-78.
116. Shantsila E., Kamphuisen P.W., Lip G.Y. Circulating microparticles in cardiovascular disease: implications for atherogenesis and atherothrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010;8(11):2358-2368.
117. Hunninghake D. Cardiovascular Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:44-49.
118. Leroyer A.S., Tedgui A., Boulanger C.M. Role of microparticles in atherothrombosis. *Journal of Internal Medicine* 2008;263(5):528-537.
119. Das B., Raj S., Solinger R. Natriuretic Peptides in Cardiovascular Diseases of Fetus, Infants and Children. *Cardiovascular & Hematological Agents in*

Medicinal Chemistry 2009;7:43-51.

120. Gan C., McCann G., Marcus J.T, Van Wolferen S.A. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:1190–1194.
121. Greig D., Castro P., Ferrada M., et al. Brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *Rev Med Chil* 2006;134(3):299-304.
122. Leuchte H.H., Holzapfel M., Baumgartner R.A., et al. Clinical Significance of Brain Natriuretic Peptide in Primary Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:764-770.
123. Aboulhosn J., Child J., Houser L., Miner P., Levine M. Serum BNP Response To Pulmonary Vasodilator Therapy In Eisenmenger's Syndrome. *Circulation* 2007;116:700.
124. Hayabuchi Y., Matsuoka S., Akita H., Kuroda Y. Hyperuricaemia in cyanotic congenital heart disease. *European Journal of Pediatrics* 1993; 11: 873-876.
125. Oya H., Nagaya N., Satoh T., et al. Haemodynamic correlates and prognostic significance of serum uric acid in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Heart* 2000; 84(1): 53–58.
126. Nagaya N., Uematsu M., Satoh T., et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):487-492.
127. Wynne K., Badesch D., Groves B. Hyperuricemia in Severe Pulmonary Hypertension. *Chest* 2000;117:19-24.
128. Van Albada M.E., Loot F.G., Fokkema R., Roofthoof M.T., Berger R.M. Biological serum markers in the management of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Res* 2008;63(3):321-327.
129. Rodes-Cabau J., Domingo E., Roman A. Intravascular ultrasound of the elastic pulmonary arteries: a new approach for the evaluation of primary pulmonary hypertension. *Heart* 2003;89:311-316.
130. Cerrahoglu M., Iskesen I., Tekin C., Onur E., Yıldırım F., Şirin H. N-Terminal ProBNP Levels Can Predict Cardiac Failure After cardiac Surgery. *Circ J* 2007;71:79-83.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ebru YILMAZ'a ait **"EİSENMENGER SENDROMU GELİŞMİŞ ÇOCUK HASTALARDA PULMONER ARTER İNTİMA MEDIA KALINLIĞI İLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ"** adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı'nda Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 21.06.2011

Başkan Prof.Dr. Mustafa Öztürk..... imza

Üye Prof. Dr. Nazmi Narin (Danışman)..... imza

Üye Prof. Dr. Mehmet Akif Özdemir..... imza

Üye Prof. Dr. Duran Arslan..... imza

Üye Doç. Dr.Hakan Gümüş..... imza