

T.C

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK KARDİYOLOJİ ÜNİTESİ

**PULMONER HİPERTANSİYONLU ÇOCUKLARDA DOKU
DOPPLER EKOKARDİYOGRAFI GÖRÜNTÜLEME
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Alper AKIN

PEDİATRİK KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2012

T.C

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK KARDİYOLOJİ ÜNİTESİ

**PULMONER HİPERTANSİYONLU ÇOCUKLARDA DOKU
DOPPLER EKOKARDİYOGRAFI GÖRÜNTÜLEME
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Alper AKIN

PEDİATRİK KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Dursun ALEHAN

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım Prof.Dr.Dursun Alehan'a, Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi Başkanı Prof.Dr.Süheyla Özkutlu'ya, Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi öğretim üyeleri Prof.Dr.E.Sema Özer ve Prof.Dr.Tevfik Karagöz'e; tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Dr.H.Hakan Aykan ve Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi çalışanlarına teşekkür ederim.

ÖZET

Akın A. Pulmoner hipertansiyonlu çocuklarda doku Doppler ekokardiyografi görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Uzmanlık Tezi. Ankara, 2012. Pulmoner hipertansiyon (PH) sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenen ortalama pulmoner arter basıncının istirahatte ≥ 25 mmHg olması olarak tanımlanır. Tedavinin zor ve maliyetli olması, dikkatleri hastalığın erken teşhisine ve prognostik faktörlerin belirlenmesine yöneltmiştir. Doku Doppler ekokardiyografik inceleme (TDI) bu hastalarda hastalığın ciddiyetinin belirlenmesi ve izlemde kullanılacak bazı prognostik belirteçlerin saptanması amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmada Çocuk Kardiyoloji Bölümü'müzün izleminde olan 34 hasta ile 43 sağlıklı kontrol grubunun TDI verileri karşılaştırıldı. Hasta grubunda TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) ($p < 0.001$), mitral septal anulus Ea ($p < 0.001$), triküspid septal ve lateral anulus Ea ($p < 0.001$) ve interventriküler septum (IVS) Ea ($p < 0.001$) anlamlı olarak daha düşük iken; mitral lateral anulus E/Ea ($p = 0.024$), mitral lateral anulus Tei ($p = 0.001$), mitral septal anulus E/Ea ve Tei ($p < 0.001$), triküspid lateral ve septal anulus E/Ea ve Tei ($p < 0.001$), IVS E/Ea ($p < 0.001$) ve IVS Tei ($p = 0.003$) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. İncelenen 5 bölgede de kontrol grubuna göre değişkenlik gösterdiği kanıtlanan parametreler E/A, Tei ve E/Ea idi. İdiyopatik PH ile Eisenmenger sendromu olan hastalar arasında TDI parametreleri büyük oranda benzerlik göstermekteydi. NYHA (New York Heart Association) fonksiyonel sınıf 3 olan hastalarda NYHA fonksiyonel sınıf 2 olan hastalara göre mitral septal anülüs E/Ea ($p = 0.050$) ve mitral lateral anülüs Tei indeksinin ($p = 0.009$) daha yüksek; IVS Ea ve IVS Ea/Aa değerlerinin ise daha düşük (p sırasıyla 0.042 ve 0.039) olduğu saptandı. BNP (brain natriüretik peptid) yüksek olan hastalarda, BNP normal olan hastalara göre mitral lateral anulus ve triküspid septal anulus Ea/Aa düşük (p sırasıyla 0.046 ve < 0.001); triküspid septal anulus E/Ea ve IVS Tei yüksek (p sırasıyla 0.006 ve 0.006) saptandı. 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM) 500 metrenin altında olan hastalarda, 6DYM 500 metrenin üstünde olan hastalara göre

triküspid septal ve lateral anulus E/Ea anlamlı olarak yüksek (p sırasıyla 0.016 ve 0.023) ölçüldü.

Çalışmamızın sonucunda; PH tanılı çocuklarda TDI bulgularının kontrol grubuna göre önemli oranda bozulduğunu; idiyopatik PH veya Eisenmenger sendromu olan hastaların TDI bulgularının benzer olduğunu; mitral lateral anülüs Tei, mitral septal anülüs E/Ea, IVS Ea ve IVS E/A değerlerinin kötü fonksiyonel sınıf ile anlamlı ilişkileri nedeniyle prognostik öneminin olabileceğini belirtmek istiyoruz. Ayrıca mitral lateral anulus ve triküspid septal anulus Ea/Aa, triküspid septal anulus E/Aa ve IVS Tei değerlerinin BNP ile anlamlı ilişkileri nedeniyle; triküspid septal ve lateral anulus E/Ea değerlerinin ise 6DYM ile anlamlı ilişkileri nedeniyle tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılabileceğini belirtmek istiyoruz.

Anahtar kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, doku Doppler görüntüleme, ekokardiyografi

ABSTRACT

Akın A. Evaluation of tissue Doppler echocardiographic imaging findings in children with pulmonary hypertension. Hacettepe University Faculty of Medicine. Thesis in Pediatric Cardiology. Ankara, 2012. Pulmonary hypertension (PH) is defined as a mean pulmonary artery pressure of at least 25 mmHg or above at rest in right heart catheterization. Because of treatment is very difficult and costly, the attention is directed to early diagnosis and prognostic factors that facilitate monitoring of disease. Tissue Doppler echocardiographic (TDI) examination have started to hold an important place in determination of prognostic markers that can be used to determine the severity of the disease and follow-up in these patients. In this study, 34 patients and 43 healthy children who have been followed in our Pediatric Cardiology Department were included. Patient's and control group's TDI findings were compared. As a result of the study we found that, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) ($p < 0.001$), mitral septal annulus Ea ($p < 0.001$), tricuspid septal and lateral annulus Ea ($p < 0.001$) and interventricular septum (IVS) Ea ($p < 0.001$) values were significantly lower in patients group. On the other hand mitral lateral annulus E/Ea ($p = 0.024$), mitral lateral annulus Tei ($p = 0.001$), mitral septal annulus E/Ea and Tei ($p < 0.001$), tricuspid lateral and septal annulus E/Ea and Tei ($p < 0.001$), IVS E/Ea ($p < 0.001$) and IVS Tei ($p = 0.003$) values were significantly higher than the control group. E/A, Tei and E/Ea parameters were the best parameters that differs between patients and control group among the analyzed 5 region. Among patients with Eisenmenger syndrome and idiopathic PH, TDI parameters were mostly similar. In patients with NYHA (New York Heart Association) functional class 3, mitral septal annulus E/Ea ($p = 0.050$) and mitral lateral annulus Tei index ($p = 0.009$) were higher, IVS Ea and IVS E/A (p values were 0.042 and 0.039 respectively) values were lower than NYHA functional class 2 patients. In patients with higher BNP (brain natriuretic peptide) level, mitral lateral annulus and tricuspid septal annulus Ea/Aa values were measured lower (p values 0.046 and < 0.001 respectively); tricuspid septal annulus E/Ea and IVS Tei index values were measured higher than patients with normal BNP level (p values 0.006 and 0.006 respectively). In patients with low (under 500 meter) 6-minute walk distance (6MWD) tricuspid septal and lateral annulus E/Ea values were measured

significantly higher than patients with high 6MWD (p values 0.016 and 0.023 respectively).

At the end of study we conclude that TDI findings were significantly impaired in children with PH than control group; TDI findings in patients with idiopathic PH or Eisenmenger syndrome were similarly; mitral lateral annulus Tei, mitral septal annulus E/Ea, IVS Ea and IVS E/A values may have a prognostic importance due to the significant associations with poor functional class. Also, we would like to mention that due to the significant associations between mitral lateral annulus and tricuspid septal annulus Ea/Aa, tricuspid septal annulus E/Aa, IVS Tei values and BNP levels and between tricuspid septal- lateral annulus E/Ea values and 6MWD, this parameters can be used the evaluation of response to therapy.

Keywords: Pulmonary hypertension, tissue Doppler imaging, echocardiography

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

| | |
|----------------------------|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| ÖZET..... | ii |
| ABSTRACT..... | iv |
| İÇİNDEKİLER..... | vi |
| KISALTMALAR..... | vii |
| ŞEKİLLER VE TABLOLAR | viii |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 2 |
| HASTALAR VE YÖNTEM | 44 |
| BULGULAR..... | 47 |
| TARTIŞMA..... | 61 |
| SONUÇLAR..... | 78 |
| KAYNAKLAR..... | 82 |

KISALTMALAR

| | |
|-------|---|
| | |
| 2B | : İki boyutlu |
| 6DYM | : Altı dakika yürüme mesafesi |
| AT | : Akselerasyon zamanı |
| BNP | : Brain natriüretik peptid |
| DZ | : Deselerasyon zamanı |
| EKG | : Elektrokardiyografi |
| EKO | : Ekokardiyografi |
| ET | : Ejeksiyon zamanı |
| IVCT | : İzovolumetrik kasılma zamanı |
| IVRT | : İzovolumetrik gevşeme zamanı |
| İPAH | : İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon |
| KTEPH | : Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon |
| LV | : Sol ventrikül |
| MPI | : Miyokard performans indeksi |
| NYHA | : New York Heart Association |
| PA | : Pulmoner arter |
| PAB | : Pulmoner arter basıncı |
| PAH | : Pulmoner arteriyel hipertansiyon |
| PH | : Pulmoner hipertansiyon |
| PKUB | : Pulmoner kapiller uç basıncı |
| PVR | : Pulmoner vasküler rezistans |
| RA | : Sağ atriyum |
| RV | : Sağ ventrikül |
| SKK | : Sağ kalp kateterizasyonu |
| TAPSE | : Tricuspid annular plane systolic excursion |
| TDI | : Doku Doppler görüntüleme |
| VSD | : Ventriküler septal defekt |

ŞEKİLLER

| | Sayfa |
|--|--------------|
| Şekil 2.1. Pulmoner hipertansiyonda tanısal algoritma..... | 15 |
| Şekil 2.2. İnflamasyon aracılı yeniden şekillenmenin mekanizması... | 24 |
| Şekil 2.3. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda (yalnızca grup 1 hastalarda) kanıta dayalı tedavi algoritması..... | 30 |
| Şekil 2.4. Doku Doppler görüntülemeye IVCT, IVRT, ejeksiyon zamanı, Sa, Ea ve Aa dalgaları ve EKG ile ilişkileri..... | 39 |
| Şekil 2.5. Mitral akım ve doku Doppler görüntülemeye diyastolik fonksiyon bozukluğunun hafif (gecikmiş relaksasyon), orta(psödonormalizasyon) ve ciddi (restriktif) evreleri..... | 39 |
| Şekil 3.1. (A) Triküspid lateral anulus, mitral lateral anulus ve interventriküler septumda doku Doppler pulsed-wave örneklerinin anatomik pozisyonu. (B) Doku Doppler görüntüsü ve EKG ile ilişkisi..... | 46 |
| Şekil 3.2. Sistolik faz (Sm), erken diyastolik (Em) ve geç diyastolik (Am) fazları içeren miyokardiyal doku Doppler çizimi..... | 46 |

TABLÖLAR

| | Sayfa |
|---|--------------|
| Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun TDI verilerinin karşılaştırılması..... | 52 |
| Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun diğer TDI verilerinin karşılaştırılması..... | 53 |
| Tablo 4.3. Hastaların TDI dışındaki bazı parametrelerinin ortalama değerleri..... | 54 |
| Tablo 4.4 İdiyopatik PH ve Eisenmenger sendromlu hastaların TDI verilerinin karşılaştırılması | 55 |
| Tablo 4.5. İdiyopatik PH ve Eisenmenger sendromlu hastaların diğer verilerinin karşılaştırılması | 56 |
| Tablo 4.6. Tekli bosentan ve kombinasyon tedavisi alan gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler | 56 |
| Tablo 4.7. Bosentan dozu ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler ve korelasyon katsayıları | 57 |
| Tablo 4.8. NYHA fonksiyonel sınıf 2 ve 3 olan hastalar arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler | 57 |
| Tablo 4.9. BNP ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler ve korelasyon katsayıları | 57 |
| Tablo 4.10. BNP \leq 100 pg/ml ve $>$ 100 pg/ml olan iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler | 58 |

| | | |
|--------------------|--|-----------|
| Tablo 4.11. | 6DYM <500 metre ve \geq 500 m olan iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler | 58 |
| Tablo 4.12. | EKO'da ölçülen sistolik PAB ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler ve korelasyon katsayısı | 58 |
| Tablo 4.13. | EKO ile ölçülen sistolik PAB < 70 mmHg \geq 70 mmHg olan iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler | 59 |
| Tablo 4.14. | TAPSE ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler ... | 59 |
| Tablo 4.15. | Cinsiyetten anlamlı şekilde etkilenen parametreler | 59 |
| Tablo 4.16. | Yaş ve vücut ağırlığından anlamlı şekilde etkilenen parametreler ve korelasyonun yönü | 60 |

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon (PH) kardiyak kateterizasyon ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının istirahatte 25 mmHg ve üzerinde olması olarak tanımlanır. Etiyopatogenezinin son yıllarda daha iyi anlaşılmasına rağmen hala cevap bekleyen sorular olması ve etyolojide rol alan çok sayıda faktör olması nedeniyle sınıflamada çeşitli sorunlar yaşanmış, son olarak 2008'deki Dana Point sınıflaması kabul edilmiştir. Hastalık genellikle kronik bir süreç izler; bu süreçteki fizik muayene ve klinik bulgular geniş bir dağılım göstermekle birlikte genellikle altta yatan hastalığa ait ipuçları verir. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan çok sayıda ve bir kısmı oldukça pahalı olan medikal tedavi seçeneklerine rağmen günümüzde hastalığın tek küratif tedavisi akciğer veya akciğer-kalp naklidir. Gerek hastalığın morbidite ve mortalitesinin fazla olması ve bu süreçteki tedavi rejimlerinin yüksek maliyetli olması; gerekse donör eksikliği nedeniyle akciğer transplantasyonu şansının düşük olması dikkatleri erken tanı ve prognostik faktörlerin belirlenmesi üzerine yoğunlaştırmıştır.

Ekokardiyografi (EKO), PH tanı ve takibinde sık kullanılan, invazif olmayan ve uygulanması kolay bir yöntemdir. Bu nedenle hastalığın erken tanısında veya takibinde EKO'nun çeşitli modlarının kullanımı rutin hale gelmiştir. Son yıllarda doku Doppler EKO görüntülemesi (TDI) ile ilgili bazı çalışmalar göstermiştir ki hastalığın takibinde veya prognoz belirlenmesinde bazı TDI parametreleri invazif yöntem olan sağ kalp kateterizasyonu veya diğer laboratuvar incelemeleri ile kıyaslanabilecek kadar duyarlıdır.

TDI'nın tanı ve takipteki önemi bilinmesine rağmen PH'ın TDI bulguları ile ilgili çalışmaların önemli bir bölümü erişkin yaş grubuna aittir. Bu nedenle PH tanılı çocukların TDI bulgularının değerlendirilmesi ve hastalığın takibinde kullanılan diğer parametreler ile karşılaştırılması sonucunda hastalığın takibi ve prognozunun belirlenmesinde literatüre katkıda bulunacak verilerin elde edilebileceğini düşünüyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PULMONER HİPERTANSİYONUN TANIMI VE KLİNİK SINIFLAMA

2.1.1.Pulmoner hipertansiyonun tanımı

Pulmoner hipertansiyon (PH), sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile belirlenen ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) istirahatte 25 mmHg ve üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Pre-kapiller PH'da ortalama PAB değeri ≥ 25 mmHg ve pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) ≤ 15 iken post-kapiller PH'da ortalama PAB değeri ≥ 25 mmHg ve PKUB değeri >15 mmHg'dır. Post-kapiller PH olan bir hastada transpulmoner basınç gradiyenti (TBG) ≤ 12 mmHg ise pasif post-kapiller PH, TBG >12 mmHg ise reaktif post-kapiller PH olarak tanımlanmaktadır (1).

2.1.2.Pulmoner hipertansiyonun epidemiyolojisi

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) prevalansının milyonda 15-50 arasında olduğu (2) bildirilmiş ve idiyopatik PAH hastalarının en büyük hasta grubunu oluşturdukları (%39,2) belirlenmiştir (3)

2.1.3.Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflandırması

Dünya Sağlık Örgü'nün 1973 yılındaki ilk sınıflamasından sonra çeşitli dönemlerde değişiklikler yapılarak en son 2008 yılında Dana Point (ABD)'teki 4. Dünya PH sempozyumunda bu klinik sınıflama son halini almıştır (4). Bu sınıflama erişkin hastalara göre yapılmakla beraber, pediatrik PH'nın da genel olarak bu kılavuza göre tanımlanabileceği belirtilmiştir. Sınıflama aşağıdaki şekildedir:

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon

1.1 İdiyopatik PAH (İPAH)

1.2 Kalıtsal (HPAH)

1.2.1 BMPR 2 mutasyonu

1.2.2 ALK1, endoglin mutasyonu

1.2.3 Bilinmeyen

1.3 İlaç ve toksinlere bağlı PAH

1.4 İlişkili hastalıklar:

1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları

1.4.2 HIV enfeksiyonu

1.4.3 Portal hipertansiyon

1.4.4 Konjenital kalp hastalığı

1.4.5 Şistosomiyazis

1.4.6 Kronik hemolitik anemi

1.5 Yenidoğan persistan pulmoner hipertansiyonu

1'. Pulmoner veno-oklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozis

2. Sol kalp hastalığına bağlı PH

2.1 Sistolik bozukluk

2.2 Diastolik bozukluk

2.3 Kapak Hastalıkları

3. Akciğer Hastalıklarına bağlı PH / hipoksemi

3.1 KOAH

3.2 Interstisyel akciğer hastalığı

3.3 Karışık restriktif ve obstrüktif paterne sahip diğer pulmoner hastalıklar

3.4 Uykuda solunum bozukluğu

3.5 Alveolar hipoventilasyon bozuklukları

3.6 Yüksek rakıma uzun süreli maruziyet

3.7 Gelişme bozuklukları

4. Kronik trombo-embolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)

5. Sebebi bilinmeyen/Multifaktöriyel PH

5.1 Hematolojik bozukluklar. Miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi

5.2 Sistemik bozukluklar: Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histositozis, lenfanjioleiomyomatozis, nörofibromatozis, vaskülit

5.3 Metabolik bozukluklar: Glukojen depo hastalıkları, Gaucher, tiroid hastalıkları

5.4 Diğer: Tümöral obstrüksiyon, mediastinal fibrozis, diyalize bağlı kronik renal yetmezlik

2.1.3.1. Grup 1

2.1.3.1.1. İdiyopatik PAH:

Bu grupta yer alan idiyopatik PAH tanısını koymak için tablodaki diğer tüm nedenlerin ekarte edilmesi gerekir.

2.1.3.1.2. Kalıtsal PAH

Eskiden ailesel, şimdi ise kalıtsal PAH olarak adlandırılan PAH formuyla İPAH birbirinden ayrılmadıklarından ve tedavi yaklaşımları benzer

olduklarından artık kalıtsal PAH'ı tanımak için İPAH'lı hastalarda genetik araştırma önerilmemektedir.

2.1.3.1.3. İlaç ve toksinlere bağlı PAH

PAH yaptığı bilinien ilaçların başında iştah kesici bazı ilaçlar gelmektedir. PAH ile ilişkisi kanıtlanan en önemli maddeler aminoreks, fenfluramin, deksfenfluramin, toksik kolza yağı ve benfluoreks olup; daha az olasılıkla PAH yaptığı bildirilen diğer maddeler kokain, fenilpropanolamin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, bazı kemoterapi ilaçları, amfetaminler ve L-triptofan'dır (1)

2.1.3.1.4. Diğer hastalıklarla ilişkili PAH (APAH)

Bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH: PAH'a neden olabilen en önemli bağ dokusu hastalıkları sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus, miks bağ dokusu hastalığı, romatoid artrit, dermatomyozit ve Sjögren sendromudur. Erişkinde İPAH'tan sonra en sık grubu oluşturur, ancak çocuklarda nadirdir. Sistemik skleroz bu grupta PAH ilişkisi en sık olan hastalık olup hastaların yaklaşık %7-12'sinde PAH gelişebileceği bildirilmiştir (5,6). Sklerodermada yıllık ekokardiyografi (EKO) takibi önerilirken diğer bağ dokusu hastalıklarında sadece semptomatik olduğunda EKO incelemesi önerilir (1). Tedavide spesifik antihipertansiflere ek olarak glukokortikoidler ve siklofosamid kombinasyonu; medikal tedavi işe yaramadığında ise akciğer transplantasyonu uygulanır (1).

Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu ilişkili PAH: HIV ilişkili PAH sıklığının %0.46 olduğu ve PAH gelişiminin antiretroviral tedaviden ve CD4 sayısından bağımsız olduğu belirtilmiştir. Tetikleyici nedenin viral enfeksiyonun indirekt olarak inflamasyon ve büyüme faktörlerini etkilemesi olduğu düşünülüyor (7,8). Asemptomatik hastalara rutin EKO incelemesi önerilmemektedir.

Portal hipertansiyon ilişkili PAH: Karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyon olan hastaların %1-2'sinde PAH gelişmesi beklenmektedir; ancak bu oran karaciğer transplantasyonu adayları olan ileri evre karaciğer hastalığında %5'e çıkmaktadır (9). PAH gelişiminin portosistemik şant nedeniyle karaciğerde

temizlenemeyen toksik maddelerin akciğerde endotel hasarı oluşturmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (1). Medikal tedaviye yanıtız hastalar karaciğer-akciğer veya karaciğer-kalp-akciğer transplantasyonu adaydırlar.

Konjenital Kalp Hastalığı İlişkili PAH: Konjenital kardiyak şantlara bağlı PAH erişkin nüfusta nadir olmakla beraber çocuklarda PAH'ın sık nedenlerindedir. Bu gruptaki PAH'ın %25-50'si Eisenmenger sendromludur (10). Pulmoner obstrüktif vaskülopatinin temel nedeni, pulmoner damarların, sistemikten pulmoner artere şant sonucu artan pulmoner kan akımına kronik maruziyetidir. Bu durum pulmoner vasküler rezistansta (PVR) artışa yol açar. PVR'nin sistemik vasküler direnci aşması sonucu sistemikten pulmonere olan akım tersine döner ki bu tabloya Eisenmenger sendromu adı verilir (11). Eisenmenger sendromu tanılı hastaların prognozu ve sağkalım süresi diğer etyolojilere göre daha iyi olup, akciğer veya akciğer-kalp transplantasyonu listesinde bekleyen bu hastaların 3 yıllık yaşam şansı İPAH'ın neredeyse 2 katıdır (%77'ye karşılık %35) (12). Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda kalp-akciğer transplantasyonu uygulanmaktadır (1).

Şistozomiyaz İlişkili PAH: Parazit yumurtalarının akciğer dokusunda hasara yol açarak inflamasyon ve immün mekanizmaları indüklediği ve bunun da PH patogeneğinde rol oynadığı belirtilmiştir (13)

Kronik Hemolitik Anemi İlişkili PAH: Kronik hemolitik anemiler de PAH nedenleri arasında yer almakta ve sıklıkla orak hücreli anemi, talasemi, herediter sferositoz, stomatozis ve mikroanjyopatik hemolitik anemi bu grupta yer alır (10).

2.1.3.1.5. Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu heterojen bir hastalık olup intrauterin hipoksemi, mekonyum aspirasyonu gibi sebeplere bağlı olabileceği gibi herhangi bir nedenin bulunmadığı vakalar da vardır. Tedavisinde mekanik ventilasyona cevap yoksa inhale nitrik oksit endikedir ve akut dönem atlatılabilirse uzun dönem prognoz iyidir (10).

2.1.3.1.6. 1' grubu:

İkisi de çok nadir görülen pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVO) ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozis (PKH)'in tek bir hastalığın farklı fenotipik görünüşleri olduğu düşünülmektedir. PVO hastalarının tanısında altın standart akciğer biyopsisi olmakla beraber bronkoskopi ve bazı radyolojik tetkikler ile invazif olan biyopsiden sakınılabılır (14). Yüksek çözünürlükle BT (HRCT)'de subplevral bölgede kalın septal çizgiler, sentrilobüler buzlu cam görünümü ve mediastinal lenfadenopatinin üçünün saptanmasının spesivitesi %100, sensivitesi %66 olarak bulunmuştur (15). PKH ise oldukça nadir görülen, tanı ve tedavisi PVO'a benzeyen ve PVO'dan ayırımı zor olan bir hastalıktır. PVO'dan ayırımı için tek yol patolojik incelemedir (16). Hem PVO, hem PKH için tek küratif tedavi akciğer transplantasyonudur (1).

2.1.3.2. Grup 2

Bu hastalarda sol taraflı ventriküler bir patoloji veya kapak hastalıklarına bağlı olarak sol atriyal basınç artar ve bu artışın pasif olarak geri iletilmesiyle pulmoner arter basınç artışı olur. Bu grupta PVR ve TBG <12 mmHg'dir. Ancak bu gruptaki bir kısım hasta bu kurala uymaz ve bunlarda sol atriyal basınç artışı ile birlikte TBG>12 mmHg ve PVR >3 woods ünitesi olarak gözlenir. Bu hastalar orantısız PH olarak adlandırılır. TBG'nin >12 mmHg olması pulmoner dolaşımda daha çok intrinsik bir patolojinin olduğunu düşündürür; ancak yine de TBG 15-18 mmHg olan hastalarda İPAH ile sol kalp hastalığına bağlı PH ayırımı yapmak güç olabilir (1,4).

2.1.3.3. Grup 3

Bu gruptaki hastalarda PH'nın asıl sebebi akciğer hastalıklarına bağlı bozulmuş solunum kontrolü veya yüksekte yaşamaya bağlı alveolar hipoksidir. KOAH hastalarında ciddi PAH (ortalama PAB>40 mmHg) oranı %1 bulunmuştur (4). Hastalığın survisi kısa olup ataklar halinde klinik bulgu verebilir. Tanıda gerek EKO ile tanıdan emin olunmadığı durumlarda gerekse de tedavi stratejisinin belirlenmesi için sağ kalp kateterizasyonu (SKK) önerilir. Tedavide gaz değişimini bozabileceğinden spesifik vazodilatörler önerilmemektedir (1).

2.1.3.4 Grup 4

Pulmoner arterde trombotik ve inflamatuvar lezyonlarca tetiklenen sürecin damar obliterasyonu ile sonuçlanması asıl nedendir (1). Bir akut pulmoner emboli atağından sonra kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon insidansı %3.8'dir (4,10). Tanıda ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi oldukça önemli yer tutar. Normal olması KTEPH'ı dışlar. Tanıdan sonra pulmoner endarterektomi (PEA) tek küratif tedavi seçeneği olduğundan, hiçbir hasta cerrahi açıdan değerlendirilmeden inoperabl kabul edilmemelidir (1).

2.1.3.5. Grup 5

Bu gruptaki hastalıklara sekonder oluşan PH etiyolojisi belirsiz veya çok faktörlüdür. Ağır hematolojik bozukluklar, sistemik bozukluklar, metabolik bozukluklar ve diğerleri çeşitli mekanizmalarla PH'a neden olabilirler. Miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi, sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histositozis, lenfanjioleiomyomatozis, nörofibromatozis, vaskülit, glukojen depo hastalıkları, Gaucher, tiroid hastalıkları, tümöral obstruksiyon, mediastinal fibrozis, diyalize bağlı kronik renal yetmezlik bu gruba girer (1).

2.2. PULMONER HİPERTANSİYONDA KLİNİK VE FİZİK MUAYENE BULGULARI

Pulmoner hipertansiyon çok farklı nedenlerden kaynaklanabileceğinden genellikle spesifik olmayan semptom ve bulgularla karşımıza çıkar. Ailede PAH varlığı, uyku apnesi, iştah baskılayıcı ilaç alım öyküsü, derin ven trombozu veya pulmoner emboli geçirmiş olmak, altta yatan bir akciğer hastalığının varlığı, HIV risk faktörlerinin varlığı, karaciğer hastalığı varlığı ve konjenital kalp hastalığı varlığı PAH'tan şüphe ettiren faktörlerdir (17). Genel semptomlar nefes darlığı, yorgunluk, kilo kaybı, göğüs ağrısı, çarpıntı, baş dönmesi, bayılma, karında şişlik şeklinde olabilir (18). Erken dönemde hiçbir şikayet olmayabilir. Çoğu semptom başlangıçta efor ile ortaya çıkarken hastalığın daha ileri evrelerinde istirahat halinde bile semptomlar gelişebilir. PAH'ta semptomların başlamasından tanıya kadar geçen ortalama süre 2.06 yıldır (17).

Fizik muayenede ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinde şiddetlenme, yumuşak sistolik pulmoner üfürüm, triküspid yetmezliğine bağlı pansistolik üfürüm, pulmoner yetmezliğe bağlı diyastolik üfürüm ve üçüncü kalp sesi duyulabilir. Daha ileri evrede juguler venöz distansiyon, hepatomegali, asit, periferel ödem gibi sağ kalp yetmezliği bulguları görülebilir (1,19). Telenjektazi, parmakta ülserasyon, raynoud fenomeni, sklerodaktili ve disfaji gibi bulgular sklerodermayı akla getirir. Progresif efor dispnesi ve kuru öksürük, akciğerde krepitan raller duyulması interstisial akciğer hastalığını düşündürür. Portal hipertansiyona bağlı PAH' da siroz bulguları ön plandadır. PVOH ve PKH'de hastalar genellikle daha hipoksemiktir (1).

Pediyatrik PH'un erişkinden bazı farkları olduğunu bilmek gerekir: Çocukların akciğerleri erişkinden farklı olarak büyüme-gelişme sürecindedir; vasokonstriktörlere daha reaktif yanıt alınır; medial hipertrofi daha sıktır; sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu ve RV yetersizliği daha geç gelişir; egzersiz kapasitesini değerlendirmek daha zordur (20).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün New York Kalp Cemiyetinin (New York Heart Association: NYHA) fonksiyonel sınıflama sisteminden yararlanılarak hazırladığı kılavuz, fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (1). Bu kılavuza göre dört fonksiyonel sınıf tanımlanmıştır:

Sınıf I: PH var, ancak fiziksel aktivitede kısıtlılık yok. Normal gündelik fiziksel aktivite nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya presenkop gibi semptomlara neden olmamaktadır.

Sınıf II: Hastalar istirahat halinde iken rahat olmasına rağmen, normal fiziksel aktivite ile nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı gibi semptomlar gelişir.

Sınıf III: Hastalar istirahat halinde iken rahattır. Fakat normal fizik aktiviteden daha hafif bir aktivite bile nefes darlığı, yorgunluk veya presenkop gibi semptomlara neden olmaktadır.

Sınıf IV: İstirahatte bile nefes darlığı ve/veya yorgunluk bulunabilmektedir. Bu hastalarda sağ kalp yetmezliği bulguları vardır.

2.3.PULMONER HİPERTANSİYON TANISINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

PH tanısında kullanılan yöntemler, etyolojide yer alan faktörlerin çok çeşitli olmalarına paralel olarak oldukça fazladır. Ancak bazı temel tetkikler sonraki basamaklar konusunda yönlendirici olduğundan, bu temel tetkiklerin kullanım endikasyonları ve yorumlanması çok önemlidir. PH tanı algoritması şekil 2.1.'de özetlenmiştir.

2.3.1.Elektrokardiyografi (EKG)

PH'de EKG sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ atriyal dilatasyon izlenebilir. İPAH hastalarının %87'sinde RV hipertrofisi, %79'unda ise sağ aks sapması olduğu bildirilmiştir (18). Altta yatan hastalığa bağlı olarak, özellikle soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalıklarında ayırıcı tanıda önemli olabilecek daha spesifik bulgular da izlenebilir (17). Ancak ileri evrede bile EKG'nin sensitivitesi %55, spesifitesi % 70 olarak bildirildiğinden bu bulguların olmaması ne PH'yı dışlar ne de hastalığın şiddetinin daha az olduğunu gösterir (1).

2.3.2.Akciğer grafisi

İPAH'lı hastaların %90'ında tanı sırasında akciğer grafisi anormal olup en önemli bulgular santral pulmoner arter dilatasyonu ve periferik pulmoner dalların izlenememesidir (1). Daha ileri evrelerde sağ atriyum (RA) ve RV genişlemesi görülebilir. Akciğer grafisi ile orta ve ileri düzeydeki akciğer parankim hastalığı ve sol kalp hastalığına bağlı olan pulmoner venöz hipertansiyonun ayırıcı tanısı da yapılabilir. Ayrıca etyolojideki kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), sarkoidoz gibi daha spesifik nedenlerin akciğer bulguları da izlenebilir (17).

2.3.3.Solunum fonksiyon testi ve arter kan gazı

Solunum fonksiyon testi (SFT) ve arter kan gazı tetkikleri, altta yatan havayolu veya akciğer parankim hastalığı hakkında bilgi verir. PAH hastalarında genellikle karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde azalma ve akciğer hacimlerinde hafif-orta derecede azalma görülür. KOAH'ta SFT'nde geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte rezidüel hacimde artış görülür.

Akciğer volümünde azalma ile birlikte karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde azalma olması interstisyel akciğer hastalığını düşündürür (1).

2.3.4.Ekokardiyografi

Transtorasik EKO, PH şüphesinde ve izleminde uygulanması gereken ve sağ kalp kateterizasyonu ile uyumlu bulgular gösteren non invazif bir incelemedir. EKO ile ilgili daha kapsamlı bilgilere “Pulmoner hipertansiyonda ekokardiyografik bulgular” bölümünde yer verilmiştir.

2.3.5.Ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi

V/P sintigrafisinin özellikle tedavi edilebilir bir PH nedeni olan KTEPH tanısını koymada BT'ye göre duyarlılığı daha fazladır. Normal veya düşük olasılıklı bir V/P sintigrafisi, %90-100 duyarlılık ve %94-100 özgüllük ile KTEPH tanısından uzaklaştırır (1,17,21).

2.3.6.Bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi

İnterstisyel akciğer hastalığı, PVOH ve PKH gibi patolojilerin tanımlanmasında yüksek çözünürlüklü BT önemli yer tutar. Pulmoner anjiyografi KTEPH tanısında ve pulmoner endarterektomi (PEA)'den yarar görebilecek hastaların belirlenmesinde önemli bir tetkiktir (22). Pulmoner anjiyografi aynı zamanda, vaskülit veya pulmoner arteriyovenöz malformasyonu tanımak için de kullanılır.

2.3.7.Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) RV büyüklüğü, morfolojisi ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılır ve non invazif olarak kardiyak output, pulmoner arter ve RV kitesinin büyüklüğü hakkında fikir verir (23). PH'de kardiyak MR'da atım hacminin azalması, RV diyastol sonu hacminin artması ve sol ventrikül (LV) diyastol sonu hacminin azalması kötü prognoz ile ilişkilidir (24).

2.3.8.Kan testleri ve immünolojik testler

Tüm hastalarda diğ er bazı kan testlerine ek olarak rutin biyokimyasal parametreler, hematoloji testleri ve tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Altta yatan bağ dokusu hastalıkları, HIV ve hepatitlerin ayırıcı tanısında serolojik testler önemlidir. Sınırlı sklerodermada tipik olarak anti-sentromer antikolar ve dsDNA, anti-Ro, U3-RNP (yaygın sklerodermada tipiktir), B23, Th/To, U1-RNP gibi diğ er antinükleer antikolar pozitif saptanır. Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında anti-kardiyolipin antikolarının varlığı araştırılmalıdır. Karaciğ er hastalığı olan hastalarda karaciğ er fonksiyon testlerine ve hepatit testlerine bakılmalıdır. PAH'da özellikle ani klinik değı şiklik durumunda tiroid patolojilerinden ş üphelenilmeli ve bu nedenle tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır (25).

2.8.9.Batın ultrasonografisi

Batın ultrasonografisi (USG) ile karaciğ er sirozu veya portal hipertansiyon ekarte edilebilir. Kontrast madde kullanımı ve renkli Doppler uygulaması ile tanıda daha doğ ru değ erlendirmeler yapılabilir (26).

2.3.10.Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite testi

PH tanısının doğ rulanması, hemodinamik bozukluğ un ciddiyetinin değ erlendirilmesi ve pulmoner dolaş ımın vazoreaktivitesinin değ erlendirilmesi için SKK gerekir. SKK sırasında ř u parametrelerin ölç ülmesi gerekmektedir: Sistolik, diyastolik ve ortalama PAB, sağ atriyum basıncı, PKUB, RV basıncı, kardiyak output; superiyor vena kava, pulmoner arter ve sistemik arter oksijen saturasyonları, PVR, sistemik vasküler rezistans (SVR), pulmoner akım (Qp), sistemik akım (Qs), PVR/SVR, Qp/Qs (27). Nadiren LV diyastol sonu basıncının ölç ülmesi için sol kalp kateterizasyonu gerekir. Koroner arter hastalığı riski olan, bilateral akciğ er transplantasyonu planlanan veya KTEPH nedeniyle PEA planlanan hastalarda koroner anjiyografi de yapılmalıdır. Deneyimli merkezlerde SKK'nın morbiditesi %1.1 ve mortalitesi %0.055 civarındadır (1).

PAH hastalarında SKK sırasında, hastaların ilaçlara cevabının belirlenmesi için vazoreaktivite testi yapılmalıdır. Günümüzde bu işlem için sıklıkla inhale nitrik oksit, IV epoprostenol veya IV adenozin kullanılmaktadır. İn hale iloprost ve sildenafilin sistemik vazodilataör etkileri yüksek olduğundan vazoreaktivite testi için kullanımı tartışmalıdır. Vazoreaktivite testine pozitif akut cevap, kardiyak outputta düşme olmadan ortalama PAP'ta ≥ 10 mmHg düşme ve mutlak ortalama PAP'ın ≤ 40 mmHg olmasıyla tanımlanır. Kullanımı ile ilgili öneriler daha zayıf olmakla birlikte herediter PAH, bağ dokusu hastalığı ve HIV'e bağlı diğer PAH formlarında da vazoreaktivite testinin yapılabileceği bildirilmektedir. Ancak grup 2, 3, 4 ve 5 hastalarda vazoreaktivite testi önerilmemektedir (1).

SKK ile PAH tanısının kriterleri şu şekilde tanımlanmıştır: Ortalama PAB >25 mmHg, PKUB <15 mmHg, PVR > 3 Wood ünite, artmış RA basıncı (normali 2-7 mmHg), azalmış kardiyak atım hacmi (normali 4-8 l/dk) ve azalmış kardiyak indeks (normali 2.5-4.0 l/dk/m²) olması (17). Ortalama PAB 25-40 mmHg ise hafif PAH, 41-55 mmHg ise orta PAH, > 55 mmHg ise ciddi PAH olarak sınıflandırılır.

2.3.11.Pulmoner arteriyel hipertansiyonda egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi

PAH hastalarında egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılan iki yöntem 6 dakikalık yürüme mesafesi (6DYM) ve kardiyopulmoner egzersiz testidir. Altı dakikalık yürüme testi, özellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde güvenilir bir test olarak kabul edilmektedir; ancak boy, kilo, yaş, cinsiyet ve hasta motivasyonundan etkilenmektedir (28). Bu nedenle çocuklarda 6 yaş ve altında uygulanmamalı, 7-11 yaş arasında yararı tartışmalı ve 12 yaş ve üzerinde ise güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (20)

2.3.12.Prognozun değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal göstergeler

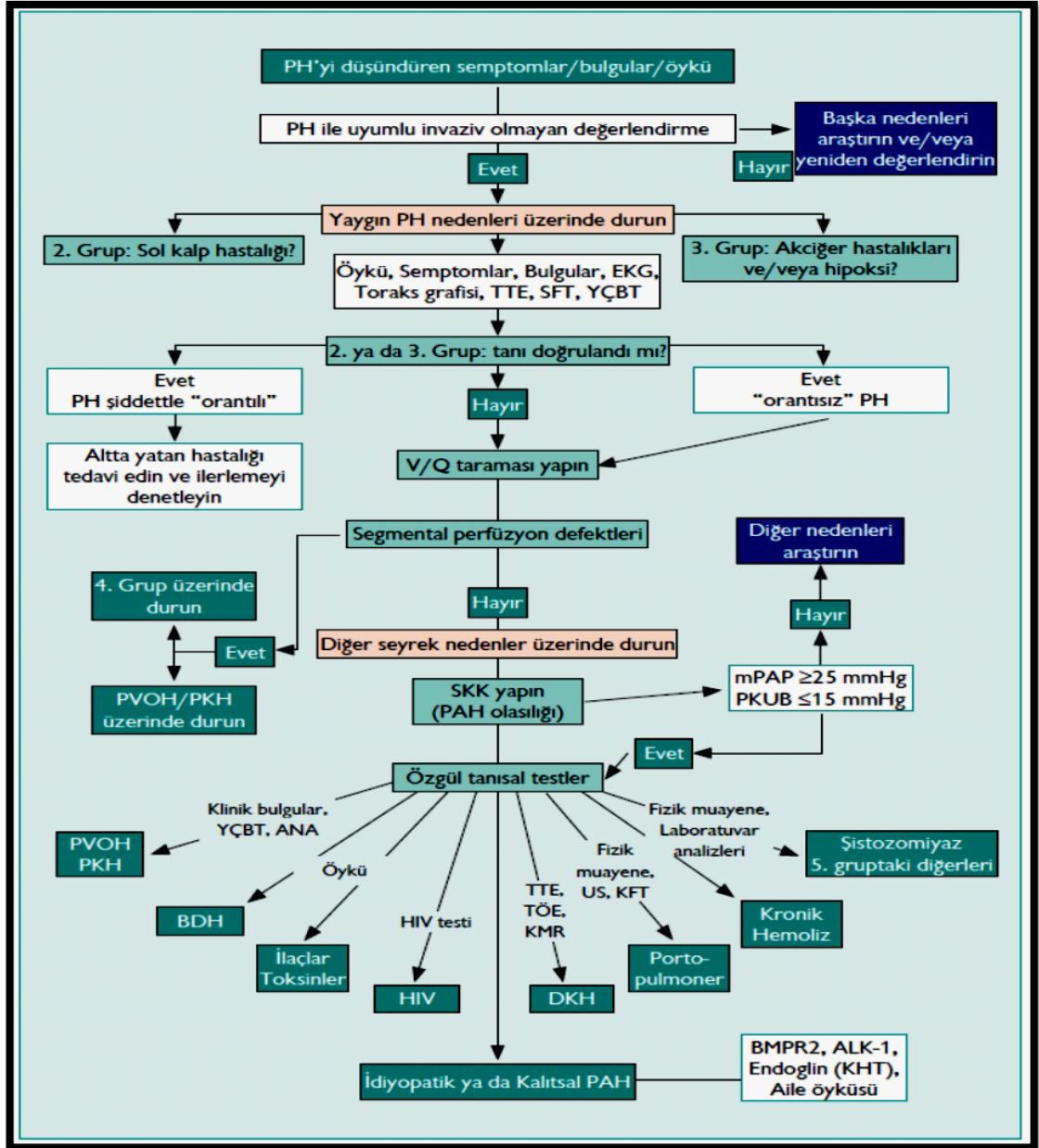
Serum ürik asit düzeyi, iskemik periferik dokularda oksidatif metabolizma bozukluğunun bir belirteçidir (1). İPAH hastalarında serum ürik asit düzeyleri ile RA basıncı arasında pozitif bir ilişki olduğu; ürik asit yüksekliğinin kötü

prognozu gösterdiği belirtilmiştir (29). Beyin natriüretik peptid (BNP) duvar gerilimine cevap olarak ventrikül miyokardından salınır. RV yetmezliği PAH hastalarında temel ölüm nedenidir ve BNP/NT-proBNP seviyeleri RV disfonksiyonunun ciddiyetini yansıtır. Düşük ve stabil ya da azalmakta olan BNP/NT-proBNP düzeylerinin PAH hastalarında hastalığın kontrol başarısının değerlendirilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (1). Yüksek plazma kardiyak troponin T ve troponin I düzeyleri miyokart hasarını göstermekte olup, yükselmiş troponin T seviyeleri ile 2 yıllık mortalite riski arasında pozitif yönde ilişki olduğu gösterilmiştir (30). Ancak PH hastalarında kardiyak troponin T seviyelerinin izlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.13. Tanısal algoritma

Tanısal algoritmada öncelikle sık görülen klinik tabloların ekarte edilmesiyle başlar; daha sonra KTEPH ayırıcı tanısı, en sonunda da PAH tipleri ve daha nadir görülen grup 5'in ayırıcı tanısı yapılmalıdır (1).

Öncelikle konjenital kalp hastalığı ve akciğer hastalığı ekarte edilmelidir; bunun için klinik öykü, semptomlar, bulgular sorgulandıktan sonra EKG, akciğer grafisi, EKO, SFT, yüksek çözünürlüklü toraks BT tetkikleri istenir. Bu tetkiklerin sonucunda bu iki grup ekarte edilebilirse daha seyrek olarak PH'a neden olabilen KTEPH ayırıcı tanısı için akciğer V/P sintigrafisi istenir. Bu tetkik sonucunda akciğerde segmental perfüzyon defektleri saptanırsa KTEPH'den şüphe edilmeli ve gerek KTEPH kesin tanısı gerekse PEA olasılığının değerlendirilmesi için BT'li pulmoner anjiyografi, SKK ve pulmoner anjiyografi istenmelidir. BT taraması ayrıca grup 1' hastalıklarının ayırıcı tanısında da önemlidir. Akciğer V/P sintigrafisi normal ise veya subsegmental yama tarzında perfüzyon defektleri görülürse PAH veya nadir görülen grup 5 hastalıklar düşünülmelidir. Şu durumların varlığında PAH düşünülmelidir: Respiratuvar hastalıklara ait semptom ve bulgu olmaması, ailede PH öyküsü olması; bağ dokusu hastalığı, konjenital kalp hastalığı, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon, hemolitik anemi, PAH yaptığı bilinen bazı ilaç ve toksinlerin alınmış olması. Morbidite ve mortalitesi yüksek ve tanısal değeri düşük olduğundan PAH hastalarında rutin akciğer biyopsisi önerilmemektedir (1).



Şekil 2.1. Pulmoner hipertansiyonda tanısal algoritma (1 numaralı kaynaktan alınmıştır). ALK=Aktivin reseptörü benzeri kinaz; ANA=Antinükleer antikor; BMP2=Kemik morfojenik protein reseptörü tip 2; DKH= Doğumsal kalp hastalığı; KMR=Kardiyak manyetik rezonans; BDH=Bağ dokusu hastalığı; Grup=Klinik grup; KHT=Kalıtsal hemorojik telenjiyektazi; HIV=İnsan bağışıklık eksikliği virüsü; TÇBT=Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; KFT=Karaciğer fonksiyon testleri; mPAB=Ortalama pulmoner arter basıncı; PH=pulmoner hipertansiyon; PAH=Pulmoner arteriyel hipertansiyon; PKH=Pulmoner kapiller hemanjiyomatoz; PVOH=Pulmoner venooklüzif hastalık; PKUB=Pulmoner kapiller uç basıncı; SFT=Solunum fonksiyon testleri; SKK=Sağ kalp kateterizasyonu; TÖE=Transözofageal ekokardiyografi; TTE=Transtorasik ekokardiyografi; US=Ultrason; V/Q taraması=Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi.

2.4.PULMONER HİPERTANSİYONDA GENETİĞİN ROLÜ, PATOLOJİK ÖZELLİKLER VE İNFLAMATUAR MEKANİZMALAR

2.4.1.Pulmoner hipertansiyonda genetiğın rolü

PAH etyolojisinde genetik geçişin de rol alabileceği ilk kez 1954'te Dresdale tarafından gündeme getirilmiştir (31). Kalıtsal geçiş otozomal dominant olup, değişken ve tam olmayan ekspresyon gösterir ve kadınlarda daha sık izlenmektedir. Değişken ve komplet olmayan mutasyonların ailesel geçişi maskeleydiğine veya 'de novo' mutasyonların olabileceğine inanılmaktadır. Bu nedenle PAH olgularının yalnızca %6'sında aile anamnezi mevcuttur (18). PAH gelişiminden sorumlu olabilecek bazı mutasyonlar tanımlanmıştır. Bunların en önemlisi "kemik morfojenik protein reseptör 2 geni (bone morphogenic protein receptor 2 gene: BMPR2)" mutasyonu, aktivin reseptörü benzeri kinaz tip-1 (Activin-like kinase-type 1: ALK1) ve endoglin (ENG) reseptör mutasyonudur (32).

2.4.1.1.Kalıtsal PAH'ta BMPR2 mutasyonu

BMPR2 mutasyonunun kalıtsal vakaların %70'inde, İPAH hastalarının ise %20'sinde pozitif olduğu belirtilmiştir (32). Sporadik olgularda mutasyon oranı ise yaklaşık %10 olarak bildirilmektedir (31). Kemik morfogenetik protein TGF- β ailesine ait en büyük alt grubu oluşturur. BMPR II mRNA ve proteininin ağırlıklı olarak pulmoner vasküler endotel, makrofajlar ve daha az oranda da medyadaki düz kas hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. BMPR2 normal akciğerlerin arter düz kas hücrelerinde hücre çoğalmasını baskılar, apoptozisi stimüle eder. Şu ana kadar 298 BMPR2 mutasyonu tanımlanmış olup, bunların 122 tanesi küçük delesyon veya insersiyon tipi mutasyonlardır (33,34). Mutasyonlar endotel proliferasyonu, hücre siklusü kontrolü ve anjiyogeneziste progresif bozulmaya neden olarak PH oluşumuna neden olur.

2.4.1.2.Aktivin reseptör benzeri kinaz-1 (ALK-1)

Hücrelerin sinyalizasyonunun gelişimi ve farklılaşma konusunda fonksiyonları bulunan, TGF- β süper ailesinden bir aktivin dönüştürücüsüdür.

Herediter hemorajik telanjiektazili PAH olgularında mutasyonu gösterilmiştir. Gelişen mutasyonlar çeşitli mekanizmalarla damarın yeniden şekillenmesi sürecinin oluşumuna katkıda bulunurlar (35).

2.4.1.3.Pulmoner hipertansiyonda genetik tarama

Ailesinde PAH tanımlayan veya IPAH tansı alan olgulara genetik değerlendirme önerilebilir. Değerlendirme BMPR2 analizi ile başlamalıdır. Herediter hemorajik telanjiektazi ile uyumlu klinik bulgular mevcutsa ALK-1 ve ENG de değerlendirmeye alınmalıdır. Genetik değerlendirmede BMPR2 geni 13 eksonun tam sekans analizi yapılmalı, bu yöntemle tanı konulamazsa daha ileri tanı yöntemleri kullanılmalıdır. Ancak bu değerlendirmenin duyarlılığı yüksek değildir ve testin yorumu zordur. Prenatal değerlendirme de günümüzde mümkündür. Gebeliğin onuncu haftasında korionik villus'lerden alınan örneklerde BMPR2 mutasyonu çalışılabilmektedir (31,32).

2.4.2.Pulmoner hipertansiyonun patolojisi

PH reversibilitesini değerlendiren çeşitli yöntemler olmakla birlikte patolojik bulguların değerlendirilmesi bu konuda daha kesin ve güvenilir bilgiler sunar. PH sonucu oluşan histopatolojik değişimlerin otopsi veya biyopsi bulgularına dayanarak yapılan sınıflandırması sırasıyla Heath-Edwards sınıflaması ve Rabinovitch sınıflaması adını alır. Heath-Edwards sınıflamasında bulgular 6 evrede değerlendirilir (36). Bu evreler sırasıyla şunlardır:

Grade I-Küçük vasküler pulmoner arter ve arteriollerde medial hipertrofi.

Grade II-Medial hipertrofiye eklenen intimal proliferasyon.

Grade-III-Progressif intimal proliferasyon ve hiperplazik mediada incelme, arteriollerde tıkanma.

Grade IV-Müsküler PA ve arteriollerde pleksform lezyon ve dilatasyon.

Grade V-Kompleks pleksform, angiomatöz ve kavernöz formasyon.

Grade VI-Netrotizan arteritis, fibrinoid nekroz.

İlk 3 grade reversibl, diğerleri irreversibl, son iki evre terminal evre olarak da adlandırılır. Biyopsi bulgularına dayanarak yapılan Rabinovitch sınıflaması grade A, B ve C olmak üzere 3 evrede değerlendirilir (37).

2.4.3.Pulmoner hipertansiyonda inflamatuvar mekanizmalar

PH'da inflamasyonun rolünü düşündüren ilk bulgu, PH'ın pulmoner arterdeki tipik histopatolojik lezyonu olan pleksiform konstrüktif lezyonlara genellikle makrofaj, mast hücreleri ve lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerin eşlik etmesidir (38). PH'da inflamasyon aracılı yeniden şekillenme mekanizmaları şekil-2.2.'de gösterilmektedir. PH'ta inflamasyon aracılı yeniden şekillenmeden sorumlu parametreler ana başlıklarıyla şunlardır: 1-Hücre duvar komponentlerinin proliferasyonu; 2-Sitokin/kemokinlerin salınımı; 3-İnflamatuvar hücre ve mediatörlerinin etkisi; 4-Hücrel disfonksiyon; 5-Matriks remodeling/kollajen birikimi.

2.4.3.1.İnflamatuvar hücre ve mediatörlerin rolü

İmmün sistemde önemli bir antijen sunucu hücre işlevi olan dentritik hücrelerin İPAH'ta, vasküler lezyonu infiltre ettikleri gösterilmiştir (39). Mast hücreleri oldukça geniş spektrumda proinflamatuvar sitokinlerin salınımı yoluyla PAH etyopatogenezinde rol oynar. Makrofaj ve monositler ise etkilenen pulmoner arterlerde artarak çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile vasküler vazokonstrüksiyon ve proliferasyonda yer alırlar (40).

2.4.3.2.Sitokin ve kemokinlerin rolü

PH hastalarında dolaşımda inflamatuvar mediatörlerin arttığı saptanmıştır ve ufak pulmoner arterlerden salgılanan bazı kemokinlerin inflamatuvar hücre toplanmasına ve pulmoner arterlerde düz kas hücre proliferasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (38,41). Patogenezde suçlanan başlıca sitokin ve kemokinler interlökinler (özellikle IL-1 ve IL-6), tümör nekrozis faktör α (TNF- α), CX3CL1, CCL5 (RANTES), CX3CR1, CCL2'dir.

İnterlökinler ve TNF- α : PAH hastalarında IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL12p70 ve TNF- α 'nın PAH olmayan hastalara göre belirgin olarak yüksek olduğu ve IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12p70 yüksek olan hastalarda 5 yıllık sağkalımın, bu sitokinlerin düşük olduğu hastalara göre daha az olduğu gösterilmiştir (42).

Fractalkine (CX3CL1): PH'da fractalkinin, kemokin reseptör 1 (CX3CR1)'i etkileyerek dolaşan CD4 ve CD8 T lenfositlerinin upregülasyonunda rol oynadığı, monosit ve T hücrelerinin damar duvarına toplanmasını artırdığı gösterilmiştir. PAH hastalarının hem plazma hem de pulmoner arter endotelial hücrelerinde fractalkin düzeylerinin arttığı gösterilmiş, bu da fractalkinin pulmoner arter düz kas hücreleri için büyüme faktörü rolü oynadığını düşündürmüştür (43).

CCL5 (Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted: RANTES): PH hastalarının akciğer doku örneklerinde CCL5 mRNA expressionu artar ve indirekt olarak, güçlü vasokonstrüktör olan endotelin (ET)-1 ve ET converting enzim-1 düzeylerini artırarak vasküler direnci artıran vazokonstrüksiyona katkıda bulunur (44).

Monosit kemotaktik protein (MCP)-1 (CCL2): Proinflamatuvar bir kemokindir. Etkisini pulmoner arter düz kas hücreleri ve monositlerden salınan CCR2 aracılığıyla gösterir (54). MCP-1 seviyelerinin İPAH'ın erken döneminde daha yüksek saptanması nedeniyle bu parametrenin hastalığın erken tanısı amacıyla kullanılabilceği bildirilmiştir (45).

2.4.3.3.Serotonin ve serotonin taşıyıcısı:

Serotonin (5-hidroksitriptamin/5-HT) PA düz kas hücrelerinde vazoaktif ve mitojenik etkileri olan potent bir vazokonstrüktördür. Özellikle hipoksik PAH'ta hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak serotonin taşıyıcısı (5-HTT) miktarında artış gösterilmiştir (46). Anoreksijenlerin (aminoreks, fenfluramin, deksfenfluramin) PH etyopatogenezdeki rolleri de K⁺ kanalları ile serotonin arasındaki ilişki ile açıklanmaktadır: Bu ilaçların kullanımı ile trombositler sürekli depolarize durumdayken, pulmoner arter düz kas hücreleri ise sürekli serotoninemik bir vasküler tonusa maruz kalırlar (35,47).

2.4.3.4.Apoptozisin rolü

Survivin: Apoptozis ailesinin küçük bir üyesi olan ve normal pulmoner arter duvarında bulunmayan survivininin PAH hastalarında aşırı oranda salındığı

gösterilmiştir. Ayrıca insan düz kas hücrelerinde PDGF reseptör düzeylerini artırdığı da gösterilmiştir (41)

Transkripsiyonel faktörler (The nuclear factor of activated T cells; NFAT): NFAT, T hücrelerinden salınan ve birçok inflamatuvar mediatörün salınımına neden olan bir faktördür. NFAT aktivasyonu, pulmoner vazokonstriksiyonda rol alan Kv1.5 downregülasyonuna ve B-cell lymphoma-2 (bcl-2) salınımına yol açarak pulmoner vasokonstriksiyonu artırır ve ET'nin kalpteki antiapoptotik etkisine katkıda bulunur (41).

B-cell lymphoma-2 (bcl-2): Antiapoptotik bir protein olup, irreveversibl PH hastalarında reversibl olanlara göre daha yüksek oranda salındığı, bundan dolayı da hastalığın reversibilitesi hakkında bilgi verebileceği belirtilmiştir (48). Proapoptotik proteinlerden caspase-3 ve p53'ün ise, bcl-2'den farklı olarak irreversible PH'a oranla reversible PH'da anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (48).

2.4.3.5.PAH patofizyolojisinde hücresel disfonksiyon (vazoaktif maddeler ve potasyum kanalları)

Endotelin (ET)-1: Endotelin ailesi, ET-converting enzim tarafından aktiflenen üç vazoaktif peptitten oluşur: ET-1, ET-2 ve ET-3. Bu peptitler normal akciğer dokusunda çok az miktarda bulunmaktayken, PAH olgularında özellikle pulmoner vasküler endoteldeki düzeyleri artmıştır. ET-1 potent vazokonstriktör, mitojenik ve profibrotik etkileri olan endojen bir peptid olup, PAH patofizyolojisinde anahtar rolü oynadığı düşünülmektedir. ET-1, ET-A ve ET-B reseptörleri aracılığı ile etkisini göstermektedir. ET-A reseptörleri vasküler düz kas hücrelerinin vazokonstriksiyon ve proliferasyon cevabından sorumlu iken; ETB resptörleri dolaşımdaki ET-1'in temizlenmesinde ve nitrik oksit (NO) ile prostosiklin I₂ (PgI₂) gibi endotel bağımlı faktörlerin salınmasında rol alırlar (49,50).

Nitrik oksit: Antiagregan; pulmoner ve sistemik damarlarda dilatasyon ve antiproliferasyon etkisi bulunan NO, biyoaktivitesini cGMP sentezini arttırarak gösterir. Artan cGMP ise cGMP bağımlı protein kinazı aktif hale getirerek, hücre

içi Ca^{++} miktarının azalmasına neden olur. Bu da düz kas hücresinde gevşemeyle sonuçlanır. cGMP, fosfodiesteraz-5 enzim (PDE-5) ile GMP'ye parçalanır. PAH'ta pulmoner arter yapılarında nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi ve NO metabolitleri azalmış, PDE-5 düzeyleri artmıştır (35,51,52).

Prostasiklin (P_gI₂) ve tromboksan A₂: Prostasiklinin fizyolojik etkilerinin başında vazodilatasyon, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve düz kas hücre proliferasyonunun inhibisyonu gelmektedir. Ciddi PAH olgularında pulmoner arter yatağında P_gI₂ sentaz enzim aktivitesinin azaldığı belirtilmiştir (35). Diğer bir araşidonik asit kökenli madde olan tromboksan A₂ ise P_gI₂'nin aksine vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunun artmasını sağlar. Hem primer, hem sekonder PAH olgularında tromboksan A₂ miktarının arttığı gösterilmiştir (53).

2.4.3.6.PAH'ta büyüme faktörleri:

Platelet-derived büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi bazı büyüme faktörlerinin pulmoner arter damar hücrelerinde anormal migrasyonu ve proliferasyonu gösterilmiştir (41). Pulmoner endotelial hücrelerin devamlılığının sağlanmasında rol aldığı tahmin edilen VEGF'nin PAH'lı olgularda pleksiform lezyonlarda salınımının arttığı ve bunun da anjiogeneziste rol oynayabileceği belirtilmiştir (54). İrreversible PH hastalarındaki VEGF salınımı reversible olanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir (48). PDGF'nin ateroskleroz, akciğer fibrozisi ve PH gibi fibroproliferatif hastalıklarda anahtar mediatör olduğu; ciddi PAH hastalarında PDGF ve PDGF reseptör düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (41). EGF, PAH hastalarında gerek extraselüler matriks komponenti tenascin C (TN-C) aracılığıyla, gerekse direkt etki ile proliferasyonda rol alır (55). Vazoaktif intestinal peptid (VIP) ise güçlü sistemik ve pulmoner vazodilatör özelliği olan endojen bir polipeptittir. PAH olgularında akciğer dokusundaki VIP düzeyleri azalmıştır (56).

2.4.3.7.Potasyum kanalları;

Hipoksik uyarı sonucu pulmoner arter düz kas hücrelerinde voltaj bağımlı potasyum kanalları (Kv) inhibisyonu ile membran depolarize olur ve voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanalları açılır. Hücre içi Ca⁺⁺ miktarı artarak kasılma ile sonuçlanan süreç başlar. PAH'ta pulmoner arter düz kas hücrelerinde Kv 1.5'in downregüle olduğu (57); Kv1.5'un yanında KV2.1'in de azalmış olduğu gösterilmiştir (58). İştah kesici ilaçlardan aminoreks ve deksfenfluraminin de Kv1.5 ve Kv2.1 inhibisyonu yaptığı bildirilmiştir (47).

2.4.3.8.Viral ve diğer infeksiyöz etyolojiler

PAH etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen çeşitli infeksiyöz etkenler olmakla birlikte bu konuda daha kesin kanıtlara ihtiyaç vardır. En çok suçlanan etkenlerin başında HIV, hepatit C virüsü, human gamma herpes virus 8 (HHV8), schistosoma mansoni gelmektedir (41)

HIV: PAH'ta viral etyoloji hipotezini en iyi destekleyen bulgulardan biri, HIV infekte hastalardaki PAH prevelansının yaklaşık 2300 kat daha yüksek olmasıdır (77). Bu hastalarda Nef, Tat ve gp120 gibi bazı viral proteinlerin düzenleyici T hücre yetersizliği yoluyla kemokin/sitokin üretimini etkiledikleri ve bunun da pulmoner vasküler disfonksiyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir (41).

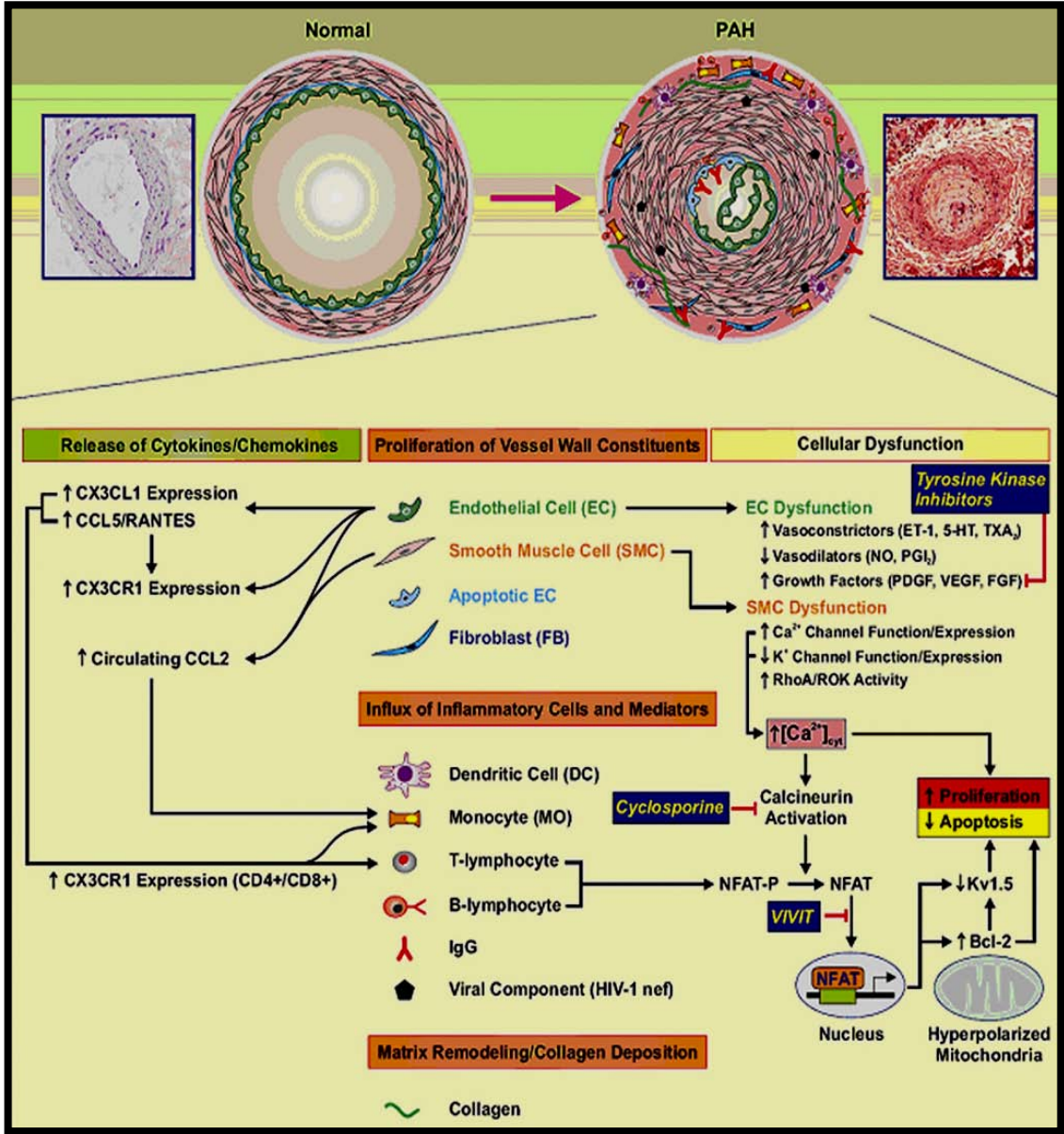
HHV8: Geniş bir PAH serisinde pleksiform lezyonlarda yüksek oranda HHV8 varlığı gösterilmiştir (41). Ancak latent virüs infeksiyonu ve PAH ilişkisinin kanıtlanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

HCV: HCV virüsüne bağlı kronik karaciğer hastalığı gelişen hastaların %1-5'inde karaciğer hastalığının ekstrahepatik komplikasyonu olarak PH geliştiği bildirilmiştir. Patogenezde artan pulmoner sitokin üretimi, direkt viral replikasyon ve akciğerde viral ürünlerin varlığı üzerinde durulmaktadır (41).

Schistosoma infeksiyonu: Parazit yumurtalarının akciğer dokusunda hasara yol açarak inflamasyon ve immün mekanizmaları indüklediği belirtilmiştir (60)

2.4.3.9.Ekstrasellüler matriks döngüsü ve enzimatik etkileşimler

Hayvan çalışmalarında PH sürecinin erken dönemlerinden itibaren pulmoner damar yatağındaki elastaz aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir. Serin elastazları, matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesini artırır ve dokularda MMP inhibitörlerini baskılar. Hem elastazlar hem de MMP'lar, elastin ve kollajenin yıkımına yol açarlar ve kollajenin yıkımı sonucunda tenascin C isimli glikoprotein büyüme faktörleri ile iş birliği yaparak düz kas hücre proliferasyonunu indükler (35,61,62).



Şekil 2.2: İnflamasyon aracılı yeniden şekillenmenin mekanizması (41 numaralı kaynaktan alınmıştır). *bcl2* = B-hücreli lenfoma 2; *CCL2* = kemokin ligand 2; *CCL5* = kemokin ligand 5 veya *RANTES* (Regulated upon Activation, Normal T cell expressed and secreted); *CX3CL1* = kemokin (C-X3-C motif) ligand 1 (fraktalkine); *CX3CR1* = kemokin (C-X3-C motif) reseptör 1; *DC* = dentritik hücre; *ET1* = endotelin 1; *FB* = fibroblast; *FGF* = fibroblast büyüme faktörü; *5-HT* = serotonin; *HIV-1* = insan bağışıklık yetmezliği sendromu virüsü 1; *IgG* = immunglobulin G; *MO* = monosit; *NO* = nitrik oksit; *PAH* = pulmoner arteriyel hipertansiyon; *PDGF* = trombosit kaynaklı büyüme faktörü; *PGI2* = prostosiklin; *ROK* = Rho kinaz; *VEGF* = vasküler endotelial büyüme faktörü.

2.5.PULMONER HİPERTANSİYONUN MEDİKAL TEDAVİSİ

PH tedavisi ile ilgili çalışmaların önemli bir bölümü erişkin yaş grubuna ait olup, çocuklardaki tedavi algoritmaları genel olarak bu çalışmalara dayanmaktadır. Doz şemasındaki farklılık dışında çoğu ilacın erişkinlere benzer klinik etki gösterdiği düşünülmektedir. Erişkinler için önerilmiş PAH tedavi algoritmalarının çocuk hastalarda da kullanılmasının öneri düzeyi şu an için IIa, kanıt düzeyi C'dir (50). PAH'ta kanıta dayalı tedavi algoritması şekil 2.3'te görülmektedir (1)

2.5.1.Genel önlemler

PH hastalarına yönelik genel önlemleri şu şekilde özetlemek mümkündür (1):

1- Semptomlarda artışa yol açabilecek programsız, zorlu fiziksel aktivitelerden kaçınılmalıdır.

2-Hastaların destek oksijen tedavisi olmadan 1500-2000 metreden daha yüksek yerlere seyahat veya uçuşları risklidir.

3-PH hastalarında cerrahi işlemler risklidir. Epidural anestezinin genel anesteziden daha iyi tolere edilmesi beklenir.

4-Gebeliğin mortalitesi %30-50 olduğundan bu hastalarda gebelik kontrendikedir.

5-İnfluenza aşısı ve pnömokok aşısı yapılması önerilir.

6-Yaşamı olumsuz etkilemesi nedeniyle hastalara psikososyal destek verilmelidir.

2.5.2.Destek Tedavileri

Oksijen tedavisi: Hipoksinin pulmoner arter üzerindeki vazokonstriktör etkisi nedeniyle PH hastalarının hipoksiden korunması önemlidir (63). Diğer PH gruplarına da önerilmekle beraber oksijen tedavisinin etkinliğinin gösterildiği grup KOAH'a bağlı PAH gelişen hastalardır (1). Bu hastalarda arteriyel kandaki oksijen basıncı

sürekli olarak 60 mmHg altında olduğunda, hastalara günde en az 15 saat boyunca > 60 mmHg'lık bir arteriyel kan oksijen basıncı elde edecek şekilde oksijen uygulanması önerilmektedir (64).

Diüretikler: Diüretikler PH nedeniyle gelişen sıvı retansiyonu, hepatik konjesyon ve periferik ödemin tedavisinde kullanılır. Furasemid bu grupta en çok tercih edilen ajandır (65).

Digoksin: PH'de digoksinin diüretik tedavisine cevap vermeyen venöz konjesyonda, sağ ve sol kalp yetmezliği bulgularının varlığında ve supraventriküler aritmilerde kullanılması semptomatik yarar sağlamaktadır (66,67).

Antikoagülan tedavi: PH gelişen hastalarda azalmış pulmoner akım, dilate sağ kalp boşlukları, venöz staz ve sedanter yaşam nedeniyle intrapulmoner tromboz ve tromboembolizm riski artmıştır. Ancak antikoagülanlanlara bağlı olası riskler de düşünüldüğünde, genel öneri, bu grup hastalarda antikoagülasyonun potansiyel yararlarının olası risklerle birlikte değerlendirilmesidir. En sık kullanılan ajan warfarindir. Çocuklarda antikoagülan tedavinin yararı ile ilgili kontrollü çalışmalar yoktur ancak tromboembolizm riskinin yüksek olduğu durumlarda kullanılması fayda sağlayabilir (65,67).

2.5.3.Özgül Tedaviler

2.5.3.1.Kalsiyum kanal blokerleri

Düz kas hücresi hipertrofisi, hiperplazisi ve vazokonstriksiyonunun İPAH patogenezinde rolü olması nedeniyle kalsiyum kanal blokeri (KKB) tedavisi, PAB ve PVR'yi azaltarak RV hemodinamisini iyileştirir. Ancak vazoreaktivite değerlendirmesi yapılmayan ya da bu değerlendirmede negatif sonuç alınan hastalarda kardiyak işlevler üzerine olumsuz etkileri nedeniyle (örneğin hipotansiyon, senkop ve RV yetmezliği) KKB tedavisi başlatılmamalıdır (68,69). Bu grupta kullanılan ilaçlar nifedipin ve diltiazemdir; verapamil ise kardiyak işlevleri azaltıcı etkisi nedeniyle tedavide önerilmemektedir (1,70).

2.5.3.2.Prostanoidler

Prrostanoidler PAH tedavisinde sık kullanılan 3 ilaçtan biri olup, konvansiyonel tedavi veya plaseboya göre mortaliteyi % 51 oranında azalttığı bildirilmiştir (4) . Bu gruptan PH tedavisi için ülkemizde ruhsatı bulunan tek prostasiklin türevi iloprosttur.

İloprost: İloprost, infüzyon veya inhalasyon yolu ile verilen prostasiklin türevidir. İnhalasyon yolu ile uygulandığında semptomları, egzersiz kapasitesini, işlevsel sınıfı, hemodinamik özellikleri ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir. Yarılanma süresi kısa olup, günde 6-9 nebül uygulanır. İPAH, kollajen doku hastalığı ilişkili PAH ve KTEPH olgularında ruhsatlandırılmıştır (1,71). İn hale iloprost genellikle iyi tolere edilebilmekle beraber kızarma, çene ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı, ishal, bulantı, iştahsızlık, döküntü ve trombositopeni görülebilir. İnfüzyonun aniden kesilmesi PVR'de hızlı yükselmeye sonuçlanabileceğinden dikkatli olunmalıdır (20,72). NYHA fonksiyonel sınıf III-IV olan hastalarda iloprost intravenöz olarak kullanılabilir. Çocuklarda başlangıç dozu 2 ng/kg/dk'dır, optimal doz hastadan hastaya değişkenlik gösterir ve hastanın yanıtına göre titre edilir. Ancak çocuklarda ng/kg/dk olarak erişkinlerden daha yüksek dozlar gerekli olur (20).

Epoprostenol: Sentetik prostasiklin türevidir. Yarılanma süresinin kısa olması (3-5 dk) nedeniyle infüzyon şeklinde verilir (65). İPAH veya bağ doku hastalığı ilişkili PAH olgularında semptomları, egzersiz kapasitesini ve hemodinamik özellikleri iyileştirdiği gösterilmiştir (73,74). NYHA fomksiyonel sınıf IV olan hastalarda intravenöz epoprostenol ilk tercih edilmesi gereken ilaç olarak önerilmekle birlikte ülkemizde bu ajan olmadığından hala evre IV 'de kullanılabilecek mevcut tek ajan intravenöz iloprosttur.

Treprostinil ve Beraprost: Treprostinil epoprostenol analogu olup, yarılanma süresi daha uzundur (50-80 dk). Egzersiz kapasitesi, semptomlar, yaşam kalitesi ve pulmoner hemodinamik parametreler üzerine olumlu etkileri vardır. Beraprost ise oral kullanılan ilk prostanoid analogudur. Egzersiz kapasitesini artırdığı, ancak bu düzelmenin 3-6 ay sürdüğü bildirilmiştir (65).

2.5.3.3.Fosfodiesteraz inhibitörleri

Sildenafil ve Tadalafil: Fosfodiesteraz 5'in (PDE-5) seçici inhibitörü olan sildenafil etkisini hücre içindeki siklik GMP düzeyini artırarak gösterir. Siklik GMP düzeyinin artması damar düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olur, ayrıca antiproliferatif etkileri de vardır (68). Sonuçta PAH olgularında egzersiz kapasitesi artar ve hemodinamik verilerde iyileşme izlenir (75). Sildenafil, PH tedavisi için ülkemizde ruhsatı bulunan tek fosfodiesteraz inhibitörüdür. Çocuklarda 0.5-1 mg/kg/doz olarak günde 3-4 kez verilir. % 3 oranında görülen yan etkileri sıklıkla vazodilatasyon ile ilişkili olup en sık görülen yan etkiler bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, dispepsi, yüzde kızarıklık, dispne, ishal, miyalji, ateş, epistaksis ve hafıza kaybıdır. Hipotansiyon ve şiddetli LV çıkış yolu darlığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (67,68,76,77). Tadalafil de başka bir PDE-5 inhibitörü olup PAH olgularında egzersiz kapasitesini artırdığı, semptom ve hemodinamik verileri düzelttiği ortaya konulmuştur (79).

2.5.3.4.Endotelin reseptör antagonistleri (ERA)

Bosentan: Oral yolla uygulanan ve hem ET-A hem de ET-B reseptör blokajı yapan bosentanın idiyopatik PAH, kollajen doku hastalığı ilişkili PAH ve Eisenmenger sendromunda kullanıldığı çalışmalarda egzersiz kapasitesini, fonksiyonel sınıfı, EKO bulgularını düzelttiği, klinik kötüleşmeye giden süreci yavaşlattığı gösterilmiştir (1). Çocuklardaki dozu 2 mg/kg/doz (günde 2 sefer) olarak önerilmektedir. 12 yaşın altındaki hastalarda %2.7; 12 yaşın üstünde ise %7.8 oranında transaminazlarda yükselmeye yol açtığından aylık karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) takibi gerekmektedir (78). Bosentan, PH tedavisi için ülkemizde ruhsatı bulunan tek endotelin reseptör antagonistidir. En sık yan etki baş ağrısı olarak bildirilmiştir

Sitaxentan ve Ambrisentan: Sitaxentan, oral yolla kullanılan selektif ET-A reseptör antagonistidir ve hastaların egzersiz kapasitesinde ve hemodinamik özelliklerinde düzelme yaptığı gösterilmiştir (80,81). KCFT yüksekliği bosentandan daha azdır (%3-5). Ambrisentan ise ET-A reseptör antagonistidir ve PH'lı hastaların semptomlarında, egzersiz kapasitesinde ve hemodinamik özelliklerinde düzelmeye

neden olduğu gösterilmiştir. Daha az oranda KCFT yüksekliğine neden olup; bosentan veya sitaxentan alan ve KCFT yüksekliği nedeniyle tedavinin kesilmek zorunda kaldığı hastalarda ambrisentan tedavisinin iyi tolere edildiği bildirilmektedir (1). Ancak sitaksantan şu anda kullanımı durdurulan bir ilaçtır.

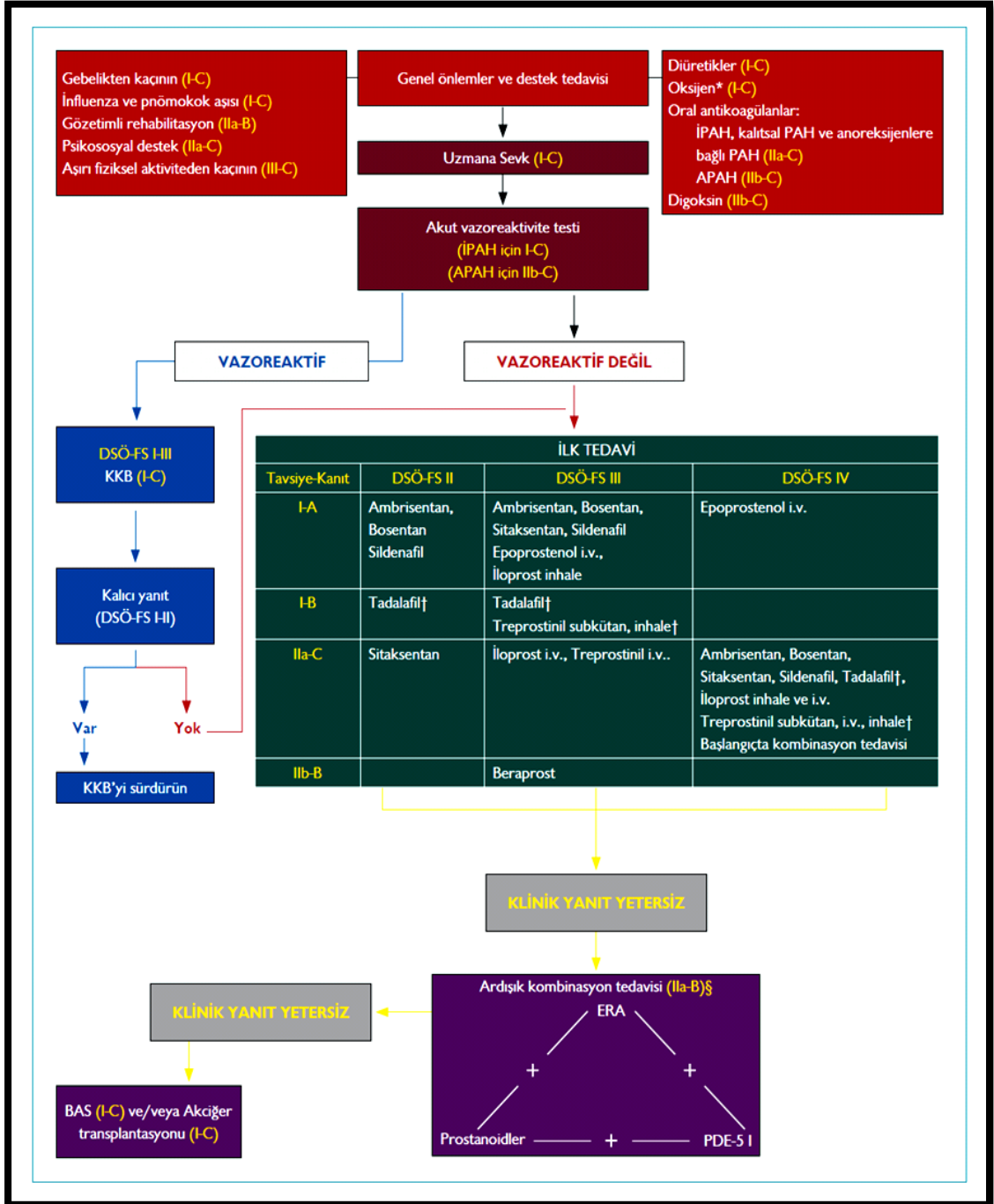
2.5.3.5.Kombinasyon tedavisi

Yukarıda sayılan ilaçların PH'de etkinliğini kanıtlayan çalışmalar olmakla beraber, hastaların önemli bir oranında optimal tedaviye rağmen, kombine tedaviye geçmeyi gerektirecek klinik kötüleşme izlenmektedir. Farklı etki mekanizmaları olan ERA, sildenafil ve iloprostun herhangi ikisinin veya üçünün kombinasyonu en sık kullanılan kombinasyon rejimidir (82).

Bosentan ve sildenafil, kombinasyon tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardandır. Endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ile sildenafilin birlikte kullanımında 6DYM'nde artış, NYHA fonksiyonel sınıfta iyileşme, oksijen saturasyonunda yükselme, PVR ve ortalama PAB'ta düşme olduğu gösterilmiştir (83-86). Bosentan ve sildenafilin her ikisi de P450 CYP3A4 enzimini etkilediğinden kombinasyon tedavisinin bosentan düzeyini %50 artırdığı, sildenafil düzeyini ise %40 azalttığı saptanmıştır. Ancak bu etkileşimin klinik önemi henüz tam olarak bilinmemektedir (1,86). Bosentan ve iloprost kombinasyonu da sık kullanılmaktadır. Bosentana ek olarak inhale iloprost tedavisi uygulanmasının güvenlik ve etkinliği ele alınmış ve inhalasyon sonrası altı dakika yürüme mesafesinde artış olduğu belirtilmiştir (87). Diğer bir kombinasyon tercihi iloprost ve sildenafil kombinasyonudur. İdiyopatik PAH'li olgularda inhale iloprost ve sildenafilin birlikte kullanımının PAB'nı daha da düşürdüğü ve kalp debisini arttırdığı bildirilmiştir (88).

2.5.4.Tedaviye cevabın değerlendirilmesi

PAH tedavisi alan hastaların olası tedavi değişimleri veya kombinasyon tedavisi gereksiniminin belirlenmesi amacıyla tedaviye verdikleri klinik yanıtın iyi tanımlanması gerekmektedir. Bu hastaların tedaviye verdikleri klinik yanıt 3 şekilde tanımlanabilir: Stabil ve istenilen düzeyde; stabil, ancak istenilen düzeyde değil; stabil değil ve kötüleşiyor. Özellikle stabil olmayıp kötüleşen grup özgül tedavilere başlamayı ve kombinasyon tedavilerinin uygulanmasını gerektirmektedir (1).



Şekil 2.3: Pulmoner arteriyel hipertansiyonda (yanlızca grup 1 hastalarda) kanıta dayalı tedavi algoritması (1 numaralı kaynaktan alınmıştır). *Arteriyel kan O_2 basıncını ≥ 60 mmHg düzeyinde tutmak için. † Avrupa Birliği'nde ilaç ruhsatlandırma kurumu incelemesi altında. § DSÖ-FS III için IIa-C. APAH= Diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon; BAS= Balonlu atriyal septostomi; KKB= Kalsiyum kanal blokleri; ERA=Endotelin reseptör antagonisti; İPAH=idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; PDE5I=Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü; DSÖ-FS= Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf.

2.6.PULMONER HİPERTANSİYONDA DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ

2.6.1.Atriyal septostomi

PH ileri evresindeki en önemli sorun gelişen RV fonksiyon bozukluğu nedeniyle kardiyak outputun sağlanamamasıdır. Atriyal septostomi (AS) palyatif amaçlı olup RV üzerindeki yükü azaltarak kardiyak output üzerinde olumlu etkiye bulunur. İşlemin en önemli iki endikasyonu medikal tedaviye rağmen RV fonksiyon bozukluğu sonucunda gelişen konjestif kalp yetmezliği ve efor ilişkili senkoptur (89).

Optimal defekt genişliği hakkında geçerli kılavuzlar olmamakla birlikte 8.5 ± 2 mm defekt ile kardiyak outputta %20-25 artış sağlanabileceği belirtilmektedir. İşlem sonucunda RV ve RA üzerindeki basınç yükü azalır; oksijen saturasyonunda düşme, NYHA fonksiyonel sınıfta düşme; sol atriyal basınç ve kardiyak outputta yükselme olur. Ancak oluşturulan defektin spontan kapanması nedeniyle tekrarlamak gerekebilir. İşleme bağlı ilk 24 saatteki mortalite %7.1 ve ilk 1 ayda %14.8 olup, mortaliteyi en aza indirmek için şu durumlarda işlemde vazgeçilmelidir: Kardiyorespiratuar destek altındaki ciddi RV yetmezliği, ortalama RA basıncı >20 mmHg, PVR >55 U/m², dinlenme halinde SaO₂ <90 ve LV end-diastolik basıncı >18 mmHg olması (89).

2.6.2.Pulmoner hipertansiyonda akciğer transplantasyonu

Optimal medikal tedaviye rağmen PH'un nihai tedavisi akciğer veya akciğer-kalp transplantasyonudur. Günümüzdeki yaklaşım genel olarak kalp fonksiyonlarının geri dönüşebileceği olgularda çift taraflı akciğer, diğer olgularda da kalp-akciğer transplantasyonu şeklindedir (89). PH tanılı bir hastada yapılabilecek tüm tıbbi tedaviye rağmen şu kriterlerin olması durumunda transplantasyonu düşünmek gerekir: 1-NYHA III/IV olması; 2- Kardiyak indeks <2 L/dak./m² olması; 3- RA basıncı >15 mmHg olması; 4- Ortalama PAB >55 mmHg olması (90).

Transplantasyonun mortalitesinin yüksek olması nedeniyle hastaların özenle seçilmesi gerekmektedir. Her hasta için ayrı değerlendirme gerekmele beraber şu durumlar akciğer transplantasyonu için kontrendikasyonları oluştururlar: Son 2 yılda tanı konulan malign tümör varlığı; tedavi edilemeyen major organ disfonksiyonu;

tedavi edilemeyen ekstrapulmoner enfeksiyonlar; belirgin göğüs duvarı veya spinal deformite; en az 6 aydır sigara, alkol veya narkotik bağımlılığı olması; medikal tedaviye uyumu etkileyebilecek tedavi edilemeyen psikiyatrik bozukluk olması. Şu durumlar ise relatif kontrendikasyonları oluştururlar: 65 yaşın üzerinde olmak; body mass indeksin >30 olması; ciddi osteoporoz; kritik veya stabil olmayan klinik durum (örneğin şok); yüksek derecede dirençli ve virulan bakteri, mantar veya mikobakteri ile kolonizasyon; mekanik ventilatör desteğinde olan hastalar (ancak diğer organlarda hasar gelişmeyen seçilmiş hastalara transplantasyon uygulanabilir) (89).

Akciğer transplantasyonunun zamanlaması ile ilgili çeşitli tartışmalar olmakla beraber genel kabul edilen görüş tahmin edilen 2-3 yıllık sağkalımın %50'nin altında olması ve/veya NYHA sınıf III veya IV olmasıdır. Bazı merkezler ise zamanlama için daha fazla hemodinamik kriter kullanmaktadır: Ortalama RA basıncının > 15 mmHg olması, PVR'nin 4-15 Wood unitesi olması, miks venöz SaO₂'nin <%63 olması ve kardiyak outputun <2 L/dk olması (118,119). PVOH ve PKH'de medikal tedavi olmadığından akciğer transplantasyonu acildir. PH için yapılan akciğer transplantasyonunda mortalitenin en önemli nedeni erken postoperatif sebeplerdir. İlk üç ayı geçiren olgularda yaşamın diğer nedenlere bağlı akciğer transplantasyonlarındaki kadar (%89) iyi olduğu belirtilmiştir (93). En kötü perioperatif mortalite (%5-19) PAH grubunda görülmektedir (94). Eisenmenger sendromlu hastaların İPAH'a göre transplantasyon bekleme süresi içindeki yaşam şansı daha fazladır (89).

2.6.3.Pulmoner tromboendarterektomi:

KTEPH çocuklarda erişkinlere nazaran çok daha nadir görülebilmekle beraber önemli morbidite ve mortaliteye sahiptir. Bu hastaların pulmoner endarterektomi (PEA) ile iyileşme potansiyeli taşıması ayırıcı tanının önemini artırmaktadır. Bu nedenle KTEPH'lu hastalar pulmoner endarterektomi konusunda deneyimli bir cerrah tarafından değerlendirilmedikçe inoperabl kabul edilmemelidirler. PEA işleminde ana lob büyük segment arterlerindeki organize trombotik yapılar çıkarılmaktadır. İşlem sonrasında pulmoner hemodinamik özellikler düzelir, egzersiz kapasitesi artar, RV işlevleri toparlar (1,89).

2.7.PULMONER HİPERTANSİYONDA YENİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Son dönemlerde hastalığın genetik temelleri ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, beraberinde yeni tedavi arayışlarını getirmiştir. Günümüzde etkinliği üzerinde çalışmaların devam ettiği ve yakın zamanda tedavi seçeneği olması beklenen maddeler şunlardır:

2.7.1.Rho-kinase inhibitörleri

Rho-kinaz, miyosin fosfataz inhibisyonu yoluyla damar düz kas hücresinde vazokonstriksiyona yol açar (95). Çalışmalar, Rho-kinaz aktivitesinin kontrol grubuna göre PH hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğunu ve Rho-kinaz aktivitesi ile PH süresi ve şiddeti arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (96). Seçici Rho-kinaz inhibitörü olan “fasudil” adlı ilaç ile yapılan ilk çalışmalar bu ilacın, diğer tedavilere dirençli ciddi PAH’ta akut pulmoner vazodilatasyona ve PAB’ta düşmeye neden olduğunu göstermiştir (97,98).

2.7.2.Fosfodiesteraz-1 inhibitörleri

Bir siklik nükleotit fosfodiesteraz (SNF) izoformu olan SNF1C’nin artması sonucu hem idiyopatik PAH hem de sekonder PAH’ta cAMP seviyelerinin azaldığı ve pulmoner vasküler düz kas hücre proliferasyonunun arttığı; SNF inhibitörlerinin ise bunu engellediği bildirilmiştir. SNF1 inhibitörü ile tedavi sonucunda cAMP birikiminin arttığı ve PAH hastalarında pulmoner vasküler düz kas hücresindeki hücresel proliferasyonun kontrol grubundan belirgin olarak daha çok azaldığı gösterilmiştir (99).

2.7.3.Vasoaktif intestinal peptit

ETA ve ETB antagonistleri gibi VIP’in de ET1 yoluyla pulmoner vazokonstriksiyonu engellediği gösterilmiştir. ETA ve ETB antagonistlerinden farklı olarak hava yolu direncini artırmaması ve bundan dolayı da ET1’in vasküler ve bronşiyal etkilerine karşı koruyucu olması önemli bir avantaj olarak belirtilmiştir (100).

2.7.4.Serotonin

Çalışmalar, PH hastalarında plazma serotonin düzeylerinin arttığını ve serotonin taşıyıcı genin bu hastalarda aşırı salınımının pulmoner arter basıncını artırdığını gösterilmiştir (101). Hayvan çalışmaları, hipoksi veya monocrotaline- aracılı PAH'ın bir selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRI) olan fluoksetin ile tedavi edilebileceğini göstermiştir (102,103).

2.7.5.l-Arginine

Endojen nitrojen oksit sentaz için substrat görevi gören plazma l-arginin ile ilgili çalışmalar, sol-sağ şanlı hastalarda l-arginin seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir (104,105). Plazma l-arginin düşüklüğü ile postoperatif PAH arasında korelasyon olmadığını gösteren bir çalışmaya rağmen (106), perioperatif l-arginin tedavisinin olası etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.7.6.Soluble Guanilat Siklaz stimulatörü ve aktivatörü: RIOCIQUAT

Soluble guanilat siklaz (sGC), sekonder olarak cGMP sentezlenmesinde rol oynar ve sonuçta cGMP seviyelerindeki artış akut vazodilatasyonda artışla sonuçlanır (107). Hayvan çalışmalarında sGC stimulatörü olan "Bay 41-2272" ve sGC aktivatörü olan "Bay 58-2667"nin PH ve pulmoner vasküler remodelingten koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (108). Bay41-2272 NO-bağımlı, Bay58-2667 ise NO-bağımsız etki gösterir. Yakın zamandaki bir Faz II çalışmasında riociguatın çeşitli nedenlere bağlı orta ve ağır PAH'ta güvenli, tolere edilebilir ve etkili olduğu gösterilmiştir (109).

2.7.7.Apoptosis ve gen tedavisi

Birc5 olarak da bilinen survinin apoptozisi inhibe eden gen ailesinden olup, bunun moleküler antagonistlerinin kullanımının hücre ölümünü artırarak vasküler yeniden şekillenmeye karşı koruyacağı düşünülmektedir (110). Benzer şekilde, yakın zamandaki bir çalışma 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktaz inhibitörü olan provastatin ve Cox-2 inhibitörü olan celecoxibin, ratlarda monocrotalinin yol açtığı PAH gelişimini engellediğini göstermiştir (111,112).

2.8.PULMONER HİPERTANSİYONDA EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR

PH için ana tanı kriteri hemodinamik olarak ölçülen ortalama PAB'ın yüksekliği olmakla birlikte, pulmoner basınçların artması PH'nin sadece bir cephesidir. Özellikle RV sistolik yüklenmesi ve hipertrofisini de içeren bir dizi aşama için en iyi ve non invazif tanı yöntemlerinin başında EKO gelmektedir. EKO ile hem pulmoner arter basınçları tahmin edilebilmekte, hem de PH'ın diğer sekonder bulguları ve etyolojide yer alan bazı nedenlerin tanısı konulabilmektedir. Tanı ve takipte EKO'nun hemen tüm modları (2B, M-mod, renkli Doppler, doku Doppler) kullanılmakta ve bunların birlikte değerlendirilmesiyle duyarlılık artmaktadır. Transtorasik EKO'nun yetersiz kaldığı bazı durumlarda transözefageal ekokardiyografi gerekli olabilmektedir.

2.8.1.İki boyutlu ve M-mod EKO

2B EKO, PH tanı ve takibinde oldukça sık kullanılmaktadır. Bu yöntem ile etyolojide yer alabilen konjenital veya edinsel kalp hastalıkları tanınabilir; PA, RV ve RA dilatasyonu ve RV hipertrofisi, LV fonksiyon bozukluğu başta olmak üzere PH'ya sekonder bulgular izlenebilir. 2B EKO incelemesi özellikle hastalığın takibinde önemli yer tutmaktadır. (50). PH'da özellikle ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) ölçümü amacıyla M-mod EKO'dan yararlanılmaktadır. PAH hastalarında TAPSE'nin kateter ile karşılaştırıldığında RV sistolik fonksiyonu ile uyumlu olduğu ve prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (113).

2.8.2. Renkli Doppler EKO

Triküspid yetmezlik (TY) velositesi kullanılarak yapılan basınç ölçümü çoğu zaman doğru sonuçları vermekle birlikte bu değerlerin SKK ile desteklenmesi gerekmektedir. TY jetinin ≤ 2.8 m/sn olmasının PH dışlamasındaki ve >3.4 m/sn olmasının PH'ı göstermedeki güvenilirliği yüksektir. PAB önemli bir parametre

olmasına karşın, ciddi TY durumunda, olması gerekenden daha düşük bir değer ölçülebilmekte; bazen de PH varlığına rağmen belirgin TY velositesi izlenememektedir (1).

Pulmoner arter sistolik basıncı tahmininde Doppler EKO: Doppler EKO'nun PH'daki en önemli kullanım alanı özellikle kapak yetmezlikleri ve basınç ölçümleridir. Pulmoner arter (PA) basıncının EKO ile ölçülmesinde triküspid yetmezliği jet akımının pik velositesinden yararlanılır. Daha sonra Bernoulli denklemi yardımıyla PAP hesaplanır ($4 \times$ triküspid yetmezlik velositesinin karesi + RA basıncı) (114).

PA ortalama basıncının tahmininde Doppler EKO: Ortalama PAB; PA sistolik basıncının 1/3'ü ve PA diyastolik basıncının 2/3'ünün toplamı olarak ifade edilebilirse de bunun için çeşitli formüller geliştirilmiştir. Chemla ve arkadaşlarının önerdiği formül (ortalama PAB=0.61 x sPAB + 2 mmHg) kullanışlıdır (115). Pulmoner yetmezlik (PY) akımından da ortalama PAB tahmin edilebilmektedir. Bunun için PY zirve hızından erken diyastolik gradyenti bulunarak ortalama PAB hesaplanır: Ortalama PAB= $4 \times$ (PY erken diyastolik velositesi)²+ RA basıncı (116).

PA diyastolik basıncının tahmininde Doppler EKO: Geç diyastolik PY akımı kullanılır: Diyastolik PAB= $4 \times$ (PY geç diyastolik velosite)² + RA basıncı (116).

Doppler EKO yukarıda sayılanların dışında pulmoner akselerasyon zamanından ortalama PAB tahmini, TY ve RV çıkış yolu akımlarından pulmoner vasküler direnç ve kapasitans hesaplanması amacıyla da kullanılabilir. Ancak unutulmamalıdır ki tüm bu ölçümler tanı ve takipte kullanılan yardımcı unsurlar olup; hemodinamik ölçümler daha güvenilirdir (116).

2.8.3. Doku Doppler EKO

Doku Doppler görüntüleme (Tissue Doppler Imaging: TDI) ilk kez 1989 yılında Isaz ve arkadaşları (117) tarafından tanımlanmış; McDicken ve arkadaşları (118) tarafından geliştirilip miyokardiyal duvar dinamiğini yansıtan renkli Dopplerin prototipi oluşturulmuştur. TDI, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları tarafından

düzenlenen kardiyak dokunun hareketinin Doppler EKO ile görüntülediği bir ultrasonografik tetkiktir. Doppler ultrason cihazları, miyokard dokusunun düşük hızlarını kayıt edecek ve kan akımının oluşturduğu yüksek hızları rededecek şekilde değişikliğe uğratılmışlardır. TDI'da yüksek kare hızına ihtiyaç duyulmaktadır (yüksek frame rate). TDI'yı aktifleştirmek için özel bir fonksiyon seçeneğinin seçilmesi ve daha sonra bazı parametrelerin ayarlanması gerekmektedir; ancak bazı ultrason üniteleri tüm bu ayarları, TDI modu seçildiğinde otomatik olarak yapmaktadır (119).

TDI ile kötü 2 boyutlu görüntüye rağmen iyi doku Doppler sinyalleri alınabilir; pulse-wave (PW) TDI'nin yüksek zamansal rezolusyonu nedeniyle hem sistolik hem de diyastolik hemodinamik olaylar kantitatif olarak analiz edilebilir; ön yük değişikliklerinden etkilenmez. Ancak işlemin bazı sınırlılıkları da vardır: En önemli dezavantajı açılı bağımlı olmasıdır; belirgin intraventriküler iletim bozukluğu ve belirgin duvar hareket bozukluğu varlığında bulgular olumsuz etkilenebilmektedir. Bu durumda 4 bazal segmentin ortalamasının alınarak değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olmaktadır (120-123).

TDI ile yapılan değerlendirmede sistol 2 fazda incelenir: izovolumetrik kasılma (IVC) ve sistolik kasılma fazı. Diyastol ise 4 fazda incelenir: İzovolumetrik gevşeme (IVRT) fazında, ventriküllere kan akışı olmadan, yani volüm değişikliği olmadan basınç hızla düşmektedir. Bölgesel IVRT sistolik hareketin sonunda başlar, erken diyastolik akım öncesinde sonlanır. Erken doluş fazında miyokardiyal gevşeme sonucunda ventrikül basıncının düşmesi, AV kapakların açılması ile ventrikülün erken hızlı doluş fazı meydana gelir. Erken diyastolik akım (Ea dalgası) EKG'de T dalgasından sonra kaydedilir ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ilerledikçe progresif azalması beklenir. PW TDI'de ilk dominant negatif olan dalgadır. Diyastazis fazı; miyokard gevşeme hareketinin devam ettiği, düşük bir akım hızında ventriküle doluşun sürdüğü dönemdir. Diyastazis safhasından sonra ventrikül doluşunun son dönemi olan atriyal kontraksiyona ait doluş başlar. Bu dönem PW TDI'de ikinci negatif dalga, Aa dalgası olarak görülür ve geç diyastolik yavaş doluş fazı adını alır. Aa dalgası EKG'de P dalgasından sonra gelir. Elastik rekoilin azalması veya

miyokardiyal sertliğin artması sonucu Aa dalga hızında artış gözlenmektedir (124,125). Doku Doppler görüntüleme örneği şekil 2.4.'te görülmektedir.

2.8.3.1.Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evreleri (D-1)

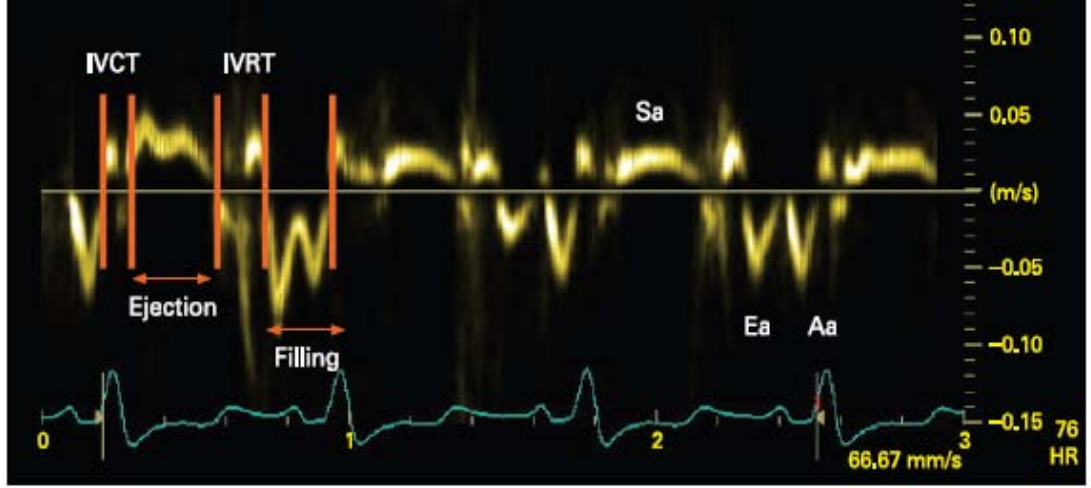
PW TDI ile diyastolik fonksiyon bozukluğunun hafif (gecikmiş relaksasyon), orta (psödonormalizasyon) ve ciddi (restriktif) diyastolik fonksiyon bozukluğu olmak üzere 3 evresi mevcuttur (120). Bu evrelerin mitral akım ve doku Doppler görüntüleme bulguları şekil 2.5.'te gösterilmiştir.

Normal diyastolik fonksiyon: Ventrikülün gevşeme hızı, kompliyansı ve dolum basıncı normaldir. Atriyoventriküler kapak akım E dalgası büyüktür ($E/A > 1$). Deselerasyon zamanı (DZ) < 220 ms'dir. E dalgası > 8 cm/s'dir ve E/A tüm miyokardiyal segmentlerde > 1 'dir. E/Ea oranı < 8 'dir (120,121). (Ea dalgası, doku Doppler görüntüleme ile ölçülür ve erken doluş fazında miyokardiyal gevşeme sonucunda ventrikül basıncının düşmesi, AV kapakların açılması ile gerçekleşen ventrikülün erken hızlı doluş fazını yansıtır; EKG'de T dalgasından sonra kaydedilir)

Gecikmiş relaksasyon: Ventrikülün gevşeme hızı azalmıştır ancak kompliyansı ve dolum basıncı normaldir. Gevşeme hızının azalması IVRT'nin uzamasına (> 100 ms) neden olur. E dalgası küçülür ve DZ uzar (> 220 ms). A dalgası büyür. Ea dalgası < 8 cm/s ve E/A oranı < 1 'dir (120,121).

Psödonormalizasyon: Relaksasyonun gecikmesine ventrikül dolum basıncının ve atriyum basıncının yükselmesi eklenince atriyoventriküler kapak akım örneği normale benzer bir hal alır. PW Doppler'de $E/A > 1$ 'dir; DZ 150-220 ms, IVRT ise 60-100 ms arasında. Psödonormalizasyonda Ea dalgası < 8 cm/s'dir. E/Ea oranı > 15 'tir (120,121).

Restriksiyon: Diyastolik disfonksiyonun ileri evresidir. Miyokardın sertliği artmış, kompliyansı azalmıştır. Deselerasyon zamanı (DZ) kısalmıştır; A dalgası küçülür. IVRT ve E dalgasının hızı yükselir. $E/A > 2$, DZ < 150 ms'dir. Ea dalgası < 8 cm/s'dir (120,121).



Şekil 2.4. Doku Doppler görüntülemesinde IVCT, IVRT, ejeksiyon zamanı, Sa, Ea ve Aa dalgaları ve EKG ile ilişkileri görülmektedir.

| Diyastolik Fonksiyon | Normal | Hafif Disfonksiyon | Orta Disfonksiyon | Ağır Disfonksiyon |
|----------------------|--------|-----------------------------|---------------------|--------------------------|
| | | <i>Bozulmuş Relaksasyon</i> | <i>Psödo-Normal</i> | <i>Restriktif Patern</i> |
| Mitral Akım | | | | |
| DTI | | | | |
| [m/s] | | | | |
| | | Time (msec) | | |

Şekil 2.5. Mitral akım ve doku Doppler görüntülemesinde diyastolik fonksiyon bozulmasının hafif (gecikmiş relaksasyon), orta (psödonormalizasyon) ve ciddi (restriktif) evreleri. (Kaynak: Ho CY. Echocardiographic Assessment of Diastolic Function. İn: Essential Echocardiography. Solomon SD (ed). 6th ed. Humana Press Inc; 2007, p 129)

Günümüzde TDI, aşağıda tartışacağımız alanlarda ekokardiyografik incelemenin bir alanı haline gelmiştir (119).

2.8.3.2.Miyokardiyal relaksasyonun değerlendirilmesi

TDI kayıtları ile mitral ve triküspid anulusun longitudinal hareketinin hızı sayısal olarak ifade edilir. Mitral ve triküspid anulusun longitudinal hareketleri en iyi, apikal görüntülerden elde edilir. Anulusun birçok yerinde TDI ile inceleme yapılabilmeyle birlikte en çok iki lokalizasyon kullanılmaktadır: Septal ve lateral anuluslar. Bölgesel miyokardiyal disfonksiyon veya kapak cerrahileri, AV kapak anulus hızlarını etkileyebilmektedir (119).

Mitral anulusun erken diyastolik hızı (Ea veya E'), LV miyokardiyal relaksasyonun iyi bir göstergesidir ve diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için uygun bir parametredir (126). Diğer önemli parametreler LV kompliyansı ve dolum basıncıdır. Normal miyokardiyal relaksasyona sahip normal bir kalpte, Ea şu durumlarda artış gösterir: Transmitral gradyent artışı, ön-yük artışı, egzersiz, dobutamin infüzyonu (127,128). İleri yaşlarda, diyastolik fonksiyon bozulmasında, LV hipertrofisinde ise Ea dalga hızı azalır. Ea dalgası iskemiye karşı oldukça duyarlıdır; koroner kan akımı azaldığında Ea hemen azalır (129). Buna karşın, yaş veya hastalığa bağlı miyokardiyal relaksasyon bozukluğunda Ea ön-yük veya transmitral gradyent değişikliğinden daha az etkilenir (126,127). Genellikle lateral anulustan ölçülen Ea (normalde >15 cm/sn), medialden ölçülen Ea'dan (normalde >10 cm/sn) daha yüksektir. Bu da gevşeme aktivitesinin lateral duvarda daha belirgin olduğunu göstermektedir. Apikal bölgede ise Ea dalgasının hızı düşüktür (122).

Diyastolik fonksiyon için Ea dalgasının tek başına değerlendirilmesinden ziyade Ea/Aa'ya bakılması daha doğrudur. Normal sağlıklı genç bireylerde, tüm miyokardiyal segmentlerde Ea/Aa oranı daima birden büyüktür. Yaş ilerlemesi ile Ea dalgasında azalma, Aa dalgasında artma, IVRT'de uzama, Ea/Aa oranında tersine dönme gözlenmektedir. Kırk yaş altında Ea/Aa oranı < 1 ise bu relaksasyon anomalisidir (120,125).

2.8.3.3.Sol ventrikül dolum basıncı tahmini

LV dolum basınçları, 2B veya Doppler EKO ile doğru bir şekilde tahmin edilebilir. Mitral akımın erken diyastolik hızının (E) deselerasyon zamanı (DZ), LV ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan hastalarda pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) ile ters korelasyon gösterir. DZ <130 msn ise genellikle PKUP 20 mmHg üstünde bir değere sahiptir. Bozulmuş relaksasyonu olan hastalarda Ea hızı azalır. Ea, ön-yük değişikliklerinden mitral akım E hızına göre daha az etkilenir. Bu nedenle mitral akım erken diyastolik hızı (E) ile mitral anulus erken diyastolik hızı (Ea) arasındaki oran (E/Ea), PKUP yükseldikçe artış gösterir. Lateral anulusun E/Ea oranı >10 veya medial anulusun Ea değeri >15 olduğunda PKUP'nın > 20 mmHg olduğu gösterilmiştir (130,131). E/Ea oranı özellikle efor dispnesi olan hastaların değerlendirildiği egzersiz esnasında PKUP'un tahminini mümkün kılmaktadır(119).

2.8.3.4.Bölgesel ve global sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi

Mitral anulusun sistolik hareketinin boyutu, LV sistolik fonksiyonu ve atım hacmi ile koreledir ve buranın doku Doppler incelemesi global sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında fikir verebilir. Mitral anulusun sistolik hızı (Sa veya S') normalde 6 cm/sn'den fazladır (119)

2.8.3.5.Kardiyak zaman süreleri

Kardiyak zaman süreleri (time interval), miyositlerin mekanizması ve fonksiyonları tarafından hatasız şekilde düzenlenmektedir ve kardiyak fonksiyonun iyi bir ölçütüdür. Etkin miyokardiyal relaksasyonu olan sağlıklı kalplerde, erken diyastolik dolum müddetince LA'dan LV'e kan geçişi olur. Mitral giriş akımının başlangıcı (E), mitral anulusun miyokardiyal erken diyastolik hareketi (Ea) ile eş zamanlı olmaktadır (relaksasyon). Öte yandan, gecikmiş miyokardiyal relaksasyon ve artmış dolum basınçları olan kalplerde, diyastolik dolum (E dalgasının başlangıcı) daha yüksek LA basınç değerlerine bağlı olarak mitral anulusun diyastolik hareketinden (Ea) daha erken meydana gelmektedir. Bu nedenle, mitral E hızı ile mitral anulus diyastolik hareketi (Ea) arasındaki zaman süresi artış gösterir. Bu artmış zaman süresi, LV dolum basınçlarını değerlendirmek için kullanılacak yeni bir değişken olarak önerilmektedir (119).

2.8.3.6.Prognozu gösterme

Yüksek LV dolum basınçları olan hastaların yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sahip olmaları nedeni ile artmış E/Ea oranı, bize kötü hastalık seyrini öngördürmektedir. Akut miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda E/Ea oranının 15'ten fazla olmasının artmış mortalite ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir (132). Ea aynı zamanda, tek başına klinik seyir hakkında fikir veren iyi bir göstergedir. Çeşitli klinik durumlarda, Ea değeri 5 cm/sn'den küçük olan hastalar, Ea değeri 5 cm/sn üstünde olanlara göre daha yüksek mortaliteye sahiptir (133).

2.8.3.7.Sağ ventrikül için TDI

TDI ile daha çok LV fonksiyonları çalışılmakla beraber tekniğin RV sistol ve diyastolik fonksiyonlarının incelenmesi amacıyla kullanımı da gittikçe yaygınlık kazanmaktadır. Ancak RV'nin sola kıyasla TDI incelemede bazı önemli farklılıklarının olduğunun bilinmesi gerekir: RV ejeksiyonu sola kıyasla daha erken zirve yapma ve daha erken sonlanma, izovolumetrik kasılma zamanı (IVCT) ve gevşeme zamanının daha kısa olması gibi bir dizi özellikler taşır. Bunun yanı sıra, RV debisi sola kıyasla karşısındaki basınç yükünden daha fazla etkilenir. RV'nin lif mimarisi, 3 katmanlı olan LV'den farklı olarak, içte longitudinal, dışta ise sirkumferensiyal olmak üzere 2 katmanlı olduğu için, RV'de longitudinal hareket baskındır. Ancak RV'nin yüksek alan/hacim oranı nedeni ile serbest duvarın içe hareketi de soldaki eşdeğerine kıyasla daha yüksek bir hemodinamik verim sağlamaktadır (116)

Triküspid anüler doku Doppler: Triküspid lateral anulusun pulsed Doppler veya renkli Doppler ile bulunan sistolik doku hızı da TAPSE gibi RV'nin uzunlamasına kasılmasının bir ifadesidir. Renkli Doppler ortalama hızları esas aldığı için pik hızları yansıtan doku Dopplere göre daha düşük sınır değerlere sahiptir. Bu nedenle ASE 2010 kılavuzu, Sa değerinin pulsed Doppler için <10 cm/s, renkli Doppler için < 0.6 cm/sn olmasını RV ventrikül disfonksiyonu lehinde bulgular olarak tanımlamıştır. Triküspid transvalvüler Doppler E/anüler Ea oranının >6.8

olması da PAH olgularında klinik seyrin bağımsız belirleyicisi olarak bildirilmiştir (134).

RV miyokard performans indeksi (Tei indeksi): İzovolumetrik kasılma ve gevşeme dönemlerinin ventrikül ejeksiyonuna oranını ifade eder. IVRT ve IVCT toplamının ejeksiyon zamanına bölünmesi ile hesaplanır. PH hastalarında RV sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak RV miyokard performans indeksinde artış saptanır. Bu oranın büyümesi, IVRT ve IVCT'nin ejeksiyon aleyhinde artışı anlamına gelir. RV Tei indeksi için sınır değerler pulsed Doppler ile 0.40, doku Doppler ile 0.55 olarak belirlenmiştir (116).

PAH hastalarında RV hipertrofisi, RV yüklenmesi ve interventriküler septum (IVS)'un LV kavitesine doğru yer değiştirmesine bağlı olarak LV diyastolik disfonksiyonu görülebilir. TDI'de, mitral lateral anulüsten alınan sistolik (Sa) ve erken diyastolik (Ea) hızları normalken, septal Sa ve Ea hızları azalmıştır (116).

İzovolumetrik kasılma ivmesi (izovolumetrik akselerasyon): Bir diğer parametre olup, pulse wave Doppler ile 2.2 m/s altı RV yetersizliği olarak kabul edilmektedir.

Akselerasyon zamanı (AT): Ejeksiyondan pik sistolik velositeye kadar msn olarak geçen zamandır. Erişkindeki normal değeri 140 msn dolaylarında olup, PH derecesine bağlı olarak azalır. AT ile PA sistolik, diyastolik ve ortalama basınçları arasında ters ilişki mevcuttur. AT 70-90 msn'ye düşen olgularda sistolik PAB'ın 70 mmHg'ye kadar yüksek olduğu bulunmuştur. Bu verilerle PAB, yaygın olarak triküspid regürjitan jetten Doppler ile elde edilen tahmini basınç yerine AT ölçümü ile değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu özellik, gösterilebilir TY olmayan hastalarda önem kazanmaktadır (120,121,135).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Çocuk Kardiyoloji Ünitesi'nde takip edilen ve sağ kalp kateterizasyonu ile irreversible pulmoner hipertansiyon tanısı alan 34 hasta alındı. Çalışmaya alınma kriterleri aşağıdadır:

a-Hastanın HÜTF Çocuk Kardiyoloji Ünitesi'nin izleminde olması,

b-İrreversible pulmoner hipertansiyon nedeniyle spesifik antihipertansif tedavi alması veya kardiyak kateterizasyon ile belirlenen irreversible pulmoner hipertansiyon nedeniyle spesifik antihipertansif tedavi başlanmasının planlanması

c-Kardiyak anatominin doku Doppler EKO çalışmasına engel teşkil etmemesi (triküspid ve mitral kapak yokluğu veya atrezisi, atriyoventriküler septal defekt, çift girişli sol veya sağ ventrikül, tek atriyoventriküler kapak, interventriküler septumdan doku Doppler çalışmasını engelleyebilecek geniş ventriküler septal defekt gibi interventriküler anatomiyi önemli oranda bozan durumlar, tek ventrikül anatomisinde olan hastalar çalışmaya alınmadı)

d-Hasta ve velisinin doku Doppler EKO çalışmasına ve çalışmaya dahil edilmeye izin vermesi

Hastaların dosya verileri incelenerek TDI yapıldığı tarihte almış olduğu medikal tedavi, tedavinin süresi ve günlük dozu, NYHA fonksiyonel sınıfı, 6DYM, BNP, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total ve direkt bilirubin, üre, kreatinin, ürik asit, lökosit, hemoglobin, trombosit değerleri ve hastanın son kardiyak kateterizasyondaki pulmoner arter basınçları, Rp, Rs, Rp/Rs ve Qp/Qs değerleri kayıt edildi. Daha sonra hastaların 3 ayda bir yapılan klinik takiplerinin bir parçası olarak 2B, M-Mod ve renkli Doppler EKO yapıldı.

Ekokardiyografik inceleme için General Electric Vingmed System five Performance ® (Vingmed Sound, Horten, Norveç) ekokardiyografi cihazı ve 3.5 veya 2.5 MHz frekanslı transüderler kullanıldı. Ekokardiyografi apikal dört boşluk, parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, subkostal ve suprasternal pozisyonlarda yapıldı. Her iki atriyum ve ventrikül, interventriküler ve interatriyal septumlar, atriyoventriküler ve semiluner kapaklar, aorta ve pulmoner arter değerlendirildi. Devamlı akım (CW) Doppler ile kapak yetersizlikleri değerlendirildi.

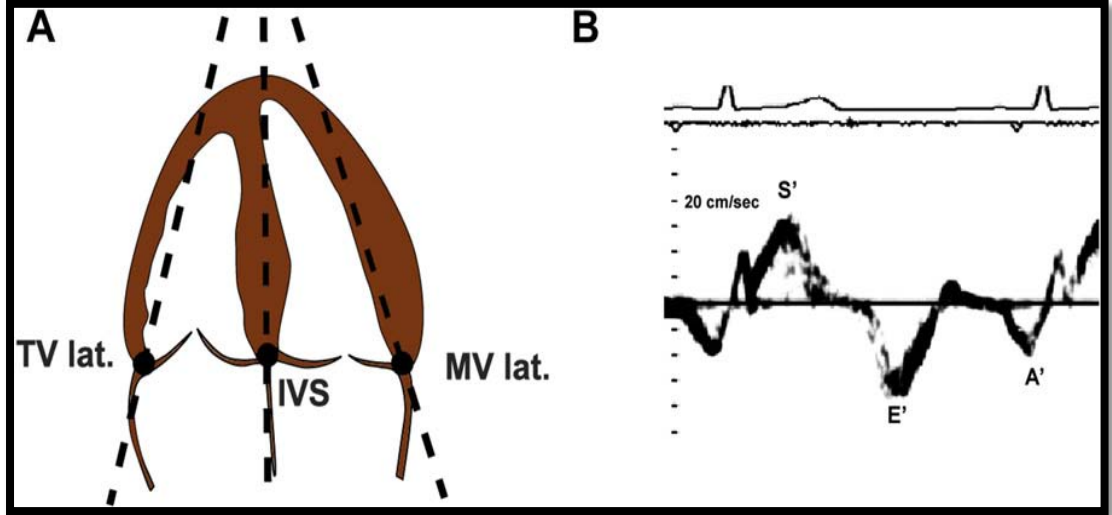
M-Mod ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları ölçüldü. M-Mod örneği triküspid septal kapağın sağ ventrikül lateral duvarı ile birleşim yerine konularak TAPSE ölçüldü.

Apikal dört boşluk pencerede mitral ve triküspid kapaklar tam açık olduğunda, PW Doppler kaydı kapakların uç noktasına konularak mitral ve triküspid kapak PW akım örnekleri alındı. Ventrikül dolumu sırasında ilk yükselen akım dalgası E dalgası, ikinci akım dalgası ise A dalgası olarak değerlendirildi. Doku Doppler görüntüleme için EKO cihazında otomatik olarak seçilen TDI moduna geçildikten sonra PW örneği mitral lateral, mitral septal, triküspid lateral ve triküspid septal kapağın ventrikül ile birleşim yerine konuldu İnterventriküler septumda ise PW örneği septuma paralel olacak şekilde 1/3 üst kesime konuldu (PW örneğinin yerleşim yeri şekil 3.1.'de ve TDI ile ölçülen parametreler ve ölçüm şekli şekil 3.2.'de görülmektedir).

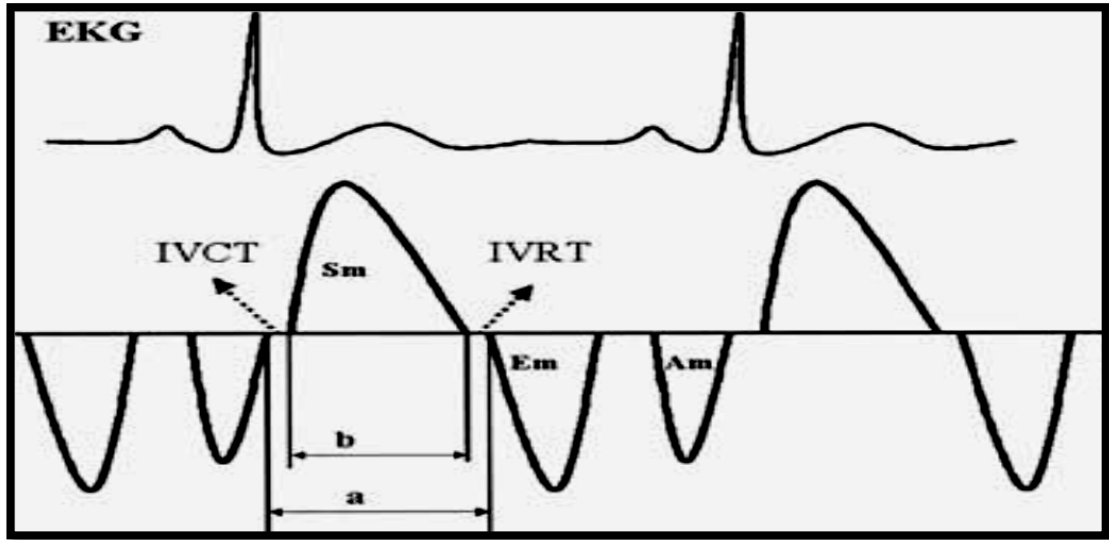
Yaş, ağırlık ve cinsiyet dağılımı homojen olan 44 hastayı içeren kontrol grubu, Pediatrik Kardiyoloji Bölümü'müzde masum üfürüm veya nonspesifik göğüs ağrısı nedeniyle danışılan veya herhangi bir şikayeti olmayan sağlıklı çocuklardan oluştu. Bu çocukların ek bir sistemik hastalığı, kardiyak veya sistemik semptomları yoktu; fizik muayeneleri normaldi, transtorasik ekokardiyografide patolojik bulgu yoktu ve herhangi bir medikal tedavi almıyorlardı. Hasta grubu ve kontrol grubunun 2B, renkli Doppler EKO ve TDI incelemeleri aynı pediatrik kardiyolog tarafından yapıldı.

Çalışmanın verileri SPSS18 PASW Statistics 16 programına aktarılarak istatistik inceleme yapıldı. Grupların normal dağılımları incelendi. Buna göre normal dağılım gösteren veriler için iki ortalama arasındaki farkın önceliklik testi (T testi) kullanıldı. Normal dağılmayan veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. T testi kullanılan parametreler ortalama \pm standart deviasyon, Mann-Whitney U testi kullanılan parametreler ise median (minimum-maksimum) olarak değerlendirildi. Sayısal veriler arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon katsayısı, kategorik verilerin analizinde ise Chi-Square testi kullanıldı. Yaş ve kilodan arındırılmış istatistik verileri için parsiyel korelasyon katsayısı kullanıldı.

Bu tez çalışması Hacettepe Üniveristesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.04.2012 tarih ve FON 12/02-29 numaralı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.



Şekil 3.1 (A) Triküspid lateral anulus, mitral lateral anulus ve interventriküler septumda doku Doppler pulsed-wave örneklerinin anatomik pozisyonu. (B) Doku Doppler görüntüsü ve EKG ile ilişkisi (*S*:Pik sistolik miyokardiyal velosite; *E*: Pik erken diyastolik velosite; *A*: Pik geç diyastolik velosite)



Şekil 3.2. Sistolik faz (*Sm*), erken diyastolik (*Em*) ve geç diyastolik (*Am*) fazları içeren miyokardiyal doku Doppler çizimi. Miyokardiyal performans indeksi (*Tei* indeksi) $(a-b)/b$ ile hesaplanır. (*IVCT*: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı; *IVRT*: İzovolumetrik relaksasyon zamanı)

4. BULGULAR

Çalışmaya pulmoner hipertansiyonlu 34 hasta alındı. Erkek/kız oranı 15/19 idi. Hastaların yaş ortalaması 13 yıl (1,1-32 yıl), ağırlık ortalaması 35,5 (6-66 kg) idi. Kontrol grubu 43 sağlıklı kişiden oluşuyordu. Kontrol grubunda erkek/kız oranı 23/20, yaş ortalaması 9 yıl (2,1-18 yıl), ağırlık ortalaması 31 kg (11-65 kg) idi. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş ve kilo dağılımı homojen olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p<0,005$) daha yüksek saptanan TDI parametreleri şunlardı: Mitral akım E, triküspid akım E ve IVRT, mitral lateral anülüs IVRT, mitral lateral anülüs E/Ea, mitral lateral anülüs Tei indeksi, mitral septal anülüs E/Ea, mitral septal anülüs Tei indeksi, triküspid lateral anülüs IVCT ve IVRT, triküspid lateral anülüs E/Ea, triküspid lateral anülüs Tei indeksi, triküspid septal anülüs IVRT ve IVCT, triküspid septal anülüs E/Ea, triküspid septal anülüs Tei indeksi, interventriküler septum deselerasyon zamanı ve IVRT, interventriküler septum Tei indeksi. Hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0,005$) daha düşük saptanan TDI parametreleri şunlardı: Mitral akım E/A, triküspid akım A ve akselerasyon zamanı, triküspid akım E/A, mitral lateral anülüs E/A, mitral septal anülüs ejeksiyon zamanı (ET), mitral septal anülüs E ve E/A, triküspid lateral anülüs Sa, triküspid lateral anülüs Ea, triküspid lateral anülüs E/A ve akselerasyon zamanı, triküspid septal anülüs ET, triküspid septal anülüs Sa, triküspid septal anülüs Ea, triküspid septal anülüs E/A, interventriküler septum Ea, interventriküler septum. Aa, interventriküler septum Ea/Aa ve ET. Ayrıca hasta grubunda TAPSE değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde daha düşük saptandı ($p <0.001$). Hasta ve kontrol grubunda TDI ve diğer parametrelerin değeri ve aralarındaki istatistiksel ilişki tablo 4.1. ve 4.2.'de görülmektedir

Hasta grubunda ortalama AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), total ve direkt bilirubin, üre, kreatinin, ürik asit, lökosit, hemoglobin ve trombosit değerleri normal sınırlarda saptandı. BNP ortalama 131,13 ($\pm 190,6$) pg/ml, 6DYM ortalama 461($\pm 100,7$) metre ve EKO ile ölçülen sistolik PAB ortalama 70.9 mmHg idi. Kateter ile ölçülen sPAB ortalama 94,5 ($\pm 23,2$)

mmHg, Rp/Rs %68,5 (\pm 35,8) idi. Hastaların laboratuvar değerleri ve kateter ölçümlerinin ortalama ve standart sapması tablo 4.3.'te görölmektedir.

Hasta grubunda 10 hasta idiyopatik PH, 24 hasta Eisenmenger sendromu tanılı idi. Eisenmenger sendromu olan hastaların tanıları şunlardı: Geniş veya multiple VSD (11 hasta), geniş atriyal septal defekt (ASD) (2 hasta), high venosum ASD (2 hasta), patent duktus arteriyozus (PDA) (4 hasta), tip 1 trunkus arteriyozus (1 hasta), tip 4 trunkus arteriyozus (1 hasta), geniş VSD + ASD + PA seyir anomalisi (1 hasta), PDA + ASD (1 hasta), PDA + parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi (1 hasta). Her iki grubun yaş ve cinsiyet dağılımı homojen olmakla birlikte ağırlık dağılımında homojenite sağlanamadığından Eisenmenger sendromu grubundaki ağırlığı en fazla olan 3 hasta çıkarılarak idiyopatik PH ve Eisenmenger sendromu gruplarının homojen olması sağlandı ve 2 grubun verileri bu işlemde sonra karşılaştırıldı. Bu iki grup karşılaştırıldığında idiyopatik PH grubunda triküspid akım A daha düşük, triküspid akım E/A daha yüksek, mitral lateral anülüs Sa daha düşük ve interventriküler septum Aa daha düşük bulundu. İdiyopatik PH grubunda daha düşük bulunan diğer parametreler mitral septal anülüs AT, IVCT, ET; mitral lateral anülüs ET; triküspid septal anülüs ET; triküspid lateral anülüs IVCT ve ET; interventriküler septum ET idi. Ayrıca EKO ile saptanan triküspid yetmezliği velositesi, kateter ile saptanan ortalama pulmoner arter basıncı ve Qp/Qs oranları da idiyopatik PH grubunda daha düşüktü. Laboratuvar parametrelerinden total bilirubin Eisenmenger sendromu olan hastalarda daha yüksek iken, AST idiyopatik PH grubunda daha yüksek saptandı. İdiyopatik PH ve Eisenmenger sendromu gruplarının TDI ve diğer parametreler açısından karşılaştırılması ve p değerleri tablo 4.4. ve 4.5.'te görölmektedir.

Hastaların verileri aldıkları spesifik antihipertansif tedaviye göre karşılaştırıldı. Yeni tanılı olduğundan henüz tedavi almayan bir hasta, sadece bosentan alan 21 hasta, sadece sildenafil alan 1 hasta, sadece ilomedin alan 1 hasta, bosentan + ilomedin alan 5 hasta, bosentan + sildenafil alan 4 hasta, bosentan + ilomedin + sildenafil alan 1 hasta vardı. Sadece ilomedin ve sadece sildenafil alan birer hasta ve tedavi almayan sadece bir hasta olduğundan ilaçların etkinliği veya tedavi alan/almayan hastaların karşılaştırılması yapılamadı. Ancak sadece bosentan (22

hasta) ve kombinasyon tedavisi alan (9 hasta) hastaları karşılaştırıldı. Sadece bosentan alan hastalar grup 1'i, bosentan ile birlikte diğer bir antihipertansif ilacı (kombinasyon tedavisi) alan hastalar grup 2'yi oluşturdu. Buna göre mitral lateral anülüs Sa, mitral lateral anülüs ET, triküspid lateral ve septal anülüs ET, interventriküler septum E/A, interventriküler septum EF ve kateter ile saptanan Qp/Qs değerleri grup 1 hastalarda anlamlı olarak daha yüksek idi. Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek saptanan parametreler ise şunlardı: Mitral ve triküspid lateral anülüs Tei, interventriküler septum Aa ve interventriküler septum Tei değerleri. Grup 1 ve grup 2 hastalarda anlamlı olarak farklılık gösteren parametreler tablo 4.6.'da görülmektedir.

Bosentanın günlük dozu ortalama 144,0 ($\pm 88,9$ mg) mg, spesifik antihipertansif tedavi süresi ortalama 19,2 ($\pm 19,3$) ay idi. Kombinasyon tedavisinin ortalama süresi ise 19,1 ($\pm 14,4$) ay idi. Laboratuvar parametreleri bosentanın günlük dozu ile anlamlı korelasyon göstermezken; triküspid septal kapak Sa ve Ea'nın günlük bosentan dozu ile negatif korelasyon; mitral lateral kapak Tei indeksinin ise günlük bosentan dozu ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi. Bosentanın günlük dozu ile anlamlı korelasyon gösteren TDI parametreleri tablo 4.7.'de görülmektedir.

Çalışmaya alınan tüm hastalar NYHA fonksiyonel sınıf 2 veya 3 olup, sınıf 1 veya sınıf 4 hasta yoktu. Sınıf 2 ve 3 olan hastalar karşılaştırıldığında mitral septal anülüs E/Ea, mitral septal anülüs Tei indeksi ve IVS'den ölçülen IVCT'nin NYHA fonksiyonel sınıf 3 olan hastalarda NYHA fonksiyonel sınıf 2 olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. NYHA fonksiyonel sınıf hem idiyopatik PH hem de Eisenmenger sendromu olan hastalarda ortalama 2,4 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sınıf 2 hastalarda 6DYM ortalama 495 metre iken sınıf 3 hastalarda 6DYM ortalama 403 metre idi, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,210$). Sınıf 2 hastalarda TAPSE 16.8 mm, sınıf 3 hastalarda ise 13.5 mm idi, ancak aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,287$). NYHA fonksiyonel sınıf 2 ve 3 grupları arasında anlamlı farklılık gösteren TDI parametreleri tablo 4.8.'de görülmektedir.

BNP ile pozitif korelasyon gösteren parametreler şunlardı: AST, triküspid septal E/Ea ve interventriküler septum Sa. BNP ile negatif korelasyon gösteren

parametreler ise şunlardı: Lökosit ve total bilirubin düzeyleri, triküspid septal anülüs DZ, triküspid septal anülüs Ea. Hastalar BNP düzeyi ≤ 100 pg/ml ve > 100 pg/ml olmak üzere 2 gruba ayrıldığında, BNP > 100 pg/ml olan grupta triküspid septal anülüs Ea, Ea/Aa ve DZ değerlerinin BNP < 100 pg/ml olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu; triküspid septal E/Ea ve IVS Tei indeksinin ise BNP yüksek olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. BNP ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler ve korelasyon katsayıları tablo 4.9.'da; BNP normal ve yüksek olan gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler ve p değerleri ise tablo 4.10.'de görülmektedir.

Hastalar 6DYM'ne göre $6DYM < 500$ metre ve ≥ 500 metre olarak 2 gruba ayrıldığında $6DYM < 500$ metre olan hastalarda mitral lateral anülüs Ea, IVS Sa anlamlı olarak düşük; triküspid septal ve lateral anülüs E/Ea ise anlamlı olarak daha yüksek saptandı. $6DYM < 500$ metre ve ≥ 500 metre olan 2 grup arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler ve p değerleri tablo 4.11.'de görülmektedir.

Sağ kalp kateterizasyonu ile TDI arasında geçen sürenin bu iki veri grubunu karşılaştırmak için yeterince kısa olmaması ve bu sürede hastaların farklı tedavi rejimleri almış olmaları nedeniyle hastaların TDI verileri ile SKK sonuçları karşılaştırılmadı. Ancak TDI ile eş zamanlı yapılan ekokardiyografik incelemede triküspid yetersizliği jetinden ölçülen sistolik PAB değerleri ile TDI verileri karşılaştırıldı. Mitral akım E, mitral septal anülüs Aa, mitral septal anülüs ET, triküspid septal anülüs Sa ve ET, triküspid lateral anülüs IVCT değerlerinin EKO ile ölçülen sPAB ile anlamlı şekilde pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi. Hastalar $sPAB < 70$ mmHg ve ≥ 70 mmHg olarak 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldığında $sPAB \geq 70$ mmHg olan hastalarda mitral akım ve IVS IVRT değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Triküspid yetmezlik jetinden ölçülen sPAB ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler ve korelasyon katsayıları tablo 4.12.'de; $sPAB < 70$ mmHg ve ≥ 70 mmHg olan 2 grup arasında anlamlı farklılık gösteren parametreleri ise tablo 4.13.'te görülmektedir.

TAPSE değerlerinin hasta grubunda anlamlı şekilde düşük olması ($p < 0,001$) ve hastaların takibinde kullanılabilecek bir parametre olarak bildirilmesi nedeniyle TAPSE değeri ile anlamlı korelasyon gösteren parametreleri incelendi. TAPSE ile

anlamli şekilde pozitif korelasyon gosteren parametreler triküspid akim IVCT ve interventriküler septum Ea iken; negatif korelasyon gosteren parametreler triküspid lateral anülüs E/Ea ve ALT idi. TAPSE ile anlamli korelasyon gosteren parametreler ve korelasyon katsayilari tablo 4.14'de görülmektedir.

Bazı parametrelerin yaş ve vücut ağırlığı ile pozitif veya negatif korelasyon göstermesi nedeniyle gruplar yaş ve vücut ağırlığından arındırılmış parsiyel korelasyon katsayısı ile karşılaştırıldı. Parsiyel korelasyon katsayısı uygulanmadan önce yaş ve vücut ağırlığı ile anlamli korelasyon saptanan parametreler incelendiğinde triküspid septal anülüs IVRT, triküspid lateral anülüs IVRT, IVS IVRT ve IVS Tei indeksinin hem yaş hem de vücut ağırlığı ile doğru orantılı olarak artan parametreler olduğu görüldü. Mitral septal anülüs Ea değeri ise hem yaş, hem de vücut ağırlığı ile anlamli şekilde negatif korelasyon gösteriyordu. TDI verileri ile yaş ve vücut ağırlığı arasındaki bu ilişkiye rağmen, hastanın cinsiyetine göre anlamli farklılık gösteren sadece 2 parametre vardı: Erkek hastalarda mitral septal IVCT ve triküspid lateral DZ değerlerinin anlamli olarak daha yüksek olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla 0,021 ve 0,015). Hastaların cinsiyetinden etkilenen parametreler tablo 4.15.'te; yaş ve vücut ağırlığından anlamli şekilde etkilenen parametreler ve korelasyonun yönü tablo 4.16.'da görülmektedir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun TDI verilerinin karşılaştırılması

| | Hasta grubu (n 34) [ort (SD) veya median (range)] | Kontrol grubu (n 43) [ort (SD) veya median (range)] | <i>p</i> |
|---------------------------|---|---|------------------|
| E/K | 15/19 | 23/20 | 0,414 |
| Yaş | 13 (1,1-32) | 9 (2,1-18) | 0,191 |
| Kilo | 35,5 (6-66) | 31 (11-65) | 0,576 |
| TAPSE | 15 (7-32) | 25 (19-35) | <0,001 |
| Mitral akım E | 0,79 (0-1,57) | 0,45 (0,33-0,78) | <0,001 |
| Mitral akım A | 0,65 (±0,42) | 0,99 (±1,52) | 0,165 |
| Mitral akım E/A | 1,42 (±0,52) | 1,66 (±0,23) | 0,017 |
| Mitral akım Tei | 0,97 (0,42-1,25) | 0,8 (0,6-1,4) | 0,104 |
| Triküspid akım E | 0,68 (±0,21) | 0,42 (±0,1) | <0,001 |
| Triküspid akım A | 0,51 (0,32-0,90) | 0,60 (0,44-0,95) | 0,006 |
| Triküspid akım E/A | 1,37 (±0,36) | 1,54 (±0,21) | 0,017 |
| Triküspid akım Tei | 0,88 (0,33-2,3) | 0,76 (0,57-1,11) | 0,053 |
| Mitral lateral | | | |
| Sa | 7,25 (±3,13) | 7,68 (1,84) | 0,481 |
| Ea | 10,38 (±3,96) | 11,7 (±2,56) | 0,100 |
| Aa | 7,4 (3,9-20,36) | 6,7 (3,8-11,2) | 0,108 |
| Ea/Aa | 1,4 (0,27-2,8) | 1,7 (1,37-2,8) | 0,021 |
| E/Ea | 0,09 (0,03-0,24) | 0,07 (0,03-0,84) | 0,024 |
| Tei | 0,73 (0,27-2,41) | 0,51 (0,3-0,94) | 0,001 |
| Mitral septal | | | |
| Sa | 6,55 (±2,0) | 7,26 (±1,23) | 0,074 |
| Ea | 7,51 (±2,59) | 11,12 (±1,49) | <0,001 |
| Aa | 6,52 (3,55-19,75) | 7 (3,5-11) | 0,469 |
| Ea/Aa | 1,14 (±0,529) | 1,61 (±0,25) | <0,001 |
| E/Ea | 0,12 (0,05-0,28) | 0,7 (0,04-0,84) | <0,001 |
| Tei | 0,66 (0,35-1,51) | 0,53 (0,33-1,22) | <0,001 |
| Triküspid lateral | | | |
| Sa | 10,36 (±3,63) | 12,37 (±2,17) | 0,006 |
| Ea | 10,29 (±3,77) | 14,80 (±2,37) | <0,001 |
| Aa | 11,27 (±5,30) | 9,78 (±1,95) | 0,128 |
| Ea/Aa | 1,37 (±0,36) | 1,54 (±0,21) | <0,001 |
| E/Ea | 0,72 (0,4-6,0) | 0,42 (0,03-0,08) | <0,001 |
| Tei | 0,79 (±0,27) | 0,59 (±0,13) | <0,001 |
| Triküspid septal | | | |
| Sa | 6,32 (3,2-18,3) | 8,1 (5,2-9,05) | <0,001 |
| Ea | 7,75 (±2,34) | 11,66 (±1,70) | <0,001 |
| Aa | 6,555 (±2,52) | 7,08 (±1,47) | 0,283 |
| Ea/Aa | 1,28 (±0,45) | 1,67 (±0,25) | <0,001 |
| E/Ea | 0,09 (0,05-0,34) | 0,06 (0,04-0,07) | <0,001 |
| Tei | 0,76 (±0,24) | 0,54 (±0,15) | <0,001 |
| İVS | | | |
| Sa | 5,70 (±2,58) | 6,40 (±0,959) | 0,140 |
| Ea | 7,05 (±3,03) | 9,79 (±2,32) | <0,001 |
| Aa | 4,73 (2,68-20,6) | 5,5 (0,86-7,2) | 0,001 |
| Ea/Aa | 1,39 (0,37-3,38) | 1,88 (1,35-2,70) | <0,001 |
| Tei | 0,71 (0,33-1,33) | 0,5 (0,25-0,85) | 0,003 |

Tablo 4.2.Hasta ve kontrol grubunun diğer TDI verilerinin karşılaştırılması

| | Hasta (n 34) [ort (SD) veya median (range)] | Kontrol (n 43) [ort (SD) veya median (range)] | <i>p</i> |
|-------------------|---|---|------------------|
| Mitral akım | | | |
| AT | 72,23 (22,24) | 78,95 (17,64) | 0,143 |
| DZ | 91,82 (38-147) | 77 (45-128) | 0,576 |
| IVCT | 96 (32-144) | 83 (45-109) | 0,067 |
| IVRT | 77 (48-185) | 76 (51-134) | 0,336 |
| ET | 201,81 (53,54) | 196,70 (28,53) | 0,622 |
| Triküspid akım | | | |
| AT | 70,5 (34-135) | 89 (57-143) | 0,001 |
| DZ | 85,44 (32,31) | 95,72 (21,30) | 0,099 |
| IVCT | 73 (38-153) | 83 (64-109) | 0,346 |
| IVRT | 84 (32-185) | 70 (42-166) | 0,046 |
| ET | 202,31 (51,69) | 207,44 (33,04) | 0,625 |
| Mitral septal | | | |
| AT | 50,17 (16,43) | 53,01 (12,57) | 0,393 |
| DZ | 70,5 (70-158) | 59 (24-100) | 0,079 |
| IVCT | 70 (38,4-336) | 61 (38-108) | 0,092 |
| IVRT | 82 (29-188) | 67 (38-114) | 0,070 |
| ET | 231,41 (49,49) | 252,70 (27,12) | 0,029 |
| Mitral lateral | | | |
| AT | 46,90 (16,65) | 51,09 (10,86) | 0,190 |
| DZ | 63,19 (22,22) | 63,60 (14,50) | 0,926 |
| IVRT | 84,79 (33,46) | 69,64 (24,63) | 0,032 |
| IVCT | 73 (38-243) | 70 (26-108) | 0,627 |
| ET | 218,39 (52,67) | 252,79 (32,01) | 0,002 |
| Triküspid septal | | | |
| AT | 53,90 (17,40) | 55,87 (19,98) | 0,593 |
| DZ | 69,97 (23,17) | 67,71 (16,48) | 0,632 |
| IVCT | 85,00 (33,21) | 70,91 (22,22) | 0,029 |
| IVRT | 81,79 (31,03) | 63,74 (19,42) | 0,005 |
| ET | 226,5 (128-336) | 253 (188-311) | 0,004 |
| Triküspid lateral | | | |
| AT | 55,88 (22,31) | 72,68 (18,20) | 0,001 |
| DZ | 77,88 (29,55) | 85,02 (17,16) | 0,217 |
| IVRT | 96,09 (38,33) | 69,02 (18,38) | <0,001 |
| IVCT | 76 (45-173) | 74 (32-119) | 0,030 |
| ET | 241,15 (54,69) | 237,38 (25,21) | 0,712 |
| İVS | | | |
| AT | 55,40 (21,35) | 55,55 (11,30) | 0,972 |
| DZ | 69,62 (23,25) | 58,98 (17,29) | 0,024 |
| IVCT | 72,34 (27,83) | 65,51 (19,69) | 0,231 |
| IVRT | 85,24 (44,23) | 64,98 (19,00) | 0,017 |
| ET | 223,44 (54,07) | 255,40 (30,63) | 0,003 |

Tablo 4.3. Hastaların TDI dışındaki bazı parametrelerinin ortalama değerleri

| Parametre | Ortalama (\pm SD) | Parametre | Ortalama (\pm SD) |
|------------------|-------------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| BNP | 131,13 (\pm 190,6) pg/ml | NYHA Fonksiyonel sınıf | 2,4 (\pm 0,56) |
| ALT | 22,3 (\pm 19,4) U/L | 6DYM | 461 (\pm 100,7) metre |
| AST | 31 (\pm 21,3)U/L | EKO sPAB | 70,9 (\pm 24,4)mmHg |
| Total bilirubin | 0,48 (\pm 0,34)mg/dl | Kateter sPAB | 94,5 (\pm 23,2) mmHg |
| Direkt bilirubin | 0,11 (\pm 0,10) mg/dl | Kateter dPAB | 45 (\pm 16,7)mmHg |
| Üre | 13,4 (\pm 4,19) mg/dl | Kateter mPAB | 66,9 (\pm 19,4)mmHg |
| Kreatinin | 0,54 (\pm 0,22) mg/dl | Kateter Rp | 16,7 (\pm 11) ü/m ² |
| Ürik asit | 4,9 (\pm 1,4) mg/dl | Kateter Rs | 24,4 (\pm 7,5) ü/m ² |
| Lökosit | 7700 (\pm 3450)/mm ³ | Kateter Rp/Rs | % 68,5 (\pm 35,8) |
| Hemoglobin | 13,5 (\pm 1,8) g/dl | Kateter Qp/Qs | 2,2 (\pm 4,9) |
| Trombosit | 242,3 (\pm 79,8)/mm ³ | | |

Tablo 4.4. İdiyopatik PH ve Eisenmenger sendromlu hastaların TDI verilerinin karşılaştırılması

| | İdiyopatik PH (n:10) [ort (SD) veya median (range)] | Eisenmenger sendromu (n:21) [ort (SD) veya median (range)] | <i>P</i> |
|---------------------------|---|---|---------------------|
| E/K | 6/4 | 11/10 | <i>1,000</i> |
| Yaş | 5 (1,1-20) | 13 (3-21) | <i>0,087</i> |
| Kilo | 15,5 (±6-57) | 36 (±10-65) | <i>0,114</i> |
| TAPSE | 13 (10-17) | 16 (7-32) | <i>0,494</i> |
| Mitral akım E | 0,89 (0,5-1,39) | 0,79 (0,4-1,57) | <i>0,755</i> |
| Mitral akım A | 0,62 (0,28-1,42) | 0,54 (0,38-2,53) | <i>0,724</i> |
| Mitral akım E/A | 1,45 (0,71-2,36) | 1,46 (0,5-2,26) | <i>0,787</i> |
| Mitral akım Tei | 0,98 (0,57-1,2) | 0,94 (0,42-1,25) | <i>0,917</i> |
| Triküspid akım E | 0,73 (0,47-1,05) | 0,68 (0,44-1,1) | <i>0,846</i> |
| Triküspid akım A | 0,46 (0,32-0,67) | 0,64 (0,34-0,90) | <i>0,031</i> |
| Triküspid akım E/A | 1,57 (1,13-2,31) | 1,24 (0,74-2,08) | <i>0,028</i> |
| Triküspid akım Tei | 0,92 (0,56-1,42) | 0,88 (0,33-2,3) | <i>0,559</i> |
| Mitral lateral anülüs | | | |
| Sa | 5,43 (4-7,64) | 7,46 (4-20,9) | <i>0,010</i> |
| Ea | 9,24 (4,9-13,8) | 10,7 (5,35-17,4) | <i>0,124</i> |
| Aa | 6,56 (3,90-8,80) | 7,6 (5,6-20,36) | <i>0,072</i> |
| Ea/Aa | 1,39 (0,67-2,3) | 1,47 (0,27-2,8) | <i>0,787</i> |
| E/Ea | 0,10 (0,06-0,13) | 0,08 (0,03-0,24) | <i>0,173</i> |
| Tei | 0,88 (0,32-1,71) | 0,65 (0,27-2,41) | <i>0,096</i> |
| Mitral septal anülüs | | | |
| Sa | 5,9 (4,36-7,9) | 6,11 (4,3-12,3) | <i>0,370</i> |
| Ea | 6,30 (3,94-12,5) | 7,4 (4,05-12,6) | <i>0,546</i> |
| Aa | 7,23 (4,59-13,6) | 6,3 (3,5-19,75) | <i>0,546</i> |
| Ea/Aa | 0,99 (0,58-1,9) | 1,19 (0,43-2,60) | <i>0,416</i> |
| E/Ea | 0,12 (0,05-0,28) | 0,12 (0,05-0,25) | <i>0,819</i> |
| Tei | 0,75 (0,37-1,28) | 0,62 (0,35-1,51) | <i>0,370</i> |
| Triküspid lateral anülüs | | | |
| Sa | 9,40 (5,1-13,5) | 10,1 (3,45-21,6) | <i>0,393</i> |
| Ea | 9,8 (6,43-11,9) | 10 (3-21) | <i>0,233</i> |
| Aa | 12,2 (3,29-23,04) | 8,9 (3,44-28) | <i>0,217</i> |
| Ea/Aa | 0,8 (0,38-2,06) | 1,1 (0,46-1,92) | <i>0,124</i> |
| E/Ea | 0,08 (0,05-0,6) | 0,087 (0,04-0,35) | <i>0,248</i> |
| Tei | 0,75 (0,52-1,0) | 0,68 (0,44-1,33) | <i>0,819</i> |
| Triküspid septal anülüs | | | |
| Sa | 5,25 (4,45-9,9) | 6,56 (3,2-18,3) | <i>0,159</i> |
| Ea | 7,45 (4,35-10,3) | 8,67 (3,05-11,2) | <i>0,250</i> |
| Aa | 5,2 (3,44-10,7) | 6,0 (2,75-16) | <i>0,663</i> |
| Ea/Aa | 1,31 (0,44-1,71) | 1,28 (0,3-2,22) | <i>0,917</i> |
| E/Ea | 0,09 (0,06-0,16) | 0,09 (0,05-0,34) | <i>0,559</i> |
| Tei | 0,79 (0,46-1,52) | 0,68 (0,34-1,03) | <i>0,492</i> |
| İVS | | | |
| Sa | 5,03 (2,77-12,6) | 4,84 (2,9-9,4) | <i>0,370</i> |
| Ea | 6,78 (3,37-18,5) | 6,62 (3,6-11,3) | <i>0,755</i> |
| Aa | 6,1 (2,68-20,6) | 4,2 (2,8-9,43) | <i>0,019</i> |
| Ea/Aa | 1,09 (0,37-1,90) | 1,58 (0,56-3,38) | <i>0,087</i> |
| Tei | 0,77 (0,47-1,27) | 0,62 (0,34-1,10) | <i>0,059</i> |

Tablo 4.5. İdiyopatik PH ve Eisenmenger sendromlu hastaların diğer verilerinin karşılaştırılması

| | İdiyopatik PH (n:10) (ortalama (range)] | Eisenmenger Sendromu (n:21) (ortalama (range)] | <i>P</i> |
|------------------------|--|--|--------------|
| Mitral septal AT | 41 (25,6-64,1) | 51,3 (29-105) | 0,043 |
| Mitral septal IVCT | 54,7 (38,4-105) | 77,1 (51,3-336) | 0,013 |
| Mitral septal ET | 206,2 (121,8-286) | 256 (173-317) | 0,013 |
| Mitral lateral ET | 179 (110-270) | 237 (141-339) | 0,048 |
| Triküspid septal ET | 190,5 (128-282) | 230 (192-336) | 0,004 |
| Triküspid lateral IVCT | 60 (45-100) | 86 (65-173) | 0,001 |
| Triküspid lateral ET | 201,5 (120-305) | 252 (176-355) | 0,048 |
| İVS ET | 195 (99-262) | 250 (76-307) | 0,003 |
| EKO ile TY jeti | 3,5 (3-4) | 4,2 (2,5-5,2) | 0,029 |
| Kateter mPAB | 63 (14-73) | 72 (45-110) | 0,041 |
| Kateter Qp/Qs | 0,88 (0,6-1) | 1,3 (0,8-27) | 0,004 |
| AST | 42 (13-128) | 23 (15-62) | 0,021 |
| Total bilirubin | 0,3 (0,1-0,5) | 0,5 (0,1-1,8) | 0,028 |
| NYHA fonksiyonel sınıf | 2,5 (2-3) | 2,5 (2-3) | <i>1,000</i> |
| BNP | 30 (11-620) | 48 (10-660) | <i>0,756</i> |
| 6DYM | 450 (355-540) | 467 (285-655) | <i>0,780</i> |

Tablo 4.6. Tekli bosentan ve kombinasyon tedavisi alan gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler

| | Bosentan grubu (n:22) [ortalama (range)] | Kombinasyon tedavisi alan grup (n:9) [ortalama(range)] | <i>p</i> |
|-----------------------|---|--|--------------|
| Qp/Qs | 1,2 (0,8-27) | 0,91 (0,6-1,47) | 0,002 |
| Mitral lateral Sa | 7,17 (4-20,9) | 5,35 (44-8,3) | 0,009 |
| Mitral lateral Tei | 0,66 (0,27-2,41) | 0,86 (0,51-1,71) | 0,031 |
| Triküspid lateral Tei | 0,68 (0,44-1,33) | 0,85 (0,52-1,66) | 0,034 |
| İVS Aa | 4,25 (2,68-9,43) | 5,65 (3,75-20,6) | 0,028 |
| İVS Ea/Aa | 1,59 (0,56-3,38) | 1,07 (0,37-1,92) | 0,031 |
| İVS Tei | 0,59 (0,34-1,39) | 0,79 (0,47-1,27) | 0,013 |
| Mitral lateral ET | 245 (141-3399) | 174 (110-270) | 0,011 |
| Triküspid septal ET | 229,5 (178-336) | 208 (128-282) | 0,044 |
| Triküspid lateral ET | 249,5 (176-355) | 211 (120-305) | 0,037 |
| İVS ET | 243 (76-307) | 208 (99-375) | 0,017 |

Tablo 4.7. Bosentan dozu ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler ve korelasyon katsayıları

| Bosentan dozu ile ilişkili parametreler | Korelasyon katsayısı | p |
|---|----------------------|-------|
| Mitral akım E/A | -0,710 | 0,021 |
| Mitral septal Sa | -0,650 | 0,042 |
| Mitral septal Ea/Aa | -0,774 | 0,009 |
| Mitral lateral ET | -0,690 | 0,027 |
| Mitral lateral Tei | +0,645 | 0,044 |
| Triküspid septal Sa | -0,688 | 0,028 |
| Triküspid septal Ea | -0,713 | 0,021 |

Tablo 4.8. NYHA fonksiyonel sınıf 2 ve 3 olan hastalar arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler

| | NYHA fonksiyonel sınıf | | P |
|---------------------|------------------------|------------------|-------|
| | 2 | 3 | |
| Mitral septal E/Ea | 0,11 (0,05-0,28) | 0,14 (0,08-0,25) | 0,050 |
| Mitral lateral Tei | 0,65 (0,27-1,51) | 0,83 (0,51-2,41) | 0,009 |
| Triküspid septal ET | 229 (178-336) | 205 (128-301) | 0,039 |
| IVS Ea | 7,9 (3,37-18,5) | 5,28 (3,4-9,22) | 0,032 |
| IVS Ea/Aa | 1,6 (0,56-3,38) | 1,16 (0,37-2,14) | 0,042 |
| IVS IVCT | 58 (28-105) | 83 (32-147) | 0,039 |

Tablo 4.9. BNP ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler ve korelasyon katsayıları

| BNP ile ilişkili parametreler | Korelasyon katsayısı | p |
|-------------------------------|----------------------|-------|
| Triküspid septal DZ | -0,741 | 0,014 |
| Triküspid septal E/Ea | +0,696 | 0,025 |
| IVS Sa | +0,684 | 0,029 |
| AST | +0,825 | 0,003 |
| Total bilirubin | -0,660 | 0,038 |
| Lökosit | -0,691 | 0,027 |
| Triküspid septal Ea | -0,726 | 0,017 |
| Triküspid septal DZ | -0,741 | 0,014 |

Tablo 4.10. BNP ≤ 100 pg/ml ve > 100 pg/ml olan iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler

| | BNP | | P |
|------------------------|------------------|-------------------|-------|
| | ≤ 100 pg/ml | >100 pg/ml | |
| Rs | 21,6 (14,8-32,5) | 34,85 (23,9-40,3) | 0,002 |
| Mitral lateral Ea/Aa | 1,58 (0,51-2,8) | 0,86 (0,27-2,16) | 0,046 |
| Triküspid septal Ea | 8,84 (4,7-11) | 5,24 (3,05-11,2) | 0,002 |
| Triküspid septal Ea/Aa | 1,43 (0,52-2,22) | 0,91 (0,3-1,26) | 0,000 |
| Triküspid septal DZ | 79,8 (32-114) | 51,2 (23-105) | 0,020 |
| Triküspid septal E/Ea | 0,08 (0,05-0,13) | 0,15 (0,06-0,34) | 0,006 |
| IVS Tei | 0,61 (0,34-1,0) | 0,97 (0,55-1,3) | 0,006 |

Tablo 4.11. 6DYM <500 metre ve ≥ 500 m olan iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler

| | 6DYM | | P |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | < 500 m | ≥ 500 m | |
| AST | 23 (18-128) | 19 (13-62) | 0,009 |
| Mitral lateral Ea | 7,3 (5,24-15) | 12,19 (5,6-17,4) | 0,048 |
| Mitral lateral DZ | 57(32-88) | 77,9 (35-102) | 0,006 |
| Triküspid septal E/Ea | 0,105 (0,05-0,34) | 0,06 (0,05-0,15) | 0,016 |
| Triküspid lateral E/Ea | 0,08 (0,05-0,35) | 0,05 (0,04-0,12) | 0,023 |
| IVS Sa | 4,36 (2,9-12,6) | 5,35 (4,47-14,07) | 0,036 |

Tablo 4.12. EKO'da ölçülen sistolik PAB ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler ve korelasyon katsayısı

| EKO sPAB ile ilişkili parametreler | k | p |
|------------------------------------|--------|-------|
| Mitral akım A | -0,632 | 0,050 |
| Mitral akım E | 0,700 | 0,024 |
| Triküspid akım AT | -0,726 | 0,017 |
| Mitral septal Aa | 0,843 | 0,002 |
| Mitral septal IVRT | -0,632 | 0,050 |
| Mitral septal EF | 0,787 | 0,007 |
| Triküspid septal Sa | 0,650 | 0,042 |
| Triküspid septal ET | 0,699 | 0,024 |
| Triküspid lateral AT | -0,734 | 0,016 |
| Triküspid lateral IVCT | 0,720 | 0,019 |

Tablo 4.13. EKO ile ölçülen sistolik PAB < 70 mmHg ve \geq 70 mmHg olan iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler

| | EKO-PAB | | <i>p</i> |
|---------------------|----------------|----------------|----------|
| | < 70 mmHg | \geq 70 mmHg | |
| mPAB | 58 (27-73) | 72 (56-110) | 0,045 |
| Qp/Qs | 0,88 (0,6-1,7) | 1,2 (0,9-2,97) | 0,014 |
| Mitral akım IVRT | 70,25 (48-90) | 83 (57-147) | 0,036 |
| Triküspid septal AT | 64,5 (41,6-79) | 44 (17-70) | 0,015 |
| IVS IVRT | 54,5 (25-1159) | 100 820-152) | 0,030 |

Tablo 4.14. TAPSE ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler

| TAPSE ile ilişkili parametreler | Korelasyon katsayısı | <i>p</i> |
|---------------------------------|----------------------|----------|
| ALT | -0,656 | 0,039 |
| Triküspid akım IVCT | +0,724 | 0,018 |
| Triküspid lateral E/Ea | -0,696 | 0,025 |
| IVS Ea | +0,736 | 0,015 |

Tablo 4.15. Cinsiyetten anlamlı şekilde etkilenen parametreler

| | Kız (ortalama (range)] | Erkek (ortalama (range)] | <i>p</i> |
|----------------------|---------------------------|-----------------------------|----------|
| Mitral septal IVCT | 62 (38,4-336) | 96 (44,8-167) | 0,021 |
| Triküspid lateral DZ | 64,7 (29,4-94) | 96 (32-147) | 0,015 |

Tablo 4.16. Yaş ve vücut ağırlığından anlamlı şekilde etkilenen parametreler ve korelasyonun yönü

| | Yaş | | Vücut ağırlığı | |
|-------------------------------|--------|----------------------|----------------|----------------------|
| | p | Korelasyon katsayısı | p | Korelasyon katsayısı |
| Mitral septal DZ | 0,029 | +0,381 | | |
| Mitral septal Ea | 0,023 | -0,390 | 0,008 | -0,449 |
| Mitral septal IVRT | 0,015 | +0,414 | | |
| Mitral septal ET | | | 0,029 | +0,375 |
| | | | | |
| Triküspid septal IVRT | 0,002 | +0,517 | 0,002 | +0,519 |
| Triküspid lateral IVCT | | | 0,027 | +0,380 |
| Triküspid lateral IVRT | 0,003 | +0,495 | 0,003 | +0,495 |
| Triküspid lateral ET | 0,028 | +0,376 | | |
| IVS IVRT | 0,000 | +0,565 | 0,005 | +0,470 |
| IVS Tei | 0,003 | +0,496 | 0,023 | +0,388 |
| | | | | |
| Triküspid akım ET | 0,000 | +0,644 | 0,000 | +0,619 |
| Mitral akım IVCT | 0,000 | +0,609 | 0,000 | +0,672 |
| Mitral akım ET | 0,003 | +0,499 | 0,000 | +0,583 |
| | | | | |
| EKO TY | | | 0,014 | +0,507 |
| EKO sPAB | | | 0,028 | +0,458 |
| Kateter sPAB | 0,003 | +0,544 | 0,000 | +0,621 |
| Kateter dPAB | 0,049 | +0,376 | 0,06 | +0,510 |
| Kateter mPAB | 0,021 | +0,434 | 0,002 | +0,570 |
| Kateter Rp | 0,044 | +0,383 | 0,008 | +0,488 |
| Kateter Rs | 0,001 | +0,576 | 0,007 | +0,496 |
| | | | | |
| Kreatinin | <0,001 | +0,798 | <0,001 | +0,815 |
| Total bilirubin | 0,09 | +0,458 | 0,015 | +0,434 |
| Direkt bilirubin | 0,010 | +0,456 | 0,014 | +0,437 |

5.TARTIŞMA

Pulmoner Hipertansiyonda TDI dışındaki EKO bulguları

Pulmoner hipertansiyon tanısında en önemli kriterlerden biri olan pulmoner arter basıncını en doğru gösteren yöntem SKK olmakla beraber bu yöntemin invazif olması nedeniyle gerek SKK'na gidecek hastaların belirlenmesinde gerekse tanı alan hastaların takibinde invazif olmayan ekokardiyografik incelemenin yeri çok önemlidir. EKO ile sistolik, diyastolik ve ortalama pulmoner arter basınçları çoğu zaman SKK ile korele olarak ölçülebilmekte; pulmoner arter, RV ve RA'da genişleme; triküspid yetmezlik (TY) velositesinde artma gibi pulmoner basınç artışının dolaylı bulguları saptanabilmektedir (1,116). Ayrıca EKO ile ölçülen bazı parametreler ile hastalığın prognozu belirlenebilmektedir. Ekokardiyografik olarak PAH prognozunu etkileyen birçok parametreden en önemli olanları perikard efüzyonu, RA alanı, LV eksantrite indeksi, RV Doppler indeksi ve TAPSE'dir (113, 136-140).

Triküspid yetmezlik jetinden ölçülen sPAB

PH tanısıyla çalışmaya alınan 34 hastamızın 8'inde (%23,5) belirgin TY jeti olmadığından EKO ile sistolik PAB ölçülemedi. Literatürde de bazı hastalarda TY jeti olmadan da PH olabileceği bildirilmektedir. Borgeson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bu oran %15 olarak bildirilmiştir (141).

TY akımından tahmin edilen sistolik PAB takipte önemli olmakla birlikte prognostik öneminin olmadığı bildirilmiştir (142). Buna rağmen Bacal ve arkadaşları, Dopplerde sPAP <45 mmHg bulunmasının kateter gereksinmesini azalttığını saptamışlardır (143). TY velositesi kullanılarak yapılan basınç ölçümü çoğu zaman doğru sonuçlar vermekle birlikte bu değerlerin SKK ile desteklenmesi gerekmektedir. TY jetinin ≤ 2.8 m/sn olmasının PH dışlamasındaki ve >3.4 m/sn olmasının PH'ı göstermedeki güvenilirliği yüksektir (clas 1B). ESC/ERS 2009 klavuzunda TY pik hızının <2.8 m/s ve sPAB < 36 mmHg olması halinde dahi, PH lehinde diğer ekokardiyografik bulguların bulunmasının da klas IIaC endikasyon ile

PH lehine yorumlanması önerilmiştir (1). SKK ile karşılaştırıldığında TY jeti olan hastalarda TY jeti üzerinden hesaplanan sistolik PAB'ın sensitivitesi %79-100, spesitivitesi ise %60-98 olarak gösterilmiş ve Doppler EKO'da ölçülen PAB'ın invazif yöntemle doğrudan ölçülen basınçla korele olduğu belirtilmiştir (144). Fisher MR ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada az tahmin, fazla tahmine göre daha yüksek oranda yaşanmış, sPAB tahminindeki ana hata kaynağının TY basınç gradyenti hesaplanmasındaki değişkenlik olduğu bildirilmiştir (114).

Çalışmamızda EKO'da TY velositesi üzerinden hesaplanan sistolik PAB ile bazı TDI parametreleri arasında anlamlı ilişki saptandı. EKO ile ölçülen sPAB < 70 mmHg (grup 1) ve ≥ 70 mmHg (grup 2) karşılaştırıldığında grup 2'de mitral akım ve IVS IVRT değerleri anlamlı yüksek, triküspid septal AT ise anlamlı olarak düşük bulundu. Literatürde sPAB yüksek olan hastalardaki RV basınç artışının IVS'nin sol ventriküle doğru kaymasına, bunun da LV erken doluşunun bozulmasına neden olduğu; RV outputunun düşmesinin LV preload ve LV doluşunu azalttığı bildirilmiştir (145). sPAB yüksek olan hastalarımızdaki IVS IVRT gecikmesinin bu mekanizma sonucu olduğunu düşünüyoruz. Triküspid septal akselerasyon zamanı, IVS IVRT'nin EKO ile ölçülen PAB değerleriyle olan anlamlı korelasyonları nedeniyle; bu parametrelerin belirgin TY olmaması nedeniyle EKO ile sPAB ölçülemeyen hastalarda sPAB hakkında fikir verebileceğini düşünüyoruz.

EKO ile ölçülen sPAB ile NYHA fonksiyonel sınıf, 6 DYM ve BNP değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı; ancak EKO çalışması ile SKK çalışmasının farklı zamanlarda yapılmış olması (ort 15.4 ± 18.6 ay ara ile); EKO çalışması yapılan hastaların spesifik antihipertansif ve antikonjestif tedavi alıyor olmaları nedeniyle 2B, Doppler EKO ve TDI verilerini SKK bulguları ile karşılaştırmanın uygun olmadığını düşünüyoruz. Ancak bir fikir vermesi açısından SKK ile ölçülen sPAB ortalama 94.5 ± 23.2 mmHg iken ort 15.4 ± 18.6 ay sonra bakılan EKO'da ölçülen sPAB ortalama 70.9 ± 24.4 mmHg olarak ölçüldü. EKO'da ölçülen sPAB değerinin daha düşük olmasında SKK ile EKO incelemesi arasında geçen sürede verilen spesifik antihipertansif ve antikonjestif tedavinin etkisi olabilir. Ancak

kateter ve EKO ile ölçülen pulmoner arter basınçları arasındaki ilişkinin belirlenebilmesi için iki çalışmanın eş zamanlı yapılması gerekir.

TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion)

Triküspid lateral anulusun M-mod EKO incelemesindeki sistolik hareketinin RV sistolik fonksiyonu ile uyumlu olduğu ve RV sistolik fonksiyonu bozulan hastalarda TAPSE değerlerinin düştüğü; bundan dolayı TAPSE'nin PH hastalarında prognostik önemi olduğu bildirilmiştir (113). American Society of Echocardiography (ASE) 2010 klavuzuna göre TAPSE'nin <16 mm olması RV disfonksiyonunu gösterir. Ancak bu değer erişkinler için olup, yakın zamanda çocuklarda yaşa ve vücut yüzey alanına göre bulunan normal değerler 0-18 yaş için ortalama 17.09 ± 5.09 mm, yenidoğanlar için 10.56 ± 3.96 mm, 13-18 yaş grubu için 20.95 ± 6.54 mm olarak belirlenmiştir (146). 860 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada TAPSE değerlerinin vücut yüzey alanı ve yaş ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (147). İspanya'dan bildirilen bir çalışmada ise 405 sağlıklı çocuk incelenmiş ve TAPSE ortalama 17.09 ± 5.09 mm bulunmuş; TAPSE değerinin cinsiyetten etkilenmediği, ancak vücut yüzey alanı, yaş, boy, vücut ağırlığı ile arttığı bildirilmiştir (146). Koestenberger ve arkadaşları preterm bebeklerde TAPSE değerinin gestasyonel yaş ve vücut ağırlığı ile orantılı olduğunu, cinsiyetten ise etkilenmediğini belirtmişlerdir (148). 640 çocuğun incelendiği diğer bir çalışmada ise TAPSE değerinin yenidoğanda ortalama 9.1 mm; 18 yaşında 24.7 mm olduğu ve TAPSE'nin yaş ve vücut yüzey alanı ile doğru orantılı olarak arttığı belirtilmiştir (149).

Çalışmamızda TAPSE değerinin hasta grubunda ortalama $15.7 (\pm 6)$ mm, kontrol grubunda ise $25.7 (SD \pm 3.6)$ mm olduğu, PH hastalarında normale göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p < 0,001$); vücut ağırlığı ve cinsiyetten anlamlı olarak etkilenmediği görüldü. Ayrıca tanının primer PH veya Eisenmenger sendromu olmasının TAPSE değerleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Bu da her iki durumda ortak olan pulmoner basınç artışının benzer şiddette triküspid lateral anulusu ve RV fonksiyonlarını etkilediğini göstermesi açısından önemlidir. TAPSE ile negatif korelasyon gösteren en önemli parametre triküspid

lateral anülüs E/Ea olup, TAPSE gibi E/Ea değerinin de artan ventrikül dolum basıncını yansıtması nedeniyle TAPSE'ye benzer şekilde prognostik önemi olduğu bildirilmiştir (132). Yine TAPSE değeri düştükçe triküspid akım IVC ve interventriküler septum E mesafesinde azalma; ALT düzeyinde ise artma izlendi. Literatürde RV basınç artışının IVS'nin sol ventriküle doğru kaymasına ve bunun da özellikle LV erken doluşunu bozduğu belirtilmiştir (145). Bu durum RV disfonksiyonunu yansıtan TAPSE ile ventrikül erken dolumunu yansıtan parametrelerden biri olan IVS Ea arasındaki korelasyonu açıklayabilir. TAPSE'nin triküspid anüler sistolik hareketi ve dolayısıyla RV dolum basıncı ile ilişkili olması nedeniyle TAPSE düşük olan hastalarda RV yetmezliği nedeniyle hepatik konjesyonun ve dolayısıyla ALT düzeylerinin yükselme eğiliminde olduğunu; çalışmamızdaki TAPSE ve ALT arasındaki anlamlı negatif korelasyonun bundan kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Primer PH dışındaki etyolojilerin (Eisenmenger sendromu) TDI'ye etkisi

Çalışmamızda hastaların bir bölümü sol ventrikülün de önemli oranda etkilenebileceği Eisenmenger sendromu olmakla beraber idiyopatik PH ve Eisenmenger sendromu olan hastalar arasında temel TDI parametrelerinin anlamlı farklılık göstermediği görüldü. Bu veriler, VSD veya PDA gibi Eisenmenger sendromu nedeni olabilecek patolojilerde sol ventrikül etkileniminin TDI bulgularını çok fazla etkilemediğini; TDI parametrelerinin primer olarak VSD veya PDA ilişkili sol ventrikül etkilenmesinden değil, PH nedeniyle değişebileceğini; ayrıca idiyopatik PH hastalarında RV'de beklenen etkilenimin sol ventrikülde de olduğunu göstermektedir. Nitekim çocuklarda yapılan bir çalışmada VSD veya PDA ilişkili LV volum genişlemesinin TDI bulgularının normal çocuklara göre çok az değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (150). Ancak aort stenozu gibi sol ventrikülde konsantrik hipertrofiye yol açan patolojide longitudinal TDI velositelerinin belirgin azalabileceği bildirilmiştir (151). Çalışmamızda sol ventrikülde konsantrik hipertrofiye yol açan bir patoloji olmadığından Eisenmenger sendromlu hastalardaki anormal TDI bulgularının pulmoner basınç artışı ve buna sekonder gelişen bulgulardan kaynaklandığını düşünüyoruz. İdiyopatik PH olan hastalarımızda Eisenmenger sendromu olan hastalara benzer şekilde sol ventrikül

TDI parametrelerindeki bozukluk ise şu faktörlerle açıklanabilir (145): RV basınç artışı IVS'nin sol ventriküle doğru kaymasına, bu da LV erken doluşunun PH hastaları gibi bozulmasına neden olmaktadır. Bu hastalarda RV outputunun düşmesi LV preload ve LV doluşunu azaltır. Asıl suçlanan mekanizma ise septumun mitral kapak açılışı ve doluş başlangıcını geciktirmesidir. Ancak tablo 4'te de görüldüğü gibi Eisenmenger sendromu grubunda triküspid akım A'nın daha yüksek; triküspid akım E/A'nın daha düşük olması PW ile ölçülen triküspid akım ölçümlerinin bu hastalarda primer PH olan hastalara göre daha çok etkilenebileceğini göstermektedir. Önemli TDI parametrelerinden ise sadece mitral lateral anulus Sa idiyopatik PH'da daha düşük; İVS Aa ise idiyopatik PH'da daha yüksek bulunmuştur. IVS Aa'nın idiyopatik PH olan hastalarda daha yüksek olması bu hasta grubunda elastik rekoilin azalması veya miyokardiyal sertliğin artmasının interventriküler septuma etkisinin Eisenmenger sendromlu hastalardan daha fazla olduğunu göstermektedir (123,124).

Erişkin idiyopatik PAH hastalarında yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla PAH olan hastalarda hem triküspid hem de IVS'de sistolik ve diyastolik TDI velositelerinin daha düşük olduğu; ancak mitral mitral anulus velositelerinin kontrol grubuna benzer olduğu gösterilmiştir (152). Bu çalışmaya rağmen PAH olan hastalarda sol ventrikül TDI parametrelerinin etkilendiğini gösteren çok sayıda çalışma vardır. PH'lı hastaların sağlıklı veya PH eşlik etmeyen patolojilerle karşılaştırıldığı çalışmada PH olan hastalarda daha düşük mitral Ea, daha yüksek mitral Aa, daha düşük mitral Ea/Aa ve daha uzun IVRT olduğu bildirilmiştir (145). Çalışmamızda mitral lateral anülüs Ea ve Aa değerleri hasta ve kontrol grubunda benzerlik göstermekle birlikte literatüre benzer şekilde mitral septal anülüs Ea ve mitral lateral ve septal anülüsün her ikisinde de Ea/Aa düşük bulunmuştur.

Primer PH dışında PH'ya neden olabilecek diğer patolojilerin TDI üzerine etkilerinin incelendiği bir erişkin çalışmada RV fonksiyonunun LV diyastolik disfonksiyonundan etkilendiği; ancak LV ölçüleri ve sistolik fonksiyonlarının RV diyastolik fonksiyonunu etkilemediği bildirilmiştir (153). Özer ve arkadaşları KOAH olan ve PH eşlik etmeyen hastalarda LV diyastolik fonksiyonunun normal; PH eşlik edenlerde ise anormal olduğunu saptamışlardır (154). Yılmaz ve arkadaşları da kronik obstrüktif akciğer hastalığında, özellikle PH da eşlik ediyorsa,

MPI ve sol ve sağ ventrikül TDI bulgularının bozulduğunu göstermişlerdir (155). Çalışmamızda kronik akciğer hastalığına sekonder gelişen PH tanılı hasta yoktu; ancak bu çalışmalar PH etyolojisi farklı bile olsa PH geliştikten sonra TDI parametrelerinin benzer mekanizmalarla etkilendiğini; PH hastalarında RV gibi sol ventrikül fonksiyonlarının da etkilendiğini göstermesi açısından önemlidir.

TDI bulgularını etkileyen bazı parametreler (yaş, ağırlık)

Altta yatan esas patolojinin TDI bulgularını nasıl etkilediğine dair yukarıda değinilen çalışmaların yanı sıra bazı TDI parametrelerinin yaş ve ağırlıktan da etkilendiği bildirilmiştir. Cui ve arkadaşları 593 çocuk hastayı inceledikleri bir çalışmada triküspid, mitral ve bazal İVS'den yapılan doku Doppler ölçümlerinde Tei indeksinin yaştan belirgin etkilenmediğini, ancak IVCT ve IVRT'nin yaş ile korele olduğu bildirilmişlerdir (156). Çalışmamızda yaş ve/veya ağırlık ile korelasyon saptanan TDI parametrelerinin başında IVRT, IVCT ve ET değerleri gelmektedir. Literatüre benzer şekilde triküspid septal anülüs IVRT, triküspid lateral anülüs IVRT, İVS IVRT ve mitral akım IVCT değerleri hem yaş hem ağırlıktan; mitral septal anülüs IVRT sadece yaştan; triküspid lateral anülüs IVCT ise sadece ağırlıktan etkileniyordu ve aralarında pozitif korelasyon vardı. Yaş ile korelasyon gösteren diğer parametreler mitral septal Ea (negatif korelasyon), triküspid lateral ET (pozitif korelasyon) olup; hem yaş hem ağırlık ile pozitif korelasyon gösteren diğer parametreler ise triküspid akım ET ve mitral akım ET idi. Mitral ve triküspid anulus Tei değerlerinin literatüre benzer şekilde (156) yaş ve ağırlıktan belirgin etkilenmediği; ancak İVS Tei değerinin yaş ve kilo ile pozitif korelasyon gösterdiği izlendi. Bu sonuç; PH hastalarının takibinde yaş ve ağırlıktan etkilenmeyen mitral ve triküspid anulus Tei değerlerinin, yaş ve ağırlıktan etkilenen İVS Tei'den daha pratik olacağını göstermektedir.

Çocuklarda TDI sonuçları

Çocuklarda bazı parametrelerin yukarıda da belirtildiği gibi yaş ve ağırlık ile değişkenlik göstermesi veya gerek incelemecinin deneyimi gerekse eşlik eden

patolojilerin parametreleri etkileyebilmesi nedeniyle TDI normal değerleri ile ilgili çok farklı bilgiler mevcuttur. Bu nedenle en sağlıklı değerlendirmenin hastaların kontrol grubuyla karşılaştırılması şeklindeki çalışmalar olduğunu düşünöyoruz. PH hastalarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda TDI’de azaldığı, arttığı veya kontrol gruplarıyla benzerlik olduğu gösterilen parametreler genel olarak benzer olmakla beraber bazı parametrelerin farklı çalışmalarda farklı yönde değişkenlik gösterdiği veya azalması/artması beklenen bir parametrenin arttığı/azaldığı gösterilmiştir. PW akım Doppler ve PW doku Doppler verileri ile ilgili çalışmalar incelendiğinde PH tanılı hastalarda azaldığı gösterilen başlıca parametreler şunlardır: TAPSE; triküspid akım E/A; mitral akım E, E/A ve DZ; triküspid anülüs Sa, Aa, Ea, E/A; RV Tei indeksi; bazal IVS Sa ve Ea; mitral anülüs Ea, Sa, Ea/Aa, (157-160). Arttığı gösterilen parametreler ise şunlardır: Triküspid anülüs E/Ea ve IVRT; mitral lateral anülüs IVRT ve Tei indeksi; bazal IVS Tei indeksi (157-159). Genellikle değişmediğı gösterilen parametreler ise şunlardır: Triküspid akım E, S, A; mitral akım A; triküspid anülüs Ea ve IVCT, mitral anulus Ea, Aa, Sa, Ea/Aa, IVRT; bazal IVS’den bakılan IVCT ve IVRT; LV Tei indeksi, LV ET ve RV Tei indeksi (157-159).

2B, Doppler EKO ve M-Mod EKO bulgularının yanında PH hastalarında TDI bulgularının değerlendirildiğı gittikçe artan sayıda çalışma mevcuttur. TDI parametrelerinin önemli bir bölümünün PH hastalarındaki anlamı çalışılmakla beraber en çok üzerinde durulan parametreler aşağıda da göröldüğü gibi Tei indeksi, Ea ve E/Ea değerleridir.

Miyokard performans indeksi (MPI) = Tei İndeksi

PH hastalarında RV sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak RV miyokard performans indeksinde artış saptanır. Dyer ve arkadaşları tarafından İPAH’lı çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada RV MPI’nun invazif ölçölen ortalama PAB değeri ile ilişkili olduğu ve tedavi sonrası PAB monitorizasyonu için kullanılabilereğı bildirilmiştir (113). Diğer bir çalışmada MPI değerlerinin Pulmoner Wedge basıncıyla uyumunun diğer doku Doppler parametrelerinden daha iyi olduğu gösterilmiştir (161). PH olan erişkinleri içeren bir çalışmada LV IVRT

ve RV IVRT'deki artış nedeniyle LV ve RV-MPI değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (158). Diğer bir çalışmada RV bozukluğunun değerlendirilmesinde MPI, triküspid anülüs Aa/Ea'den daha değerli bulunmuştur (162,163). Çalışmamızda kateter ile Tei indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır; ancak bunun SKK ile TDI arası sürenin ortalama 15.4 ± 18.7 ay gibi yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda hasta grubunda tüm bölgelerden (triküspid lateral ve septal anülüs, mitral lateral ve septal anülüs ve İVS) ölçülen Tei değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Sol kalp tutulumu daha belirgin olan Eisenmenger sendromu gibi durumlarda mitral anülüs Tei değerlerinin daha çok; RV etkilenmesinin daha çok olduğu idiyopatik PH hastalarında ise triküspid anülüs Tei değerlerinin daha fazla etkilenmesi beklenmekle birlikte çalışmamızda tanının idiyopatik PH veya Eisenmenger sendromu olmasının mitral, triküspid anülüs ve İVS Tei değerlerini etkilemediği görülmüştür.

Çalışmamızda mitral ve triküspid anülüs Tei değerlerinin yaş, ağırlık ve cinsiyetten etkilenmemesi; ancak İVS Tei değerinin hem yaş, hem de ağırlık ile pozitif korelasyon göstermesi nedeniyle PH tanılı hastalarda mitral ve triküspid anülüs Tei ölçümlerinin takipte ve prognozun belirlenmesinde daha pratik olduğunu söyleyebiliriz. Literatürde Tei indeksinin yaş ve diğer değişkenlerle ilişkisi üzerine farklı bilgiler mevcuttur. Sağlıklı çocuklarda RV-MPI değerlerinin yaşla değişkenlik göstermediği (164); diğer bir çalışmada ise çocuklarda LV MPI'de 3 yaşa kadar azalma olduğu, daha sonra değişiklik göstermediği bildirilmiştir (165). 38 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada MPI'nin ventriküler geometri, kan basıncı ve kalp hızından etkilenmediği; LV-MPI'nın çocuklarda 0.32 ± 0.07 ve RV MPI'nın 0.27 ± 0.09 olduğu bildirilmiştir (166).

Çalışmamızda BNP değerleri ile MPI değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamakla beraber BNP seviyeleri ile MPI değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada LV sistolik disfonksiyonuna bakılmaksızın, MPI değeri 0.45 ve üzerinde olan hastalarda < 0.45 olanlara göre BNP seviyelerinin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (167). Çalışmamızda BNP > 100 pg/ml olan hastalarda ≤ 100 pg/ml olan hastalara göre triküspid ve mitral anulus Tei değerleri benzer olmakla beraber İVS Tei değerinin BNP > 100 pg/ml olan hastalarda anlamlı olarak ($p = 0.006$) yüksek olduğu ve BNP yüksek (> 100 pg/ml) olan tüm hastalarda İVS Tei'nin

0,55 olduğu görüldü. Yaş ve vücut ağırlığından etkilenmesi nedeniyle IVS Tei değerlendirilmesi daha zor olmakla beraber, BNP'si yüksek olan hastalarda mitral ve triküspid anulus Tei değerlerine göre daha anlamlı olması nedeniyle bunun da tıpkı BNP gibi tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşünüyoruz. Ancak literatürde benzer bir veri olmadığından daha geniş serili çalışmalarla bu bilginin desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

Tei değerlerinin NYHA fonksiyonel sınıf ile kıyaslanması sonucunda, NYHA fonksiyonel sınıf 3 olan hastalarda, NYHA fonksiyonel sınıf 2 olan hastalara göre mitral lateral anulus Tei değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Literatürde benzer bir ilişkiye rastlanmadı. Ancak bu bulgu, sol ventrikülün sistolik ve diyastolik disfonksiyonunu yansıtan mitral lateral anulus Tei değerinin PH hastalarındaki NYHA fonksiyonel sınıf ile ilişkisinin sağ kalp Tei değerlerine göre daha anlamlı olduğunu, dolayısıyla PH hastalarında prognozu gösterme açısından en önemli parametrelerden biri olabileceğini göstermesi açısından önemlidir. PH olan erişkinleri içeren bir çalışmada TDI parametrelerinin 6DYM'ni etkilediği gösterilmiştir (158). Çalışmamızda ise Tei değerlerinin 6DYT ile kıyaslanması sonucunda bu iki parametre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda farklı olarak PW Doppler ile ölçülen mitral akım Tei, TDI ile ölçülen mitral septal anülüs Tei değerinden daha yüksek; PW Doppler ile ölçülen triküspid akım Tei de TDI ile ölçülen triküspid lateral anülüs Tei'den daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, PW ile ölçülen Tei değerlerinin daha yüksek olabileceğini göstermekle birlikte 2 ayrı çalışmada (168,169) bunun aksi yönde sonuçlar bildirilmiştir. Sağlıklı çocuklarda PW Doppler ile ölçülen RV Tei indeksinin, doku Doppler ile ölçülenden daha düşük olduğu; PW ile ölçülen değerlerin BSA'dan, doku Doppler ile ölçülen Tei indeksinin ise yaştan etkilendiği bildirilmiştir (168). Diğer bir çalışmada da PW ile ölçülen LV Tei indeksinin doku Doppler ile ölçülenden daha düşük olduğu; ancak bu değerlerin vücut yüzey alanı, yaş ve kalp hızından etkilenmediği belirtilmiştir (169).

Çalışmamızda ayrıca mitral septal ve lateral anülüs Tei ile ALT, triküspid septal anülüs Tei ile AST arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Tei indeksinin daha çok ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonunu yansıttığını düşünürsek;

bu hastalarda miyokard hasarı ve RV yetmezliğine bağlı hepatik konjesyon nedeniyle ALT ve/veya AST değerinin yükselebileceğini söylemek mümkündür. Çalışmamızda bu yükselmenin anlamlı olmakla birlikte normal sınırlar içinde olduğunu belirtmek istiyoruz; ancak literatürde bu ilişkiyi gösteren bir çalışma olmaması nedeniyle bu verilerin daha çok çalışma ile desteklenmesi gerekiyor.

Ea ve E/Ea

Ea dalgası diyastolik fonksiyon bozukluğu ilerledikçe progresif azalma göstermektedir. Çalışmamızda bunu destekler şekilde hasta grubunda mitral septal anulus, triküspid septal ve lateral anulus ve İVS Ea değerleri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşüktü. Mitral Ea değerinin LV disfonksiyonu olan kişilerde kardiyak mortaliteyi öngörmedeki değeri bilinmesine karşın (126,170,171), TDI velositelerinin PAH hastalarında mortaliteyi öngörme güçleri ile ilgili çalışma yoktur. Ancak Ea değerlerinin tek başına klinik seyir hakkında fikir veren iyi bir gösterge olduğu bildirilmiştir. Çeşitli klinik durumlarda, Ea değeri 5 cm/sn'den küçük olan hastalar, Ea değeri 5 cm/sn üstünde olanlara göre daha yüksek mortaliteye sahiptir (133). Takatsuki ve arkadaşları da benzer şekilde idiyopatik PAH tanılı ve çeşitli spesifik antihipertansif ilaçlar alan 51 çocukta yaptıkları çalışmada triküspid Ea velositesinin ≤ 8 cm/s olması durumunda hastaneye yatış ve akciğer transplantasyonunu içeren olaylı yaşam oranının belirgin arttığını saptamışlardır (159). Çalışmamızda triküspid Ea değeri ile prognoz hakkında fikir verebilecek olan fonksiyonel sınıf arasında anlamlı ilişki saptanmamakla beraber, fonksiyonel sınıf 3 olan hastaların fonksiyonel sınıf 2 olan hastalara göre daha düşük İVS Ea ve mitral septal E/Ea'ya sahip olduğu görüldü.

E/Ea oranı ile LV dolun basınçları tahmin edilebilir. Yüksek LV dolun basınçları olan hastaların yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sahip olabilmeleri nedeni ile artmış E/Ea oranı, bize kötü hastalık seyrini öngördürmektedir (132). Ommen ve arkadaşları (131) özellikle LV ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kişilerde septal anulustan ölçülen E/Ea oranı <8 ise LV dolun basıncının normal, 8-15 arasında ise yol gösterici değil, >15 ise LV dolun basıncının yükselmiş olduğunu göstermişlerdir. Takatsuki ve arkadaşlarının pediatrik PH hastalarında yaptıkları bir çalışmada hem mitral, hem triküspid, hem de septal ölçümlerin üçünde de E/Ea

PAH grubunda kontrol grubundan belirgin yüksek bulunmuştur (159). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde PH grubunda kontrol grubuna kıyasla mitral septal ve lateral, triküspid septal ve lateral anülüs ve İVS'den ölçülen E/Ea yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda mortalite veya hastaneye yatış ile TDI parametreleri karşılaştırılmamış; ancak E/Ea değerleri ile NYHA arasında yapılan karşılaştırılmada kötü fonksiyonel sınıf (sınıf 3) hastalarda mitral septal anulus E/Ea değerinin sınıf 2 hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu da mitral septal anulus E/Ea yüksekliğinin daha kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Aa

Elastik rekoilin azalması veya miyokardiyal sertliğin artması sonucu Aa dalga hızında artış gözlenmektedir (123,124). Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla Aa değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tek yer triküspid lateral anülüs Aa olup, bu da triküspid lateral anülüsten ölçülen Aa değerinin PH hastalarında elastik rekoil hakkında fikir vermesi açısından diğer bölgelerden daha önemli olduğunu göstermektedir.

Diğer TDI sonuçları

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada pulmoner basıncı normal (grup 1), 30-60 mmHg (grup 2) ve > 60 mmHg (grup 3) olan 3 grubun doku Doppler verileri karşılaştırılmıştır (158). Bu çalışmada gruplar arasında farklılık göstermeyen parametreler triküspid lateral anülüs Ea ve IVCT, lateral mitral anülüs Sa ve Aa, bazal İVS'den bakılan IVCT ve IVRT olarak bildirilmiş; grup 3'te daha düşük olan parametreler mitral DZ, triküspid lateral anülüs Sa ve Aa, bazal İVS Sa ve Ea; grup 3'te daha yüksek olan parametreler ise mitral lateral anülüs IVRT ve Tei indeksi, bazal İVS Tei indeksi olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise RV'de triküspid lateral ve septal IVCT ve IVRT değerleri yüksek, sol ventriküle ise sadece mitral lateral IVRT değeri yüksek, mitral lateral ve septal IVCT değerleri ise kontrol grubuna benzer bulunmuştur. PH hastalarında sol ventrikülden ziyade RV IVCT ve IVRT değerlerinin artmasının nedeni olarak şu iki faktör suçlanmıştır: Bu hastalarda PH nedeniyle İVS'nin sola kaymasının LV ejeksiyon fraksiyonunu

etkilemesine rağmen bu hastalarda LV sistolik fonksiyonunun hala korunuyor olması ve bu hastalarda IVS'nin sola şifinin LV ejeksiyon fraksiyonu ölçümünde hataya yol açabilmesi (158). Ancak PAH tanılı çocuklarda IVS'nin mekanik etkileşiminin her iki ventrikül tarafından paylaşımı ve ilerleyen PH'nın LV fonksiyonlarını etkilemesi nedeniyle TDI'de LV sistolik ve diyastolik disfonksiyonu bulguları izlenebileceği de unutulmamalıdır (159).

Takatsuki ve arkadaşlarının idiyopatik PAH tanılı ve çeşitli spesifik antihipertansif ilaçlar alan 51 çocukta yaptıkları çalışmada PAH grubunda kontrol grubundan belirgin farklılık gösteren parametreler şunlardır: hem mitral, hem triküspid, hem de septal ölçümlerin üçünde de Ea, Ea/Aa oranı ve Sa düşük; E/Ea yüksek, Aa benzer saptanmıştır. RV MPI daha yüksek, ancak LV MPI benzer bulunmuştur (159). Çalışmamızda da benzer şekilde PH grubunda kontrol grubuna kıyasla mitral septal ve lateral, triküspid septal ve lateral ve IVS'den ölçülen Ea/Aa düşük, E/Ea ve Tei yüksek bulunmuştur. Yine Ea değerleri mitral lateral anülüs dışındaki bölgelerde düşük, Sa değerleri sadece triküspid lateral anülüste düşük ve Aa değerleri ise her dört anülüste de benzer bulunmuştur. Sonuçlar Takatsuki ve arkadaşlarının ölçümlerine oldukça benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun verileri karşılaştırıldığında dikkat çeken özelliklerden biri sol kalpte her iki mitral anülüsten ölçülen Sa, AT ve IVRT değerleri gruplar arasında benzer olmasına rağmen sağ kalpte triküspid lateral anülüsten ölçülen Sa, AT ve IVRT'nin hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olmasıdır. Ayrıca PW ile ölçülen mitral akım örneğinde AT ve IVRT benzer iken; triküspid akım örneğinde AT düşük, IVRT yüksek saptanmıştır. Mitral akım A ile mitral ve triküspid anulus Aa değerleri benzer; triküspid akım A ile IVS Aa değerleri ise beklenenden daha düşük bulunmuştur. Bu veriler ışığında PH grubunda kontrol grubuna göre en az etkilenen parametreler şunlardır: PW ile ölçülen akım A, TDI Aa ve DZ değerleri. Tüm bölgelerde etkilendiği gösterilen parametreler ise E/A, Tei, E/Ea olarak saptanmıştır. Bu nedenle PH takibinde kullanılabilir en hassas ve önemli TDI parametrelerinin E/A, Tei ve E/Ea olduğunu düşünüyoruz.

Kateter ile TDI ilişkisi

Erişkinlerde yapılan çalışmaların çoğunda TDI triküspid Sa ile invazif olarak ölçülen ortalama PAB arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (172,173). Ancak Takatsuki ve arkadaşlarının primer PAH olan çocuklarda yaptıkları incelemede triküspid Ea değerinin hemodinamik verilerle uyumunun Sa'ya göre daha güçlü olduğu belirtilmiştir (159). Takatsuki ve arkadaşları primer PAH olan çocuklarda doku Doppler incelemesinden sonraki 5 gün içinde yapılan kateterizasyon verileri ile doku Doppler verilerini karşılaştırmışlar ve triküspid Ea değerinin ortalama PAB, PVR, LV end-diyastolik basıncı ve kardiyak indeks ile anlamlı korele olduğunu; triküspid Sa ile ortalama PAB arasında da Ea değeri kadar olmasa da anlamlı ilişki olduğunu; mitral E/Ea ile pulmoner wedge basıncı arasında anlamlı ilişki olduğunu; ancak mitral Ea ve Sa değerleri ile herhangi bir hemodinamik veri arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca triküspid Sa değerinin RV end-diyastolik basıncıyla uyumlu olması nedeniyle, RV diyastolik disfonksiyonunu gösteren markerlerden biri olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (159). Yu ve arkadaşları da PH'da RV diyastolik parametrelerinin (E dalgası DZ, E/A oranı ve IVRT) ciddi pulmoner arter sistolik basıncıyla korele olduğunu; kalp yetmezliği eşlik eden vakalarda ise sadece triküspid E dalgası ve DZ'nin pulmoner arter sistolik basıncıyla korele olduğunu bildirmişlerdir (153). Çalışmamızda SKK- TDI arası sürenin çok uzun olması ve arada kurulabilecek bir bağlantının bundan dolayı yanlış fikir verebilmesi nedeniyle TDI sonuçları ve TDI ile eşzamanlı olarak EKO ile ölçülen sistolik PAB verileri karşılaştırılmıştır: İki parametre arasında anlamlı korelasyon araştırıldığında sistolik PAB arttıkça mitral septal anülüs ve triküspid lateral anülüs IVCT değerlerinin de arttığı görüldü. Dolayısıyla bu iki parametrenin invazif yöntemle ölçülen sPAB tahmininde kullanımı tartışmalı olmakla beraber EKO ile ölçülen sistolik PAB'ı tahmin etmede kullanılabileceğini düşünüyoruz.

TDI ve NYHA fonksiyonel sınıf ilişkisi

Takatsuki ve arkadaşları primer PAH olan çocuklarda her 3 bölgeden baktıkları doku Doppler incelemelerinde NYHA fonksiyonel sınıf 3 ve 4'te

triküspid Ea değerinin grup 2'ye oranla anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (159). Ea ve E/Ea oranı ventrikül dolum basıncıyla ilişkili olduğundan (132) NYHA fonksiyonel sınıf 3 olan hastaların daha yüksek ventrikül dolum basıncına sahip olabilmeleri nedeniyle Ea'nın düşmesi, E/Ea oranının da artması beklenir. Çalışmamızda evre 3'te evre 2'ye göre triküspid Ea değeri benzer olmakla beraber IVS Ea değeri daha düşük, IVS E/Ea değeri ise daha yüksek bulunmuştur.

TDI ve 6DYM ilişkisi

6DYM fonksiyonel sınıf, prognoz, pulmoner arter ve RA basınçları, kardiyak indeks ile koreledir; farklı çalışmalarda bu mesafenin 250 metre (174), 332 metre (175) veya 300 metrenin altında (176) bulunmasının kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu mesafenin 500 metrenin üzerinde olması ise klinik durumun daha stabil olduğunu gösteren parametrelerdendir (1). Takatsuki ve arkadaşları primer PAH olan çocuklarda mitral Sa ile 6DYM arasında ilişki olduğunu; ancak triküspid ve septum Sa değerleri ile 6DYM arasında ilişki olmadığını saptamışlardır (159). Çalışmamızda da mitral septal Sa değeri ile 6DYM arasında pozitif korelasyon ($p=0,029$) saptanmakla beraber parsiyel korelasyon analizinde bu ilişkinin anlamlı olmadığı görüldü. Ancak 6DYM'nin <500 metre ve ≥ 500 metre olduğu 2 grubun karşılaştırılmasında 6DYM < 500 metre olan hastalarda triküspid septal ve lateral E/Ea daha yüksek, mitral lateral Ea ve DZ daha düşük, IVS Sa daha düşük bulundu. Diğer parametreler açısından 2 grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Bu bulgular triküspid lateral anulustan ölçülen E/Ea'nın 6DYM ile dolayısıyla egzersiz kapasitesi ile en iyi korelasyon gösteren parametre olduğunu göstermesi açısından ilktir.

PAH'da yürüme mesafesinin 332 metrenin (175) veya 250 metrenin (177) altında olması ve oksijen saturasyonunun $> \%10$ düşmesi (178) olumsuz prognozu göstermektedir. Miyamoto ve arkadaşlarının primer PH hastaları üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, 6DYM ile kardiyak atım hacmi arasında pozitif ilişki, 6DYM ile total pulmoner direnç arasında negatif bir ilişki saptanmıştır; fakat ortalama PAB ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmada uzun mesafe

yürüyenler (>332 metre) ve kısa mesafe yürüyenler (<332 metre) arasında sağkalım açısından belirgin fark görülmüştür (175). Çalışmamızda bu süre içinde kaybedilen hasta olmadığından sağkalım ilişkisi değerlendirilemedi; ancak EKO bulguları, BNP ve 6DYM arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

TDI ve BNP ilişkisi

BNP, duvar gerilimine cevap olarak ventrikül miyokardından salınır. RV yetmezliği PAH hastalarında temel ölüm nedenidir ve BNP/NT-proBNP seviyeleri RV disfonksiyonunun ciddiyetini yansıtır (1). Çeşitli etyolojilerden kaynaklanan erişkin PH hastalarında TDI bulguları ile serum BNP değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; triküspid ve mitral kapaktan bakılan E/Ea değerlerinin yüksek NT-proBNP seviyeleriyle korele olduğu ve bu değerlerin kardiyak remodeling şiddetini yansıttığı belirtilmiştir (138). Takatsuki ve arkadaşları çocuk idiyopatik PAH hastalarında triküspid Ea ve E/Ea ile BNP arasında anlamlı korelasyon olduğunu; ancak mitral anulus ve septum Ea değerleri ile her üç bölgenin Sa değerleri ve BNP arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (159). Çalışmamızda da benzer şekilde BNP seviyeleri > 100 olan hastalarda 100 olan hastalara göre triküspid septal anulus TDI parametrelerinin daha çok etkilendiğini gördük: Triküspid septal anulus Ea daha düşük, triküspid septal anulus E/Ea daha yüksek olup mitral anulus ve septum Ea ve Sa değerleri anlamı farklılık göstermiyordu. Ayrıca BNP yüksek olan grupta triküspid septal Ea/Aa daha düşük; mitral lateral Ea/Aa düşük ve IVS Tei daha yüksek bulundu. Bu parametrelerin ventrikül dolum basıncı ve duvar gerilimi ile ilişkili olması, ventrikül dolum basıncı ile ilişkili olan BNP değerleri ile aralarındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Ayrıca etkilenen bu parametrelerin BNP gibi, ventrikül yetmezliğinin tedaviye yanıtının izleminde kullanılabileceğini belirtmek istiyoruz. Çalışmamızda BNP düzeyleri ile AST düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. BNP düzeylerinin ventrikül duvar gerilimini yansıtmaması nedeniyle bunun yüksek olduğu hastalarda daha çok miyokard etkilenmesi ve hepatik konjesyon görüleceği ve AST yüksekliğinin bununla açıklanabileceğini düşünüyoruz.

TDI parametrelerine bosentan veya kombinasyon tedavisinin etkisi

Çalışmamızda 3 hasta dışındaki tüm hastalar bosentan veya bosantanı da içeren kombinasyon tedavisi alıyordu. Bosentansız tedavi rejimi sayısı çok az (3 hasta) olduğundan bosentanın diğer tedavi rejimleriyle karşılaştırılması istatistiksel olarak olanaklı değildi. Ancak sadece bosentan ile bosentanlı kombinasyon tedavisi alan 2 grup oluşturulduğunda tekli tedavi (bosentan) alan grupta Qp/Qs, mitral lateral anülüs Sa ve ET, triküspid septal ve lateral anülüs ET, interventriküler septum ET ve interventriküler septum Ea/Aa değerlerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Bu parametreler normalde hastalığın ileri evresinde azalması beklenen parametrelerdir; bu nedenle kombinasyon tedavisinin PH tanılı hastalarda tekli tedaviye göre daha geç başlanmış olması bu parametrelerin kombinasyon grubunda daha düşük olmasını açıklamaktadır. Yine benzer mekanizma ile triküspid lateral anülüs Tei, mitral lateral anülüs Tei ve interventriküler septum Tei değerleri de tekli tedaviye cevabı yeterli olmayan daha ileri evredeki “kombinasyon tedavisi” grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda sadece TDI yapıldığı dönemdeki fonksiyonel sınıf ve 6DYM kayıt altına alındığından bosentanın fonksiyonel sınıf ve 6DYM üzerindeki etkisi incelenememiştir. Ancak bosentan ile ilgili yapılan BREATHE-5 çalışmasında bosentanın PVR’yi ve fonksiyonel kapasiteyi düşürdüğü gösterilmiştir (179). Gatzoulis ve arkadaşları bosentanın plaseboya göre 6DYM’nde 33.2 metre artışa yol açtığını göstermişlerdir (180).

Rubin ve arkadaşları adolesan ve erişkin hastaları içeren çalışmada 125mg/doz bosentan tedavisi ile 6DYM’deki iyileşmenin 8 haftadan sonra daha az olduğunu, 250 mg/doz bosentan tedavisinde ise 6DYM’deki iyileşmenin 8 haftadan sonra da devam ettiğini bildirmişlerdir (181). Çalışmamızda bosentan dozu ve süresi ile 6DYM arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda kombinasyon tedavisi alan grupta tekli tedavi alan gruba göre 6DYM, PAB, BNP, 2B EKO bulguları ve laboratuvar parametreleri arasında ilişki saptanmamakla beraber kombinasyon grubundaki hastaların genellikle daha ileri evrede hastalar olması nedeniyle bu evrede bazı TDI parametrelerinde bozulma daha belirgindir (Bakınız tablo 4).

TDI verilerinin prognoz ile ilişkisi

PAH tanısı konulması ile tedavi başlanması arasındaki süreçte olası tedavi rejimlerinin ve prognozun belirlenmesi için hastalığın ağırlık derecesinin değerlendirilmesi gerekir. Bunun için klinik, ekokardiyografik ve hemodinamik parametreler değerlendirilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği fonksiyonel sınıflar sağkalım olasılığının güçlü bir göstergesidir (1). Tedavi edilmemiş İPAH vakalarında ortalama yaşam DSÖ I ve II hastalarda 6 yıl, DSÖ III hastalarda 2.5 yıl ve DSÖ IV hastalarda 6 ay olarak bildirilmiştir (182). Çok genç veya ileri yaş (<14 yaş veya >65 yaş), egzersiz kapasitesinde azalma, senkop, hemoptizi ve RV yetersizliği bulguları da İPAH' da kötü prognozu gösterir (1).

SKK ile ölçülen hemodinamik değerler olan pulmoner arter oksijen saturasyonu, RA basıncı, kalp debisi, PVR ve belirgin vazoreaktivite yanıtının prognoz üzerine etkileri vardır. PAB' nin da prognostik önemi olmasına karşın, ileri hastalık evrelerinde RV yetersizliği nedeniyle düşer ve güvenilirliği azalır (1). Çalışmamızda TDI parametrelerinin prognoz üzerine etkisinin incelenmesi için daha uzun süreli çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak NYHA fonksiyonel sınıf 3 olan hastalarda fonksiyonel sınıf 2 olan hastalara göre anlamlı farklılık gösteren parametrelerin (triküspid septal anulus ET, mitral septal anulus E/Ea, mitral lateral anulus Tei indeksi, IVS Ea, IVS Ea/Aave IVS IVCT) prognozun belirlenmesinde dikkate alınması gerektiğini düşünüyoruz.

TDI ve mortalite ile ilişkisi

Spesifik tedavi alan hastalarda mortalite, almayanlara göre daha düşüktür ve sınıf I-II olan hastaların sağkalımı sınıf III-IV olan hastalaradan daha iyidir (183). Günümüzde spesifik PAH tedavileriyle, Yung ve arkadaşları (184) İPAH'lı çocuk hastalarda 1,5,10 yıllık sağkalımı %97, 97 ve 78; Haworth ve Hislop ise (185) 1,3,5 yıllık sağkalımı İPAH'ta %86, 80, 72 ve APAH-konjenital kalp hastalığında %92, 84, 57 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamız sadece TDI yapılan zamanı içerdiğinden ve inceleme sonrası henüz kaybedilen hasta olmadığından TDI bulgularının mortalite ile ilişkisi değerlendirilememiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza Ocak 2011-Haziran 2012 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü'nün izleminde olan pulmoner hipertansiyon tanılı 34 hasta ve kontrol grubu olarak 43 sağlıklı çocuk alınmış olup, hastaların ve kontrol grubunun doku Doppler ekokardiyografi görüntüleme bulguları karşılaştırılmış, bulguların pulmoner hipertansiyon izleminde başvuru olan diğer parametreler ile ilişkileri aşağıda sunulmuştur.

1. Hasta grubunda erkek/kız oranı 15/19, yaş ortalaması 13 yıl (1,1-32 yıl), ağırlık ortalaması 35,5 (6-66 kg) idi. Kontrol grubunda erkek/kız oranı 23/20, yaş ortalaması 9 yıl (2,1-18 yıl), ağırlık ortalaması 31 kg (11-65 kg) idi. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş ve kilo dağılımı homojen olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
2. Hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p<0,005$) daha yüksek saptanan TDI parametreleri şunlardı: Mitral akım E, triküspid akım E ve IVRT, mitral lateral anülüs IVRT, mitral lateral anülüs E/Ea, mitral lateral anülüs Tei indeksi, mitral septal anülüs E/Ea, mitral septal anülüs Tei indeksi, triküspid lateral anülüs IVCT ve IVRT, triküspid lateral anülüs E/Ea, triküspid lateral anülüs Tei indeksi, triküspid septal anülüs IVRT ve IVCT, triküspid septal anülüs E/Ea, triküspid septal anülüs Tei indeksi, interventriküler septum deselerasyon zamanı ve IVRT, interventriküler septum Tei indeksi. Bu parametreler sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunda yükselen TDI parametreleri olup, bulgular pulmoner hipertansiyonlu çocuklarda hem sağ, hem de sol ventrikül fonksiyonlarının bozulduğunu göstermektedir.
3. Hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0,005$) daha düşük saptanan TDI parametreleri şunlardı: Mitral akım E/A, triküspid akım A ve akselerasyon zamanı, triküspid akım E/A, mitral lateral anülüs E/A, mitral septal anülüs ejeksiyon time (ET), mitral septal anülüs E ve E/A, triküspid lateral anülüs Sa, triküspid lateral anülüs Ea, triküspid lateral anülüs E/A ve akselerasyon time, triküspid septal anülüs ET, triküspid septal anülüs Sa, triküspid septal anülüs Ea, triküspid septal

anülüs E/A, interventriküler septum Ea, interventriküler septum Aa, interventriküler septum Ea/Aa ve ET. Bu bulgular PH'lı çocuklarda hem sol hem sağ ventrikül fonksiyonlarının etkilendiğini göstermektedir.

4. Hasta grubunda TAPSE değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde daha düşük saptandı ($p < 0.001$). Bu bulgu, PH'lı hastalarda RV fonksiyonlarının bozulduğunu göstermektedir.
5. Hasta grubunda 10 hasta idiyopatik PH, 24 hasta Eisenmenger sendromu tanılı idi. Bu iki grup karşılaştırıldığında idiyopatik PH grubunda triküspid akım A daha düşük, triküspid akım E/A daha yüksek, mitral lateral anülüs Sa ve interventriküler septum Aa daha düşük bulundu. İdiyopatik PH grubunda daha düşük bulunan diğer parametreler mitral septal anülüs AT, IVCT, ET; mitral lateral anülüs ET; triküspid septal anülüs ET; triküspid lateral anülüs IVCT ve ET; interventriküler septum ET idi. Ancak incelenen TDI parametrelerinin idiyopatik PH ve Eisenmenger sendromu gruplarında büyük oranda benzer olduğu görüldü. Bu da her iki etyolojinin de sistolik ve diyastolik fonksiyonları benzer şekilde etkilediğini düşündürmektedir.
6. Hastaların verileri aldıkları spesifik tedaviye göre karşılaştırıldı. Sadece bosentan alan hastalar grup 1'i, bosentan ile birlikte diğer bir antihipertansif ilacı (kombinasyon tedavisi) alan hastalar grup 2'yi oluşturdu. Buna göre mitral lateral anülüs Sa, mitral lateral anülüs ET, triküspid lateral ve septal anülüs ET, interventriküler septum E/A, interventriküler septum EF değerleri grup 1 hastalarda anlamlı olarak daha yüksek idi. Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek saptanan parametreler ise şunlardı: Mitral ve triküspid lateral anülüs Tei, interventriküler septum Aa ve interventriküler septum Tei değerleri. Grup 2'nin tekli tedaviye cevap vermeyen ve kombinasyon tedavisi alan hastalardan oluşmasından dolayı bu grupta temel TDI parametreleri daha çok bozulma gösteriyordu.
7. Çalışmaya alınan tüm hastalar NYHA fonksiyonel sınıf 2 veya 3 olup, sınıf 1 veya sınıf 4 hasta yoktu. Sınıf 2 ve 3 olan hastalar karşılaştırıldığında mitral septal anülüs E/Ea ($p=0.050$), mitral lateral anülüs Tei indeksi ($p=0.009$) ve IVS'den ölçülen IVCT'nin ($p=0.039$) NYHA fonksiyonel sınıf 3 olan hastalarda NYHA fonksiyonel sınıf 2 olan hastalara göre anlamlı

olarak daha yüksek olduğu saptandı. Bu da bu parametrelerin kötü prognoz belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

8. Hastalar BNP düzeyi ≤ 100 pg/ml ve > 100 pg/ml olmak üzere 2 gruba ayrıldığında, BNP > 100 pg/ml olan grupta triküspid septal anülüs Ea ve Ea/Aa değerlerinin BNP < 100 pg/ml olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük, olduğu (p değerleri sırasıyla 0.002 ve <0.001); triküspid septal E/Ea ve IVS Tei indeksinin ise BNP'si yüksek olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu (p değerleri sırasıyla 0.006 ve 0.006) saptandı. Bu veriler triküspid kapaktan ölçülen Ea, Ea/Aa, E/Ea ve IVS'dan ölçülen Tei indeksinin BNP'ye benzer şekilde ventrikül yetmezliğininin takibinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.
9. Hastalar 6DYM'ne göre 6DYM < 500 metre ve ≥ 500 metre olarak 2 gruba ayrıldığında 6DYM < 500 metre olan hastalarda mitral lateral anülüs Ea, IVS Sa anlamlı olarak düşük; triküspid septal ve lateral anülüs E/Ea ise anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu bulgular ventrikül fonksiyonları daha kötü olan hastaların daha az mesafe yürüyebildiğini; ayrıca bu parametrelerin 6DYM gibi, tedavinin takibinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.
10. EKO'da TY jetinden ölçülen sPAB < 70 mmHg ve ≥ 70 mmHg olan 2 grup karşılaştırıldığında sPAB ≥ 70 mmHg olan hastalarda mitral akım IVRT (p=0.036) ve IVS IVRT (p=0.030) değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.
11. Yaş ve vücut ağırlığı ile anlamlı korelasyon saptanan parametreler incelendiğinde triküspid septal anülüs IVRT, triküspid lateral anülüs IVRT, IVS IVRT ve IVS Tei indeksinin hem yaş hem de vücut ağırlığı ile doğru orantılı olarak artan parametreler olduğu görüldü. Mitral septal anülüs Ea değeri ise hem yaş, hem de vücut ağırlığı ile anlamlı şekilde negatif korelasyon gösteriyordu. Bulgular, TDI parametrelerinin yaş ve vücut ağırlığından etkilenebileceğini göstermektedir.
12. TDI verileri ile yaş ve vücut ağırlığı arasındaki bu ilişkiye rağmen, hastanın cinsiyetine göre anlamlı farklılık gösteren sadece 2 parametre vardı: Erkek hastalarda mitral septal IVCT ve triküspid lateral DZ değerlerinin anlamlı

olarak daha yüksek olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla 0,021 ve 0,015). Diğer parametrelerin hiğbiri cinsiyetten etkilenmiyordu. Bu veri, cinsiyetin TDI parametrelerine etkisinin olmadığını veya çok az olduğunu destekleyen literatür verileri ile uyumludur.

7. KAYNAKLAR

1. Galié N, Hoeper MM, Humbert M, et al. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal* 2009; 30: 2493-2537.
2. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Cabalero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-109.
3. 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.
4. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 43-54.
5. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792–3800.
6. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088–1093.
7. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108–113.

8. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433–1439.
9. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44:1502–1510.
10. Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, et al. Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension. *Pneumologie* 2006; 60: 749-771.
11. Beghetti M, Galie N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 733–740.
12. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:100–105.
13. Crosby A, Jones FM, Southwood M et al. Pulmonary vascular remodeling correlates with lung eggs and cytokines in murine schistosomiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 279–288
14. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1964–1973.
15. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004;183:65–70
16. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:25–32

17. Yurdakul S, AYTEKİN S. Pulmoner hipertansiyonda tanı algoritmaları. *Anadolu Kardi yol Derg* 2010; 10: Suppl 1; 14-26
18. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216–223.
19. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension (published erratum appears in *Lancet* 1999; 353: 74). *Lancet* 1998; 352: 719-725.
20. Saylam GS. Pediyatrik pulmoner hipertansiyon. İçinde: Kaymaz C, Küçüköğlü MS, editörler. *Pulmoner Hipertansiyon*. 1.baskı, Aves Yayıncılık, 2012.sy 195-219
21. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680–684.
22. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–1472
23. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750–757.
24. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007;28:1187–1189
25. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;122:1668–1673

26. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;353:1579–1583.
27. Alehan D. Sistemik-pulmoner şantların kapatılma kriterleri. Pulmoner hipertansiyonda ekokardiyografi. İçinde: Kaymaz C, Küçüköğlü MS, editörler. *Pulmoner Hipertansiyon*. 1.baskı, Aves Yayıncılık, 2012.sy 235-241
28. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–117.
29. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000;117:19–24.
30. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:844–848.
31. Dresdale DT, Michtom RJ, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. *Bull N Y Acad Med* 1954; 30: 195-207.
32. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:32–42
33. Atkinson C, Stewart S, Upton PD, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation* 2002; 105: 1672-1678.
34. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF- β type -II receptor BMPR2 in pulmonary hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27: 121-132.

35. Alan B, Nalbantgil S. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda genetik, hücrel ve moleküler mekanizmalar. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: Özel Sayı 1; 9-13
36. Heath D, Edwards J. Pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. *Circulation* 1958;18:533
37. Rabinovitch M, Haworth SG, Castaneda AR, Nadas AS, Reid LM. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation* 1978;58:1107–1122
38. Kayıkçioğlu M. Pulmoner hipertansiyonda etiopatogenez: İnflamasyon, vasküler yeniden şekillenme. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: Özel Sayı 1; 5-8
39. Perros F, Dorfmüller P, Souza R et al. Dendritic cell recruitment in lesions of human and experimental pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 462–468
40. Pullamsetti SS, Savai R, Janssen W, et al. Inflammation, immunological reaction and role of infection in pulmonary hypertension. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 7–14
41. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, et al. İnflammation, Growth Factors, and Pulmonary Vascular Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S10–9
42. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated Levels of Inflammatory Cytokines Predict Survival in Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2010;122:920-927
43. Balabanian K, Foussat A, Dorfmüller P, et al. CX3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1419–1425.

44. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselín I, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:534–539.
45. Itoh T, Nagaya N, Ishibashi-Ueda H, et al. Increased plasma monocyte chemoattractant protein-1 level in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respirology* 2006;11:158–163
46. MacLean MR, Deuchar GA, Hicks MN, et al. Overexpression of the 5-hydroxytryptamine transporter gene: effect on pulmonary hemodynamics and hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:2150–2155.
47. Weir EK, Reeve HL, Huang JM, et al. Anorexic agents aminorex, fenfluramin, and dexfenfluramin inhibit potassium current in rat pulmonary vascular smooth muscle and cause pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1996; 94: 2216-2220.
48. Levy M, Maurey C, Celermajer DS, et al. Impaired Apoptosis of Pulmonary Endothelial Cells Is Associated With Intimal Proliferation and Irreversibility of Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardio* 2007;49:803-810
49. Rodríguez-Pascuala F, Busnadiego O, Lagaresa D, Lamasa S. Role of endothelin in the cardiovascular system. *Pharmacological Research* 2011; 63: 463–472
50. Vizzaa CD, Letiziab C, Petramalab L, et al. Venous endothelin-1 (ET-1) and brain natriuretic peptide (BNP) plasma levels during 6-month bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension. *Regulatory Peptides* 2008;151:48-53
51. Cella G, Bellotto F, Toma F, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1226-1230.

52. Lincoln TM. Cyclic GMP and phosphodiesterase 5 inhibitor therapies: what's on the horizon? *Mol Pharmacol* 2004; 66: 11-13.
53. Cristman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 237: 70-75.
54. Tuder RM, Chacon M, Alger L, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 2001;195:367–374.
55. Jones PL, Cowan KN, Rabinovitch M. Tenascin-C, proliferation and subendothelial fibronectin in progressive pulmonary vascular disease. *Am J Pathol* 1997;150:1349–1360.
56. Petkov V, Mosgeoller W, Zieche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111: 1339-1346.
57. Yuan JX, Wang J, Juhaszova M, Gaine SP, Rubin LJ. Attenuated K channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 351: 726-727.
58. Michelakis ED, McMurtry MS, Wu XC, et al. Dichloroacetate, a metabolic modulator, prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats: role of increased expression and activity of voltage gated potassium channels. *Circulation* 2002; 105: 244-250.
59. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108 –113.

60. Crosby A, Jones FM, Southwood M et al. Pulmonary vascular remodeling correlates with lung eggs and cytokines in murine schistosomiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 279–288.
61. Rabinovitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 213S-24S.
62. Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M. Elastase and matrix metalloproteinase inhibitors induce regression, and tenascin C antisense prevents progression, of vascular disease. *J Clin Invest* 2000; 105: 21-34.
63. Weissmann N, Tadic A, Hanze J, et al. Hypoxic vasoconstriction in intact lungs: a role for NADPH oxidase-derived H₂O₂ Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 279: L683-690.
64. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493–498.
65. Fuso L, Baldi F, and Di Perna A. Therapeutic strategies in pulmonary hypertension. *Front. Pharmacol*, 2011; 2:21. doi: 10.3389/fphar.2011.00021
66. Alam S, Palevsky HI. Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 91-115
67. Peacock A, Naeije R, Galie N, Reeves JT. End points in pulmonary arterial hypertension: the way forward. *Eur Respir J* 2004; 23: 947-953.
68. Okutucu S, Tokgözoğlu L. Güncel kılavuzlar ışığında pulmoner hipertansiyonda tedavi algoritmaları. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: Özel Sayı 2; 19-26

69. Benedict N, Seybert A, and Mathier MA. Evidence-Based Pharmacologic Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clinical Therapeutics*, 2007; 29; 2134-2153
70. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131: 1917-1928.
71. Alehan D, Yıldırım I, Şahin M, Özkutlu S, Karagöz T. Long-term inhaled iloprost use in children with pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young* 2012;22:396-403.
72. Takaoka S, Faul JL, Doyle R. Current therapies for pulmonary arterial hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;11:137–148
73. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
74. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-434.
75. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353: 2148-2157
76. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 78-84.

77. Hoeper MM. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Herz* 2005; 30: 326-331.
78. Hawkins A and Tulloh R. Treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5 509–524
79. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-903.
80. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441–447.
81. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2049–2056.
82. Bai Y, Sun L, Hu SW, and Wei Y. Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-Analysis. *Cardiology* 2011;120:157–165
83. Hoeper MM, Dinh-Xuan AT. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: still more questions than answers. *Eur Respir J* 2004; 24: 339-340.
84. Morice AH, Mulrennan S, Clark A. Combination therapy with bosentan and phosphodiesterase-5 inhibitor in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 180.
85. Gruenig E, Michelakis E, Vachiery JL, et al. Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of the COMPASS-1 study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 1343-1352.

86. Lunze K, Gilbert N, Mebus S, et al. First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (Suppl. 3): 32–38
87. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-1263.
88. Kutlu CA. Pulmoner hipertansiyonda transplantasyon. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: Özel Sayı1; 39-41
89. Corris PA. Atrial Septostomy and Transplantation for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:493–502
90. Saggar R, Lynch JP, Ross D. Pulmonary arterial hypertension and lung transplantation. In: Lynch JP, Ross D, editors. *Lung and Heart-Lung Transplantation*. New York: Taylor&Francis Group; 2006. p.147-64.
91. Rich S, Levy PS. Characteristics of surviving and nonsurviving patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1984;76:573–578
92. Glanville AR, Burke CM, Theodore J, Robin ED. Primary pulmonary hypertension. Length of survival in patients referred for heart–lung transplantation. *Chest* 1987;91:675–681
93. Gammie JS, Keenan RJ, Pham SM, et al. Single versus double-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 397-402.
94. Mendeloff EN, Meyers BF, Sundt TM, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 209-217.

95. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol* 2000;522 Pt 2:177–185.
96. Do EZ, Fukumoto Y, Takaki A, et al. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2009;73:1731–1739.
97. Ishikura K, Yamada N, Ito M, et al. Beneficial acute effects of rho-kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2006;70:174–178.
98. Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, et al. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2005;91:391–392.
99. Murray F, Patel HH, Suda RY, et al. Expression and activity of cAMP phosphodiesterase isoforms in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with pulmonary hypertension: role for PDE1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292: 294-303.
100. Hawkins A, Tulloh R. Treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5:509-524.
101. Hervé P, Launay JM, Scrobohaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995;99: 249–254.
- .
102. Marcos E, Adnot S, Pham MH, et al. Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:487–493.
103. Guignabert C, Raffestin B, Benferhat R, et al. Serotonin transporter inhibition prevents and reverses monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circulation* 2005;111:2812–2819.

- 104.Castillo L, Beaumier L, Ajami AM, Young VR. Whole body nitric oxide synthesis in healthy men determined from [15N] arginine-to-[15N] citrulline labeling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:11460–11465.
- 105.McMullan DM, Bekker JM, Parry AJ, et al. Alterations in endogenous nitric oxide production after cardiopulmonary bypass in lambs with normal and increased pulmonary blood flow. *Circulation* 2000;102:172–178.
- 106.Barr FE, Beverley H, VanHook K, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on urea cycle intermediates and nitric oxide levels after congenital heart surgery. *J Pediatr* 2003;142:26–30.
- 107.Fuso L, Baldi F and Di Perna A. Therapeutic strategies in pulmonary hypertension. *Frontiers in Pharmacology* 2011;2:1-15
- 108.Ghofrani HA, and Grimminger F. Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. *Eur Respir Rev* 2009;18, 35–41.
- 109.Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble gua-nylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:785–792.
- 110.Altieri DC. Survivin and apoptosis control. *Adv Cancer Res* 2003; 88:31–52.
- 111.Guerard P, Rakotoniaina Z, Goirand F, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, pravastatin, prevents the development of monocrotalineinduced pulmonary hypertension in the rat through reduction of endothelial cell apoptosis and overexpression of eNOS. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2006;373:401–414.

112.Rakotoniaina Z, Guerard P, Lirussi F, et al. Celecoxib but not the combination of celecoxib + atorvastatin prevents the development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008;378:241–251.

113.Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Sevvard JB. Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:1157-1161

114.Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009;179:615–621.

115.Chemla D, Castelain V, Humbert M, et al. New Formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* 2004;126:1313-1317

116.Kaymaz C, Tokgöz HC, Öztürk S. Pulmoner hipertansiyonda ekokardiyografi. İçinde: Kaymaz C, Küçüköğlü MS, editörler. *Pulmoner Hipertansiyon*. 1.baskı, Aves Yayıncılık, 2012.sy 71-88

117.Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, et al. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66-75

118.McDicken WN, Sutherkland GR, Moran CM, et al. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound in Medicine & Biology* 1992;18:651-654

119.Powell BD, Espinosa RE, Yu CM, Oh JK. Doku Doppler görüntüleme, strain görüntüleme ve dissenkroni değerlendirilmesi. İçinde: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ (eds). *The Echo Manual*. 3.baskı (Türkçe), İzmir Güven Kitabevi, 2009; sy 80-98

120. De Boeck BW, Cramer MJ, Oh JK, van der Aa RP, Jarasma W. Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J* 2003;146:411-419
121. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-875
122. Isaaaz K: What are we actually measuring by Doppler tissue imaging? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:897-899
123. Pai RG, Gill KS. Amplitudes, durations, and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: I. Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:105-111
124. Zamarano J, Wollbridge DR, Ge J, Drocd J, Nesser J, Erbel L. Noninvasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography. A comparison with invasive hemodynamics. *Eur Heart J* 1997;18:330-339
125. Azevedo J, Garcia-Fernandez MA, Puerta P, et al. Pattern of pulsed Doppler tissue imaging of regional ventricular wall diastolic velocities in a normal population: Its relation with the left ventricular Doppler inflow profile (abs). *Eur Heart J* 1995;116:451,2640
126. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-480
127. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:278-285

128. Ha JW, Oh JK, Pellikka PA, et al. Diastolic stress echocardiography: A novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:63-68
129. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM: Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000;45:813-825
130. Nagueh SF, Middleton KJ, Koppelen HA, et al. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-1533
131. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-1794
132. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e': A powerful predictor of survival following acute myocardial infarction (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:452A
133. Wang M, Yip GW, Wang AY, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:820-826
134. Utsunomiya H, Nakatani S, Nishihira M, et al. Value of estimated right ventricular filling pressure in predicting cardiac events in chronic pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:1368-1374.
135. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins publication; p:228-233

136. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989;80:353–360.
137. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1214–1219.
138. Andeeva IuA, Saidova MA, Martyniuk TV, Masenko VP, Chazova IE. Tissue myocardial Doppler echocardiographic evaluation of right ventricle function and the level of natriuretic peptides in patients with pulmonary hypertension of various etiologies. *Ter Arkh* 2010;82:27-34.
139. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838–847.
140. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034–1041.
141. Borgeson DD, Sevvard JB, Miller FA, Oh JK, Tajik AJ. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:832-837.
142. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-1219.
143. Bacal F, de Freitas AF Jr, Moreira LF, et al. Validation of cutoff value on echo Doppler analysis to replace right heart catheterization during pulmonary hypertension evaluation in heart transplant candidates. *Transplant Proc* 2010;42:535-538.

144. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. American College of Chest Physicians. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidencebased clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:14-34.

145. Acikel M, Kose N, Aribas A, et al. The Effect of Pulmonary Hypertension on Left Ventricular Diastolic Function in Chronic Obstructive Lung Disease: A Tissue Doppler Imaging and Right Cardiac Catheterization Study. *Clin Cardiol* 2010;33: 8, E13–E18

146. Nunez-Gil IJ, Rubio MD, Carton AJ, et al. Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:674-680.

147. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, et al. Reference Values of Tricuspid Annular Peak Systolic Velocity in Healthy Pediatric Patients, Calculation of Z Score, and Comparison to Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. *Am J Cardiol* 2012;109:116 –112

148. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, et al. Systolic right ventricular function in preterm and term neonates: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 258 patients and calculation of Z-score values. *Neonatology* 2011;100:85-92

149. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:715-719.

- 150.Krowka MJ. Pulmonary hypertension. Diagnostics and therapeutics. Mayo Clin Proc 2000;75:625–630.
- 151.Simpson IA. Echocardiographic assessment of the long axis: a simple solution to a complex problem. Heart 1997;78:211–212.
- 152.Ruan Q, Nagueh SF. Clinical application of tissue Doppler imaging in patients with idiopathic pulmonary hypertension. Chest 2007;131:395-401
- 153.Yu CM, Sanderson JE, Chan S, Yeung L, Hung YT, Woo KS. Right Ventricular Diastolic Dysfunction in Heart Failure Circulation 1996; 93:1509-1514
- 154.Ozer N, Tokgozoglu L, Coplu L, Kes S. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular diastolic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Soc Echocardiogr 2001;14:557–561.
- 155.Yilmaz R, Gencer M, Ceylan E, et al: Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:873–881.
- 156.Cui W, Roberson DA, Chen Z, Madronero LF, Cuneo BF. Systolic and diastolic time intervals measured from Doppler tissue imaging: normal values and Z-score tables, and effects of age, heart rate, and body surface area. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:361-70
- 157.Huez S, Vachier JL, Unger P, Brimiouille S, and Naeije R. Tissue Doppler Imaging Evaluation of Cardiac Adaptation to Severe Pulmonary Hypertension. Am J Cardiol 2007;100:1473–1478
- 158.Chang SM, Lin CC, Hsiao SH, et al. Pulmonary Hypertension and Left Heart Function: Insights from Tissue Doppler Imaging and Myocardial Performance Index. Echocardiography 2007;24:366-373

159. Takatsuki S, Nakayama T, Jone PN, et al. Tissue Doppler Imaging Predicts Adverse Outcome in Children with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *J Pediatr* 2012 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.050>)
160. Lammers AE, Haworth SG, Riley G, Maslin K, Diller GP, Marek J. Value of tissue Doppler echocardiography in children with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:504-510
161. Galie N, Manes A, Ugucioni L, et al. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 1998;114:184-94
162. Miyahara Y, Ikeda S, Yoshinaga T, Yamaguchi K, Nishimura-Shirono E, Yamasa T, et al. Echocardiographic evaluation of right cardiac function in patients with chronic pulmonary diseases. *Jpn Heart J* 2001; 42: 483-93.
163. Yamaguchi K, Miyahara Y, Yakabe K, et al. Right ventricular impairment in patients with chronic respiratory failure on home oxygen therapy-non-invasive assessment using a new Doppler index. *J Int Med Res* 1998; 26: 239-247.
164. Ishii M, Eto G, Tei C, et al. Quantitation of the global right ventricular function in children with normal heart and congenital heart disease: a right ventricular myocardial performance index. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 416-421.
165. Eto G, Ishii M, Tei C, Tsutsumi T, Akagi T, Kato H. Assessment of global left ventricular function in normal children and in children with dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:1058-1064.
166. Jurko A Jr, Jurko A, Minarik M. Doppler-derived myocardial performance index in healthy children. *Bratisl Lek Listy* 2011;112:77-79

167. Ono M, Tanabe K, Asanuma T, et al. Doppler echocardiography-derived index of myocardial performance (TEI index): comparison with brain natriuretic peptide levels in various heart disease. *Jpn Circ J* 2001; 65: 637-642
168. Roberson DA, Cui W. Right ventricular Tei index in children: effect of method, age, body surface area, and heart rate. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:764-770
169. Cui W, Roberson DA. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue Doppler imaging, pulsed wave Doppler, and M-mode echocardiography normal values. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1438-1445
170. Wang M, Yip G, Yu CM, et al. Independent and incremental prognostic value of early mitral annulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:272-277.
171. Richartz BM, Werner GS, Ferrari M, Figulla HR. Comparison of left ventricular systolic and diastolic function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and mild heart failure versus those with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2002;90:390-394.
172. Rajagopalan N, Simon MA, Mathier MA, Lopez-Candales A. Identifying right ventricular dysfunction with tissue Doppler imaging in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2008;128:359-363.
173. Huez S, Vachiery JL, Unger P, Brimiouille S, Naeije R. Tissue Doppler imaging evaluation of cardiac adaptation to severe pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2007;100:1473-1478.
174. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-788

175.Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–492.

176.Paciocco G, Martinez FC, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minutes walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647-652

177.Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780–788.

178.Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647–652.

179.Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. BREARTHE-5. *Circulation* 2006;114:48-54.

180.Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *International Journal of Cardiology* 2008;127 (81):27-32.

181.Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903

182.D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–349.

183.Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;121:20-25.

184.Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, et al. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 1994;110:660-665

185.Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart* 2009;95:312-317