



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**EİSEN MENDER SENDROMLU HASTALARDA KALP
HIZI DEĞİŞKENLİĞİ İLE EKOKARDİYOĞRAFİK
PARAMETRELER VE SERUM BELİRTEÇLERİ BNP
TROPONİN I ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. BURAK SEZENÖZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. GÜLTEN TAÇOY

ANKARA

MAYIS 2014



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**EİSEN MENDER SENDROMLU HASTALARDA KALP
HIZI DEĞİŞKENLİĞİ İLE EKOKARDİYOĞRAFİK
PARAMETRELER VE SERUM BELİRTEÇLERİ BNP
TROPONİN I ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. BURAK SEZENÖZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. GÜLTEN TAÇOY

ANKARA

MAYIS 2014

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji ihtisasımı yapmaktan büyük gurur duyduğum ve yüce gönüllülüğü ile beni aralarına kabul eden Gazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer tüm hocalarım; Prof. Dr. Atiye Çengel'e, Prof. Dr. Bülent Boyacı 'ya, Prof. Dr. Rıdvan Yalçın'a, Prof.Dr. Murat Özdemir'e, Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Prof. Dr. Mustafa Cemri'ye, Prof.Dr. Yusuf Tavil'e, Doç. Dr. Sedat Türkoğlu'na, Doç. Dr. Asife Şahinarslan'a ve Öğr. Gör. Dr. Salih Topal'a teşekkürlerimi sunarım. Saygıdeğer hocalarımla eğitim süresi boyunca verdikleri tüm emekleri için minnettarım. Anabilim Dalımız kurucu öğretim üyeleri Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Prof. Dr. Övsev Dörtlemez'e, ayrıca birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm Kardiyoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Tez konumun planlanması ve hazırlanmasında büyük emeği olan ve hiç bir zaman yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Gülten Taçoy hocama ve tezime sağladığı katkılardan dolayı Prof. Dr. Serdar Kula'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Yaşamımın her anında karşılıksız sevgi ve desteğini esirgemeyen değerli annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

Hayatımın son 7 yılını beraber geçirdiğim ve kalanını da paylaşmayı ümit ettiğim sevgili eşim Dr. Almıla Sarıgül Sezenöz'e verdiği destek ve yardımları için sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
TABLolar	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Pulmoner Hipertansiyon	6
2.2 Doğumsal Kalp Hastalıkları ve Pulmoner Hipertansiyon.....	8
2.2.1 DKH ve Pulmoner Hipertansiyon Fiziopatolojisi.....	11
2.2.2 Pulmoner Hipertansiyona Neden olan Doğumsal Kalp Hastalıkları.....	13
2.2.2.2 Ventriküler Septal Defekt	15
2.2.2.3 Atriyoventriküler Septal Defekt	17
2.2.2.4 Patent Duktus Arteriozus (PDA)	20
2.2.2.5 Trunkus Arteriozus	21
2.2.3 EİSEN MENGER SENDROMU	22
2.2.3.1 Tanımı	22
2.2.3.2 Epidemiyoloji	22
2.2.3.3 Fiziopatoloji	22
2.2.3.4 ES diğer PAH formları arasındaki farklar	23
2.2.3.5 Belirtiler Semptomlar ve Fizik Muayane Bulguları	25
2.2.3.6 Tanı ve Takip	26
2.2.3.6.1 Elektrokardiyografi	26
2.2.3.6.2 Akciğer Filmi.....	26
2.2.3.6.3 Ekokardiyografi	27
2.2.3.6.4 Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (KMRG).....	29
2.2.3.6.5 Kan Tetkikleri ve Biyokimyasal Parametreler	29
2.2.3.6.6 Egzersiz Kapasitesi	31

2.2.3.6.7 Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite Testi.....	32
2.2.3.7 Mortalite Sebepleri	34
2.2.3.8 Tedavi.....	35
2.2.4. KALP HIZI DEĞİŞKELİĞİ	41
2.2.4.1. Tanım	41
2.2.4.2. Kalp Hızı Değişkenliği Analizi.....	41
2.2.4.3 Anormal HRV parametrelerinin Klinik Önemi	42
2.2.4.4 Otonomik Disfonksiyon ve Pulmoner Hipertansiyon.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1 Hasta Seçimi	45
3.2 Ekokardiyografik İnceleme	46
3.3 24 Saatlik Holter EKG Kaydı	47
3.4 İSTATİKSEL ANALİZ	48
4. SONUÇLAR.....	49
5. TARTIŞMA	53
5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	55
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKÇA:	57
8. ÖZET	76
9. ABSTRACT	79
10. ÖZGEÇMİŞ:	81

TABLÖLAR

Tablo 1: Pulmoner Hipertansiyonun güncellenmiş Sınıflandırması (NICE)

Tablo 2: Pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkili sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma olan doğumsal şantların anatomik ve patofizyolojik sınıflandırması

Tablo 3: Doğumsal kalp hastalığı ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon için güncellenmiş klinik Sınıflama

Tablo 4: PAH hastalarında hastalığın ciddiyetini , stabilitesini ve prognozunu tayin etmek için kullanılan parametreler

Tablo 5: Pulmoner Hipertansiyonun fonksiyonel sınıflaması

Tablo 6: Doğumsal kalp hastalığı ilişkili PAH hastalarında kardiyak şantların kapatılması için kriterler

Tablo 7: Eisenmenger sendromlu hasta grubunun bazal demografik özellikleri

Tablo 8: HRV parametrelerinin gruplar arasındaki ilişki

Tablo 9: HRV parametreleri ve TAPSE, BNP ve troponin I düzeyleri, 6DYT ve fonksiyonel kapasite arasındaki korelasyon

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Atriyal septal defektlerin yerleşimi

Şekil 2. Ventriküler septal defekt yerleşim yerleri

Şekil 3: Komplet AV kanal defektinde tek ortak AV birleşke ve tek AV kanal

Şekil 4. Trunkus arteriosus sınıflandırması

Şekil 5. Eisenmenger Sendromu gelişiminin önemli aşamaları

Şekil 6. Pulmoner arteryal hipertansiyonun patofizyolojik basamakları ve tedavi hedefleri

Şekil 7. Sağ ventrikül miyokardial performans indeksi (TCO-ET/ ET) ve TV S' hesaplanması

KISALTMALAR

AV: Atriyoventriküler

AVSD: Atriyoventriküler septal defekt

ASD: Atrial septal defekt

BNP: Beyin natriüretik peptit

cGMP: Siklik guanilat mono fosfat

DKH: Doğumsal kalp hastalıkları

ES: Eisenmenger sendrom

HRV: Kalp hızı değişkenliği

HF: Yüksek frekans

IPAH: İdiyopatik pulmoner hipertansiyon

KKB: Kalsiyum kanal blokerleri

KMRG: Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

LF: Düşük frekans

LV: Sol ventrikül

MPI: Miyokardiyel performans İndeksi

NO: Nitrik Oksit

NT-proBNP: N terminal pro beyin natriüretik peptit

PAB: Pulmoner arter basıncı

PAKB: Pulmoner kapiller kama basınç

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PDA: Patent duktus arteriozus

PVD: Pulmoner vasküler direnç

RMSSD: R-R intervalleri farkının karesinin ortalamasının kare kökü

SDANN: R-R intervallerinin ortalamasının standart sapması

SDNN: R-R intervallerinin standart sapması

SDNNi: R-R intervallerinin standart sapması indeksi

SaV: Sağ ventrikül

TAPSE: Triküspit anüler plan sistolik hareket

TA: Trunkus arteriozus

TGA: Büyük arterlerin transpozisyonu

TI: Triangüler İndeks

TV S': Triküspit anüler plan tepe velositesi

VKİ: Vena kava inferior

VSD: Ventriküler septal defekt

6DYT: 6 dakika yürüme testi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğumsal kalp hastalığı (DKH), doğum sırasında mevcut olan kalbe ve büyük damarlara ait anomalileri ifade etmektedir. Ülkemizde doğumsal kalp hastalığı insidansı ve prevalansı üzerine henüz yeterli veri mevcut değildir. Amerika verilerine göre DKH prevelansı 1000 canlı doğumda 6-13 arasında değişmektedir.(1) Ülkemizde, özellikle akraba evliliklerinin yüksek oranda gerçekleşmesi sebebiyle doğumsal kalp hastalıklarının görülme olasılığının çok daha yüksek olabileceği akla gelmektedir. Gelişen cerrahi yöntemler ve ilaç tedavileri sayesinde DKH bulunan kişilerin yaşam süresinde önemli düzelmeler ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların büyük oranda erişkin yaşa ulaştığı gözlenmektedir. Bu nedenle günlük pratikte DKH bulunan hastalarla karşılaşma oranları gün geçtikçe artmaktadır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, doğuştan kalp hastalığı olan popülasyonda sık görülen ve mortalite ve morbiditeyi yakından ilgilendiren bir komplikasyondur. Doğuştan Kalp Hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon, 2008 yılında Kaliforniya, Dana point’de düzenlenen 4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu’nda Sınıf 1 – İlişkili Pulmoner hipertansiyon grubuna dahil edilmiştir.(2) 2013 yılında Nice şehrinde yapılan 5. Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda genel olarak aynı sınıflandırma kabul edilmekle birlikte bazı güncellemeler yapılmıştır.(3) Sınıflandırmada; PH neden olan doğuştan kalp hastalıkları, hastaların daha iyi tanımlanabilmesi için, klinik ve anatomik-patofizyolojik olarak sınıflandırılmıştır.(4) Eisenmenger Sendromu, pulmoner

hipertansiyon gelişen ancak soldan sağa şantın devam ettiği hastalar, doğuştan kalp hastalıkları ile birlikte pulmoner hipertansiyon saptanan hastalar ve postoperatif pulmoner hipertansiyon saptanan hastalar şeklinde 4 gruba ayrılmıştır. Eisenmenger Sendromu bu klinik durumların en ileri safhası olup, sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma şant gelişmesine sebep olan her türlü geniş defektin sonucunda pulmoner vasküler direncin artması, sonuç olarak şantın tersine dönmesi veya her iki yönlü olması durumudur.(5) Anatomik ve patofizyolojik açıdan bu sendrom, basit pre-triküspit şanta sebep olan atriyal septal defekt; basit post-triküspit şanta sebep olan ventriküler septal defekt ve patent duktus arteriozus; kompleks doğuştan kalp hastalıklarından komplet atrioventriküler septal defekt, Trunkus arteriozus, pulmoner kan akım darlığının olmadığı tek ventrikül ve VSD ile beraber büyük damarların transpozisyonu nedeniyle gelişebilir.(4)

Eisenmenger Sendromu, insidansı ve prevalansı konusunda veriler net değildir. Ancak son çalışmalarda doğuştan kalp hastalığı olan hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişme oranı %5-10 olup(6), bunların %1 ila 4'ünde ES geliştiği öngörülmektedir.(7) ES hastalarında tanı konulduğu anda yaşam beklentisi azalmakla birlikte, geliştirilen farmakolojik ajanlar ve tedavi stratejileri sayesinde, büyük çoğunluğu üçüncü ve dördüncü dekata kadar yaşamakta; hatta bazılarının yedinci dekata kadar yaşadığı bilinmektedir.(8) ES hastalarında tanı konulduktan sonra 1 yıllık yaşam beklentisi %98, 10 yıllık yaşam beklentisi %58 olmakla birlikte, daha önceki çalışmalarda ES hastalarında diğer pulmoner arteriyel hipertansiyon nedenlerine kıyasla daha uzun yaşam beklentisi olduğu öne

sürülmüştür; ancak yapılan analizlerde PAH spesifik tedavi (Endotelin reseptör antagonisti, prostoglandin analogları vb.) almayan hastaların 10 yıllık mortalitesinin %30-40 arasında değiştiği ve oldukça yüksek mortalite ile seyrettiği gösterilmiştir.(9, 10) En önemli ölüm sebepleri; yaklaşık %30 oranında aritmilere bağlı ani kardiyak ölüm, %25 oranında konjestif kalp yetmezliği, %15 oranında pulmoner hemoraji olup, bunların yanı sıra gebelik, nonkardiyak cerrahiler sonrası perioperatif ölüm ve enfeksiyöz nedenler (beyin absesi ve endokardit) ölümlerin büyük çoğunluğundan sorumludur.(11) Bu nedenle hastaların takibi, risk analizi ve periyodik değerlendirilmesi ES hastalarında prognoz tayini ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önem arz etmektedir.

Pulmoner hipertansiyon ve dolayısıyla ES hastalarına kesin tanı konulabilmesi için sağ kalp kateterizasyonu gereklidir (ortalama pulmoner arter basıncı ≥ 25 mmHg, Pulmoner arter kama basıncı (PAKB) ≤ 15 mmHg, Pulmoner vasküler direnç (PVD) > 3 WÜ) ancak; takip amacıyla rutin olarak sağ kalp kateterizasyonu uygulanmamaktadır. ES hastalarının her 3-6 ayda bir PAH ve doğumsal kalp hastalıkları konusunda deneyimli, uzmanlaşmış spesifik merkezlerde takibi önerilmektedir. Bu takiplerde hastaların klinik olarak değerlendirilmesi, egzersiz testi uygulanması (Kardiyopulmoner egzersiz testi veya 6 dakika yürüme testi), biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi, ekokardiyografik ve hemodinamik değerlendirme yapılması önerilmektedir.(12) Hastaların semptomları sorgulanmalı, fonksiyonel kapasitesi değerlendirilmeli ve kalp yetmezliği bulguları açısından detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Ekokardiyografik inceleme rutin değerlendirmenin önemli bir parçası olup,

özellikle perikardiyel effüzyon varlığı, sağ atrium alanı, triküspit yetmezlik velosite jeti üzerinden hesaplanan sistolik pulmoner arter basıncının ölçümü ve triküspit annüler düzlemde sistolik hareketin (TAPSE) değerlendirilmesi prognostik açıdan önemlidir.(13, 14) Ekokardiyografi yanı sıra yine risk analizi için önemli ve prognostik açıdan çok değerli olan, iyi standardize edilmiş, kolay ve tekrarlanabilir bir test olan, 6 dakika yürüme testi rutin olarak uygulanmaktadır. Bu şekilde hastaların hem fonksiyonel kapasitesi, hem de test öncesi ve sonrası oksijen satürasyonları objektif olarak değerlendirilmektedir (15). Biyokimyasal analizde ise rutin olarak ürik asit düzeyi, Beyin natriüretik peptit (BNP) veya N terminal-pro BNP düzeyleri, Troponin T ve I düzeyleri prognostik gösterge olarak tahlil edilmelidir. Artmış BNP veya BNP(16), Ürik asit (17), Troponin T veya I düzeylerinin(18) yapılan çalışmalar doğrultusunda pulmoner hipertansiyon hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür.

Kalp hızı değişkenliği, basit bir yöntem olan 24 saatlik ambulator Holter-EKG monitorizasyonu ile beraber analiz edilen otonomik fonksiyonun bir göstergesi olup, daha önce kalp hastalarında özellikle akut miyokart enfarktüsü sonrası hayatta kalan ve sol ventrikül disfonksiyonu ile birlikte kalp yetmezliği gelişen hastalarda çalışılmıştır. Çalışmaların büyük çoğunluğunda azalmış veya anormal kalp hızı değişkenliğinin mortalite riskinde artış ile korele olduğu görülmüştür.(19) Otonomik disfonksiyon gelişiminin ciddi pulmoner hipertansiyon hastalarının önemli bir özelliği olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada idiyopatik pulmoner hipertansiyon hastalarında sempatik ton artışı olduğu ve erken dönemde sirkadyen ritmin bozulduğu ve bunun kötü

prognoz ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.(20) Lammers ve ark. çalışmasında pulmoner hipertansiyonu olan çocuklarda anormal kalp hızı değişkenliği varlığının kötü prognozun belirlenmesinde kullanılabileceği ve bu veriler ışığında tedavinin arttırılabileceğini göstermiştir.(21) Can ve ark. yaptığı bir çalışmada, pulmoner arteriyel hipertansiyonlu olgularda kalp hızı değişkenliğinin belirgin ölçüde deprese olduğunu; ancak günümüzde kullanılan PAH spesifik tedavi ajanları ile 1 yıllık takip süresince yeterli seviyede kalp hızı değişkenliği parametrelerinde iyileşme sağlanamadığını göstermiştir.(22)

Biz çalışmamızda, pulmoner hipertansiyonun spesifik bir alt grubu olan Eisenmenger Sendromlu hastalarda, 24 saatlik ambulator EKG monitorizasyonu ile kalp hızı değişkenliğini değerlendirerek, normal popülasyonla kıyaslanmasını, sonrasında PAH hastalarında prognoz açısından iyi tanımlanmış parametreler olan Serum BNP, Troponin I düzeyleri ve ekokardiyografik incelemeler sonucu elde edilen veriler ile korele olup olmadığının belirlenmesini amaçladık. Bu sayede kalp hızı değişkenliğinin rutin olarak değerlendirilmesinin, ani kardiyak ölümlerin ön görülmesinde yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon (PH), nedeni ne olursa olsun, istirahatte ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg ve üzerinde olması olarak tanımlanır. PH hastaları çok farklı etiyolojileri olan, çok geniş spektrumlu bir popülasyondur. Bu nedenle daha iyi tanımlanabilmesi, daha iyi takip edilebilmesi ve tedavi stratejilerinin belirlenebilmesi amacıyla 2008 yılında Dana Point, Kaliforniya’da düzenlenen 4. Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu’nda daha önce 1998 ve 2003 yıllarında düzenlenen toplantılarda öne sürülen Evian-Venice sınıflandırmasını genel olarak kabul edip, yenilenmiş bir sınıflandırma oluşturulmuştur.(2) Bu sınıflandırmaya göre 5 alt grup mevcut olup, benzer patolojik, hemodinamik özellikler ve yanı sıra benzer tedavi yöntemleri göz önünde tutularak yapılmış bir sınıflandırmadır. Son olarak Fransa’nın Nice şehrinde düzenlenen 5. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu’nda yapılan değişiklikler ile son halini almıştır.(Tablo 1)(3)

Grup 1 hastaları özel bir popülasyon olup, pulmoner arteriyel hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır. Doğuştan kalp hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon ise spesifik bir alt grup olup, son dönemdeki tedavi stratejileri ve takiplerin iyileşmesi sonucunda giderek artan oranda, pediatrik kardiyologların izleminden , erişkin kardiyologların izlemine geçmektedirler. Bu nedenle bu hastaların tanınması, bilinmesi ve değerlendirilmesi giderek daha fazla önem arz etmektedir.

TABLO 1. Pulmoner Hipertansiyonun güncellenmiş Sınıflandırması (NICE)

1. Pulmoner arteriyel Hipertansiyon (PAH) 1.1 İdiyopatik PAH 1.2 Kalıtsal PAH 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK1 , ENG , SMAD9 , CAV1 , KCNK3 1.2.3 Bilinmeyen 1.3 İlaç ve toksine bağlı 1.4 İle ilişkili PAH 1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları 1.4.2 HIV enfeksiyonu 1.4.3 Portal Hipertansiyon 1.4.4 Doğumsal Kalp Hastalıkları 1.4.5 Şistozomiazis 1'. Pulmoner veno-oklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiler hemanjiyomatozis 1''. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (YPPH)
2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon 2.1 Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu 2.2 Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu 2.3 Kapak hastalığı 2.4 Doğumsal/kazanılmış sol kalp giriş/çıkış yolu obstrüksiyonu ve doğumsal kmp
3. Akciğer hastalığı ve /veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon 3.1 Kronik obstrüktif pulmoner hastalık 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı 3.3 Miks restriktif ve obstrüktif paterni olan diğer pulmoner hastalıklar

3.4 Uykuda solunum bozukluğu 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları 3.6 Yüksek irtifaya kronik maruziyet 3.7 Gelişimsel akciğer hastalıkları
4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)
5. Belirsiz multifaktöryel mekanizmaları olan pulmoner hipertansiyon 5.1 Hematolojik bozukluklar, kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi 5.2 Sistemik bozukluklar: sarkoizdoz, pulmoner histisitoz, lenfanjiyoleyomiyomatozis 5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları 5.4 Diğerleri: tümöre bağlı tıkanıklık, fibrozan mediastinitler, kronik renal yetersizlik, segmental PH

2.2 Doğumsal Kalp Hastalıkları ve Pulmoner Hipertansiyon

Erişkin doğumsal kalp hastalıkları, giderek artan sıklıkta görülmekte olup , yine aynı oranda hastaların karmaşıklığı da artmaktadır. DKH prevelansı yaklaşık her 10.000 canlı doğum için 10 olup (23) hastaların yaklaşık %10'unda PH gelişmektedir.(24) DKH'da PAH gelişimi, tıpkı diğer PH hastaları gibi mortalitede ve morbiditede belirgin artış ile ilişkilidir.(25) PAH ile ilişkili olabilecek doğuştan sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma şanlı hastalar anatomik ve patofizyolojik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır.(Tablo2)(4) Böylece DKH, defektin tipine (Pre/post triküspit şantlar, Kompleks doğumsal

kalp hastaları), boyutlarına (hemodinamik ve anatomik açıdan), şantın yönüne, kardiyak ve ekstrakardiyak anormallikler ile ilişkisine, onarılma durumuna göre sınıflandırılmıştır.

Tablo 2. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkili sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma olan doğumsal şantların anatomik ve patofizyolojik sınıflandırması
1. Tip 1.1 Basit pre-triküspit şantlar 1.1.1 Atriyal septal defekt 1.1.1.1 Ostium sekundum 1.1.1.2 Sinus Venosus 1.1.1.3 Ostium primum 1.1.2 Total veya parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş 1.2 Basit post-triküspit şantlar 1.2.1 Ventriküler septal defekt (VSD) 1.2.2 Patent duktus arteriozus 1.3 Kombine şantlar 1.4 Kompleks doğumsal kalp hastalıkları 1.4.1 Komplet atrioventriküler septal defekt 1.4.2 Trunkus arteriozus 1.4.3 Pulmoner kan akımında obstrüksiyon tek ventrikül 1.4.4 VSD'li büyük arter transpozisyonu 1.4.5 Diğerleri
2. Boyut 2.1 Hemodinamik (Qp/Qs) 2.1.1 Restriktif 2.1.2 Restriktif olmayan

Tablo 3. Doğumsal kalp hastalığı ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon için güncellenmiş klinik Sınıflama(12)
1. Eisenmenger sendromu Sistemik-pulmoner şant sonucunda pulmoner vasküler dirençte (PVD) ciddi yükselmeye yol açan ve şantın terse dönmesine (pulmonerden sistemeğe) veya her iki yönlü olmasına neden olan tüm büyük defektleri içerir. Siyanoz, sekonder eritrositoz, ve çoklu organ katılımı mevcuttur.
2. Soldan sağa şant Orta ile büyük defektleri içerir: PVD hafif-orta derecede yükselmiştir, pulmonerden sistemeğe şant mevcuttur, siyanoz bir özelliği değildir.
3. Koinsidental doğumsal kalp hastalığı ile birlikte pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) Kendisinin PVD yükselmesine neden olmadığı küçük kardiyak defektlerin varlığında PVD’de belirgin yükselme. Klinik olarak idiyopatik PAH’a çok benzer. Defektlerin kapatılması kontrendikedir.
4. Postoperatif PAH Doğumsal kalp hastalığı tamir edilmiştir fakat PAH cerrahiden hemen sonra devam etmektedir ya da cerrahiden aylar ve yıllar sonra belirgin postoperatif hemodinamik anlamlı lezyon yokluğunda yeniden oluşur veya yeni gelişir. Klinik gidişat sıklıkla agresiftir.

2.2.1 DKH ve Pulmoner Hipertansiyon Fizyopatolojisi

Doğumsal kalp hastalıklarına bağlı olarak gelişen PAH’da en kritik nokta cerrahinin zamanlamasıdır. Pulmoner arterlerde uzun süre yüksek basınca maruz

kalmaya bağlı olarak meydana gelen değişiklikler multifaktöriyel ve dinamik bir sürecin sonucudur. Altta yatan en önemli mekanizmalar; ilerleyici endotel disfonksiyonu sonucu gelişen vasokonstriksiyon ve pulmoner yatakta meydana gelen yeniden şekillenmedir.(26)

Doğumsal kalp hastalarında PAH soldan sağa şanta bağlı olarak pulmoner kan akımının artması sonucunda gelişmektedir. Pre-triküspit şantlar daha çok hacim yüküne sebebi olurken, post-triküspit şantlar hem hacim hem de basınç yüküne neden olurlar ki; bu hastalarda PAH gelişme riskinin yüksek olmasının nedeni de budur. Şantın sonucunda pulmoner arterlerdeki basınç artar. Damardaki shear stresin ve sirküferensiyel duvar geriliminin artması nihayetinde endotel disfonksiyonu gelişir. Endotel disfonksiyonuna bağlı olarak hastalarda nitrik oksit (NO) ve prostasiklin gibi vazodilatör ve antiproliferatif mediatörlerin üretiminde azalma, diğer taraftan tromboksan A2 ve endotelin-1 gibi vazokonstriktör ve proliferatif maddelerin ekspresyonunda artış meydana gelir. Ortaya çıkan bu değişiklikler sonucu vasküler ton artar bunun yanında fibroplast, endotel, düz kas hücreleri gibi bir çok hücrede proliferatif değişiklikler meydana gelir. Buna ek olarak damar adventisyasında ekstrasellüler matriks yapımında artış olur.(27) İnflamatuvar hücreler ve trombositler de PAH gelişiminde önemli bir role sahiptir. PAH'da protrombotik değişiklikler olduğu gösterilmiştir.(27)

Tüm bu değişiklikler ile birlikte pulmoner vasküler dirençte progresif bir artış meydana gelir, beraberinde sağ ventrikül basınçları artar. Sağ kalp basınçları sistolik vasküler basınca ulaşırsa her iki yönlü şant oluşur, bunun sonucu olarak da sağ atriyal ve ventriküler basınçlar daha da artar. Ancak bu değişiklikler diğer

PAH etiyolojilerine kıyasla DKH nedeniyle gelişir ise daha erken yaşta oluşur. DKH ilişkili PAH hastalarında bu durum prognostik bir avantaj yaratır. Fetal hayatta yüksek basınçlı sisteme karşı çalışmaya alışmış olan sağ ventrikül, yüksek basınca daha erken adapte olur, bu nedenle ES hastalarında sağ kalp diğer PAH nedenlerine kıyasla yüksek basınca daha dayanıklıdır(28).

Kardiyak defekt erken dönemde onarılır ise pulmoner yataktaki bu değişiklikler geri dönüşümlü olabilir; fakat çocukluğun geç dönemine kadar cerrahi gecikir ise geri dönüşü olmayan bir noktaya gelinebilir.(29)

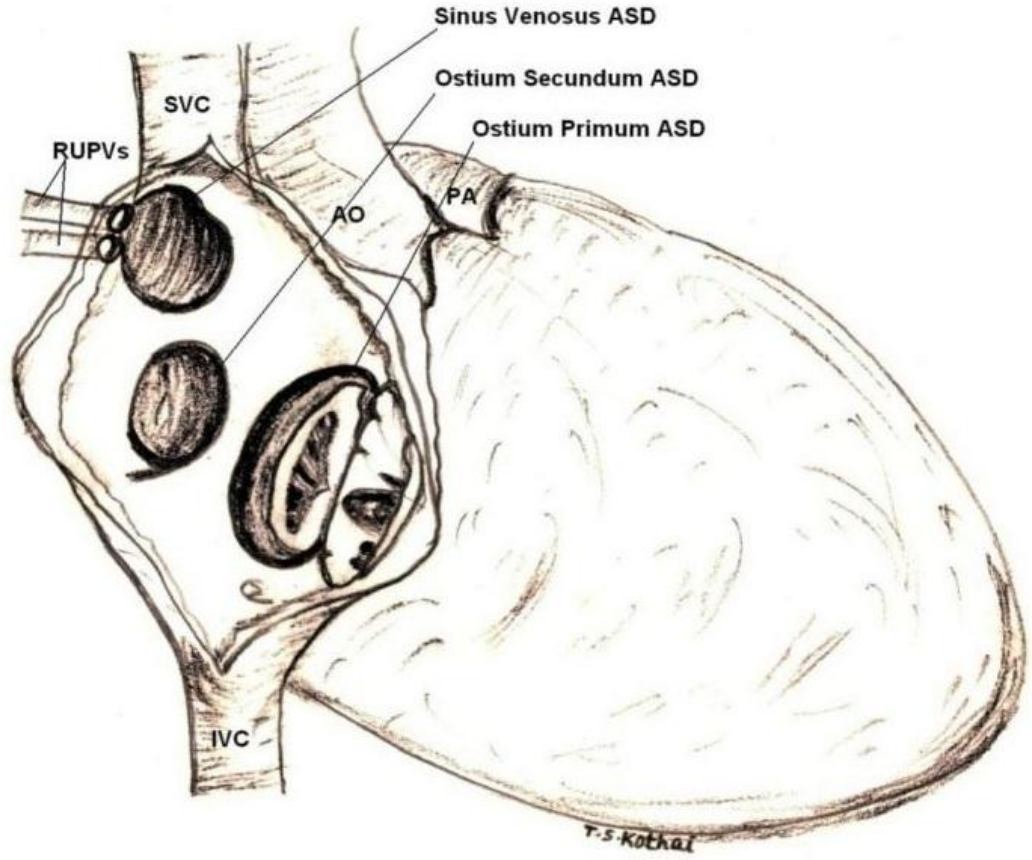
Tüm bu değişikliklere en sık sebep olan doğumsal kalp hastalıkları arasında ASD, VSD, PDA, trunkus arteriozus, AVSD bulunmaktadır.

2.2.2 Pulmoner Hipertansiyona Neden olan Doğumsal Kalp Hastalıkları

2.2.2.1 Atriyal Septal Defekt

Atriyal septal defekt(ASD), doğumsal kalp hastalıkları arasında üçüncü en sık görülen defekt olup, yaklaşık insidansı her 100.000 canlı doğumda 56'dır.(30) ASD defektin bölgesine göre 5 grupta incelenmektedir. En sık görülen tip %80 görülme oranıyla sekundum ASD olup, fossa ovalis ve çevresinde görülmektedir. Bunun dışında defektlerin %15'i primum tipte(atrioventriküler septal defekt), yaklaşık %5'i süperior sinüs venosus, <%1 oranında ise inferior sinüs venosus tipindedir.

Hastaların büyük çoğunluğunda defekt sonucu olarak kalbin sol tarafından sağ tarafına şant oluşur. Atriyal defekt nedeniyle oluşan kan akımının yönünü ve miktarını; defektin büyüklüğü, sağ ve sol ventrikülün kompliansı ile sol ve sağ atriyal basınçlar belirler.(31) Normal şartlar altında hemodinamik olarak ventriküler sistolün sonunda ve erken diastolde soldan sağa şant meydana gelir. Şant miktarı atriyal kontraksiyon ve ekspirasyonla beraber artar. 10 mm altındaki defektlerde hemodinamik açıdan anlamlı bir şant genellikle gelişmez. Daha büyük defektlerin varlığında, özellikle pulmoner akımın sistemik akıma oranı 1.5'tan fazla olduğunda öncelikle sağ kalpte volüm yükü, ilerleyen dönemlerde ise basınç yükü oluşmaya başlar ve boşluk boyutlarında artış ile beraber sol ventrikülün kompliansında azalmaya sebebiyet verir. Sonuç olarak şant miktarında artış olur. Şantın süresinin uzaması sonucu sağ atriumun rezervuar ve pompa fonksiyonları bozulur.(32) Sağ ventrikül dilatasyonu, miyokard hücrelerinde hipertrofi ve fibrosis ile beraber hücre hasarı meydana gelir.(33) Sonuç olarak pulmoner vasküler yatak etkilenir ve pulmoner hipertansiyon gelişir. Hafif düzeyde PH sık görülmekle birlikte, hastaların %5-10'unda ES gelişmektedir.(34) Kadın hastalarda, büyük defektlerde ve ileri yaşlarda PH görülme ihtimali artmaktadır.



Şekil 1. Atriyal septal defektlerin yerleşimi (Principles and Practice of Cardiothoracic Surgery, chapter 9, DOI: 10.5772/53654)

2.2.2.2 Ventriküler Septal Defekt

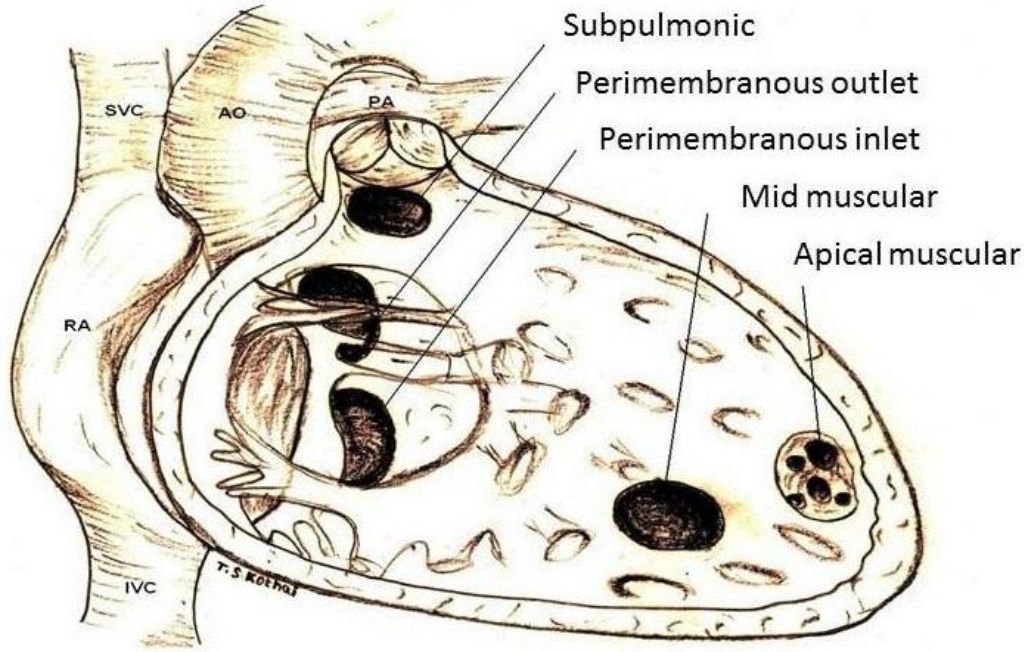
Ventriküler septal defekt (VSD), en sık görülen doğumsal kalp hastalığı olup, kardiyal defektlerin %40'ını oluşturmaktadır.(35) VSD'lerin büyük çoğunluğu, küçük defektler olup, yaşamın erken dönemlerinde spontan olarak kapanmaktadır. İntraventriküler septumun herhangi bir bölgesinde görülebilir. Bulunduğu yere göre 4 gruba ayrılmıştır. En sık %80 oranında perimembranöz VSD izlenir. Hastaların %15-20'sinde müküler tipte VSD görülmektedir. Daha

az görülmekle birlikte çıkış yolu / suprakristal VSD ve giriş yolu / AV kanal tipinde VSD'ler de görülmektedir.(Şekil 4) VSD sıklıkla tek başına bir defekt olmakla birlikte, kompleks doğumsal kalp hastalıklarının (Fallot Tetralojisi vs.) bir komponenti de olabilir.

VSD hastalarında intraventriküler şantın miktarı, defektin büyüklüğünün yanı sıra, pulmoner ve sistemik vasküler dirençler belirleyicidir. Sol ve sağ ventrikülün sistolik ve diastolik fonksiyonları ve sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu varlığı şantın miktarında önemli rol oynar.(36)

VSD için restriktif tanımları önemlidir. Restriktif VSD, sol ve sağ ventrikül arasında anlamlı bir gradient oluşturan(pulmoner/aort sistolik basınç oranı < 0.3) ve şantın daha az olduğu($Q_p/Q_s \leq 1.4$), küçük çaplı($< 1\text{cm}$) VSD anlamına gelmektedir. Restriktif olmayan VSD tanımı ise daha büyük çaplı defektlerle birlikte soldan sağa şantın daha fazla olduğu durumlarda kullanılır(36).

Yaşamın erken dönemlerinde pulmoner direnç yüksek olduğu için şant miktarı az iken zaman ilerledikçe pulmoner direnç düşeceği için şantın miktarı, dolayısıyla pulmoner kan akımı artar.(37) Eğer büyük defektler düzeltilmeden kalır ise, zamanla, soldan sağa olan şantın miktarı azalabilir ve sonunda tersine dönebilir, sonuç olarak ES gelişebilir.(25) Büyük defektli VSD hastalarında; eğer düzeltme işlemi yapılmaz ise, ES gelişme ihtimali %50'dir.(38)



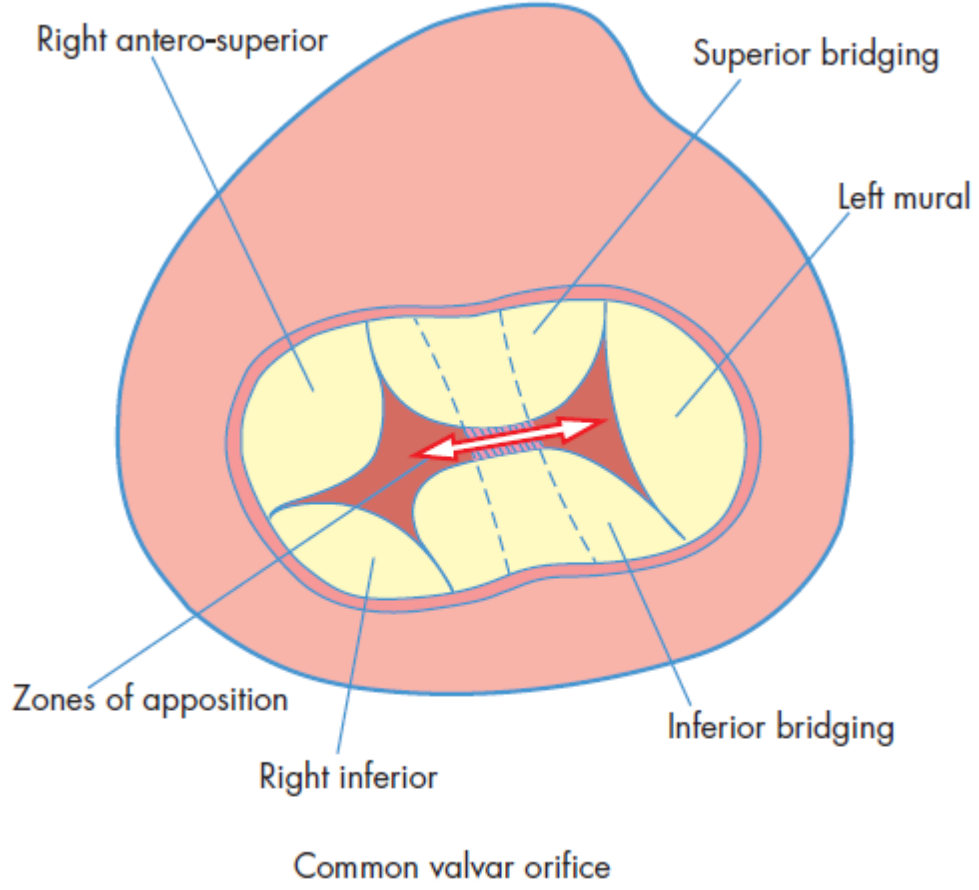
Şekil 2. Ventriküler septal defekt yerleşim yerleri (Principles and Practice of Cardiothoracic Surgery, chapter 9, DOI: 10.5772/53654)

2.2.2.3 Atriyoventriküler Septal Defekt

Atriyoventriküler septal defekt (AVSD), ortak bir atriyoventriküler annulusun varlığı ile karakterizedir. Komplet AVSD hastalarında atriumlar ve ventriküller arasında merkezi füzyon oluşmaz ve tek bir orifis ile tek bir AV kapak mevcuttur. Parsiyel AVSD hastalarında ise atriyal seviyede defekt izlenir. AVSD insidansı yaklaşık 1000 canlı doğumda 0,24-0,31 arasında değişmektedir ve doğumsal kalp hastalıklarının yaklaşık %3'ünden sorumludur.(39) Hastaların %35'inde Down sendromu altta yatan patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır.

AVSD anatomik olarak 3 alt gruba ayrılmaktadır(Rastelli Tip A, B ve C). Atriyovenriküler septal defekt anatomisini anlamakta diğer anahtar nokta ortak AV bağlantıyı oluşturan AV kapaktır. Kapak genelde beş yaprakçık içerir. Bu yaprakçıklardan ikisi interventriküler septumun üzerinden geçerek her iki ventrikül tarafında yer alır ve destek aparatlarıyla her iki ventriküle yapışır. Bu yaprakçıklar “bridging” yaprakçıklar olarak adlandırılır. Sol mural yaprakçık tam olarak sol ventrikülle ilişkilidir ve valvüler yapının lateral bölümünü oluşturur. Diğer iki yaprakçık sağ ventrikülle ilişkilidir. Önde ve üstte yer alan anterosuperior yaprakçık, inferiyorda yer alan ise sağ mural yaprakçık olarak tanımlanır. Bu bazal beş yaprakçık AV orifislerden bağımsız olarak yer alır. Soldakinin tersi olarak dört yaprakçığa sahip olsa da sağ AV kapak triküspit kapakla bazı ortak özellikler taşır. Sağ mural yaprakçığın sağ anülüste kapladığı alan hemen hemen triküspit kapaktaki gibidir ve tüm tiplerde oran değişmez. Superior “bridging” yaprakçığın sağ ventriküle ekstansiyonuna göre Rastelli sınıflandırması yapılmıştır. Rastelli tip A’da AV kapağın sağ ventriküle ekstansiyon azdır, yaprakçık sol ventrikül tarafındadır ve interventriküler septuma multipl kordal yapışmalar gösterir. Tip B’de superior “bridging” yaprakçık daha geniştir ve sağ ventrikül tarafına daha fazla taşar. Anormal papiller kas yoluyla sağ ventriküle tutunur. Rastelli tip C’de ise superior “bridging” yaprakçık en geniş durumdadır, interventriküler septumla bağlantısı yoktur ve serbest bir şekilde dalgalanır (free floating leaflet). En sık (%67) tip A, en az (%3.6) tip B

görülür.(40)



Şekil 3: Komplet AV kanal defektinde tek ortak AV birleşke ve tek AV kanal
(41)

AVSD ile ilişkili diğer defektler arasında subaortik stenoz, ventrikül hipoplazileri(sol veya sağ), atriyal izomerizm, Fallot Tetralojisi, çift orifisli atrioventriküler kapak vardır.(41) Bu hastalar cerrahi olarak düzeltilmez ise %90'ında ES gelişmektedir.(24)

2.2.2.4 Patent Duktus Arteriozus (PDA)

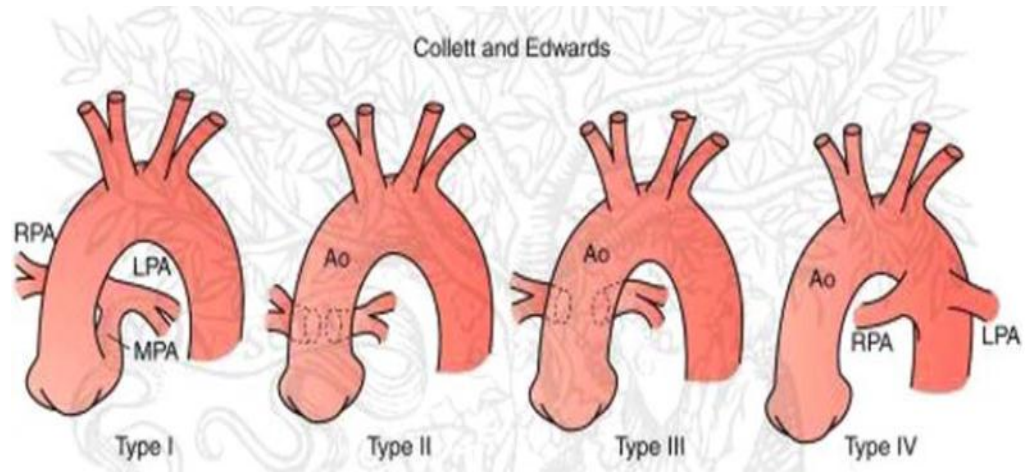
Duktus arteriosus fetal dönemde proksimal inen aorta ile ana pulmoner arterin, sol pulmoner arter dalına ayrıldığı bölgeyi birbirine bağlayan bir yapıdır. Bu fetal yapı doğum sonrası spontan olarak kapanır. Doğumu takiben birkaç hafta içinde duktusun açık kalması anormaldir. Fizyolojik etkisi ve klinik önemi duktusun büyüklüğüne ve altında yatan kardiyovasküler durumuna bağlıdır. PDA insidansı 2000 canlı doğumda 1 olup, doğumsal kalp hastalıklarının yaklaşık %5-10'undan sorumludur.(42)

Duktus arteriosus değişik boyut ve konfigürasyonda sebat edebilir. Genellikle aortik uç, pulmoner arter ucundan daha geniştir. PDA'nın hemodinamik etkisi şantın boyutu ile orantılıdır ve büyük oranda duktusun oluşturduğu dirençten etkilenir. Duktusun uzunluğu, en dar çapı, genel şekli ve konfigürasyonu, bu dirençten sorumludur. Şantın büyüklüğü duktusun özelliklerinin yanı sıra aorta ve pulmoner arter arasındaki basınç gradiyentinden de etkilenmektedir. Basınç gradiyenti dinamik, sistolik ve diastolik komponentleri olan büyük çoğunlukla sistemik ve pulmoner dirençten etkilenen bir kuvvettir.(43)

Soldan sağa şant pulmoner kan akımının artmasına ve sol ventrikülde hacim yüküne neden olur. Yine uzun süreli müdahale edilmeden kalmış PDA hastalarında pulmoner arteriyel sistemin yüksek basınca maruziyeti ve kan akımı artışı sonucunda pulmoner yatakta progresif morfolojik değişiklikler meydana gelir. Sonuç olarak ES gelişimi ile sonuçlanabilen PH patofizyolojisi burada da geçerlidir.(43)

2.2.2.5 Trunkus Arteriosus

Trunkus arteriosus, subarteryel bir VSD ile birlikte, hem sistemik, hem de pulmoner dolaşıma akım sağlayan ortak büyük bir arterin olduğu konotrunkal bir defektir. Pulmoner arterin köken aldığı yere göre sınıflandırılmaktadır. (Şekil 4)



Şekil 4. Trunkus arteriosus Collett-Edwards sınıflandırması

(www.elsevierimages.com, image no:24947)

Trunkus arteriosus, DKH'nın <1%'inden azını oluşturmaktadır ve bu hastaların %80'i infant iken ölmektedir. Opere edilmeyen hastaların hemen hepsinde ES gelişmektedir.(38)

Tüm bu hastalıklar yanında VSD ile beraber olan büyük arterlerin transpozisyonu ve aortopulmoner pencere, cerrahi olarak oluşturulmuş sistemik-pulmoner şantlar sonucunda ES gelişmektedir.

2.2.3 EİSEN MENDER SENDROMU

2.2.3.1 Tanımı

Eisenmenger sendromu, doğumsal kalp hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyonun en ileri safhasıdır. İlk olarak 1897 yılında Victor Eisenmenger tarafından saptanmış olup, 1958 yılında ilk tanımı yapılmıştır.(44) Eisenmenger sendromu tanım olarak; sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma olan şant sonucunda pulmoner vasküler dirençte (PVD) ciddi yükselmeye yol açan ve şantın terse dönmesine (pulmonerden sistemeğe) veya her iki yönlü olmasına neden olan tüm büyük defektlere bağlı pulmoner hipertansiyonun alt grubudur.

2.2.3.2 Epidemiyoloji

Kesin veriler olmamakla birlikte DKH'nın %5-10'unda PAH gelişmektedir, bunların %1-4' ü ise DKH ilişkili PAH'ın en ileri ve ciddi formu olan ES ile sonuçlanmaktadır.(25, 45, 46)

2.2.3.3 Fizyopatoloji

Doğumsal kalp hastalarına bağlı hipertansiyon, hafif pulmoner hipertansiyondan, en ileri safhası olan Eisenmenger sendromuna kadar geniş bir perspektife sahip klinik bir hastalıktır. Daha önce bahsedilen doğumsal kalp hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon bölümünde etraflıca anlatılmıştır. Altta

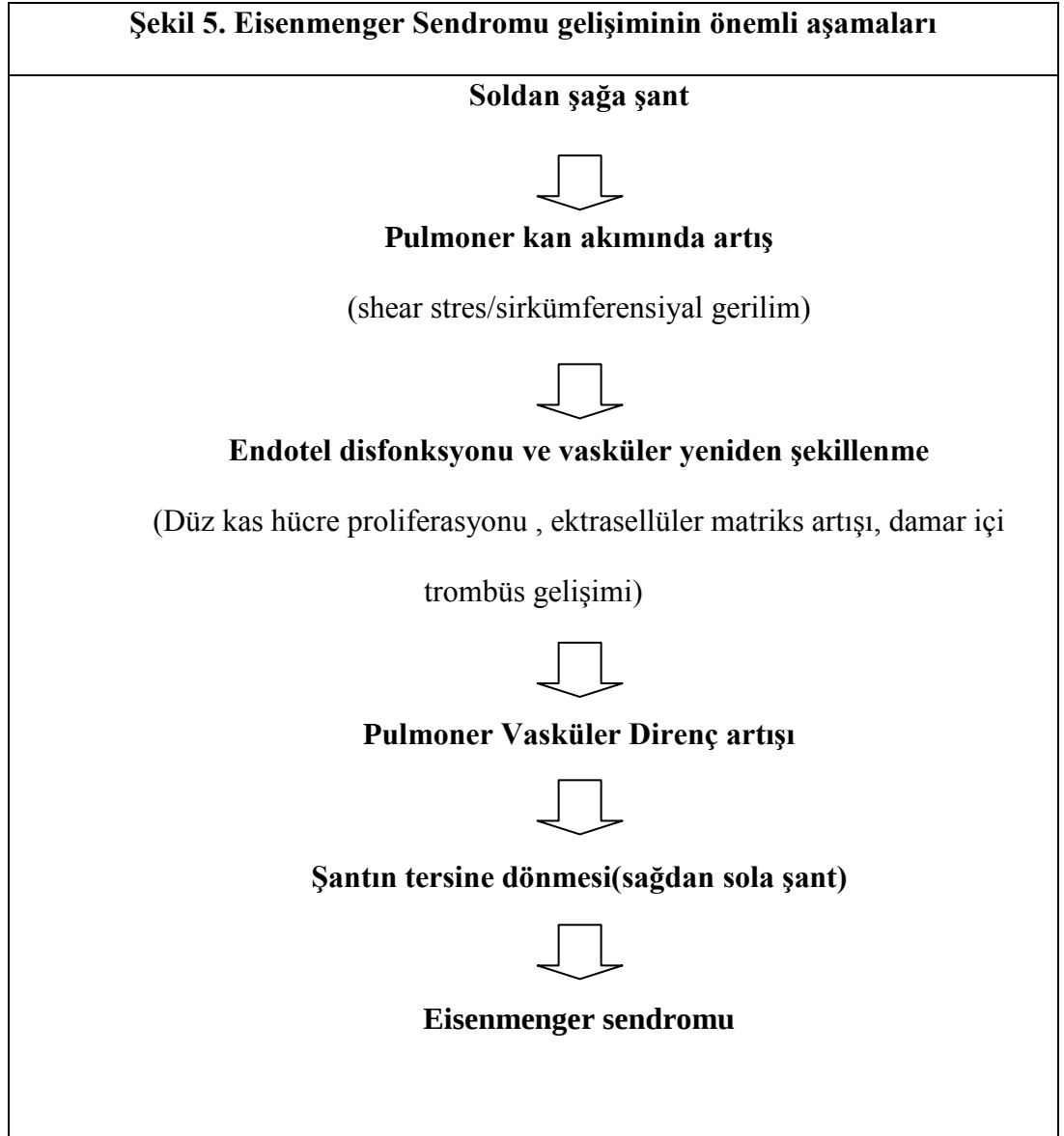
yatan mekanizma, tüm bu değişikliklere sebep olan soldan sağa şanlı bir kardiyak defekt sonucu pulmoner kan akımının artması, endotel disfonksiyonu ve vasküler yeniden şekillenme ile sonuçlanan düz kas hücre proliferasyonu, ekstra sellüler matriks artışı, damar içi trombüs gelişimi yanı sıra vazoaktif mediatörlerin dengesinin bozulması vazokonstriktif mediatörler lehine dönmesi sonucunda pulmoner vasküler direncin artması ile birlikte, şantın tersine dönmesi veya her iki yönlü olmasıdır.(Şekil 5)(38, 47)

2.2.3.4 ES diğer PAH formları arasındaki farklar

ES fizyopatolojik açıdan aynı mekanizmalar sonucu gelişen sendromlar olması dolayısıyla, benzer klinik seyir ile devam edeceklerini düşünülebilir; ancak her iki sendrom arasında belirgin ve önemli klinik farklılıklar mevcuttur. Örnek vermek gerekirse; ES tanısı ile takip edilen hastalarda hemoptizi, serebrovasküler olaylar, beyin abseleri, ikincil eritrositoz ve koagülasyon anormallikleri ve yanı sıra oksijenizasyon problemine bağlı olarak aritmiler ve ani kardiyak ölümler görülebilmekte iken, bu durumlar diğer PAH tiplerinde daha nadir görülmektedir.(45)

ES tanılı erişkin hastalarda, PAH'ın diğer nedenlerine bağlı durumların aksine daha uzun yaşam süresi, daha iyi hemodinamik profil ve prognoz beklenmektedir.(48) Bunun en önemli nedeni olarak, ES hastalarında fetal hayatta yüksek basınca maruz kalan ve bu basınca karşı çalışmaya alışkın bir sağ kalbin, doğum sonrası yine yaşamın erken dönemlerinde yüksek basınç maruziyetinin

devam etmesi ile bu durumla daha kolay başa çıkması, karşı tarafta ise normal pulmoner arter basıncına karşı çalışan sağ kalbin hayatın daha ileri döneminde herhangi bir nedene bağlı olarak tekrar yüksek basınca maruz kalması ile yeteri kadar başa çıkamaması ve sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmesi şeklinde açıklanmaktadır.(49) Sonuç olarak ES hastalarında diğer PAH hastalarına kıyasla daha uzun yaşam süresi; ancak daha kötü bir hayat kalitesi beklenmektedir.



2.2.3.5 Belirtiler Semptomlar ve Fizik Muayane Bulguları

Eisenmenger Sendromuna ait semptom ve bulgular pulmoner hipertansiyon, düşük oksijen satürasyonu ve ikincil eritrositoza bağlı olarak gelişir.

Spesifik olmayan semptomlardan dispne, yorgunluk ve senkop sık görülür. ES hastalarında buna ek olarak siyanoz, hemoptizi, beyin absesi koagülasyon problemleri ve ani ölümler görülmektedir.

Eritrositoza sekonder gelişen hemoglobin yıkımı sonucu indirekt bilirubin düzeyinde artış meydana gelir. Bu durum hastalarda safra taşı insidansında belirgin artışa sebep olmaktadır. Hastalar karın ağrısı ile başvurabilirler(50). Bunun yanı sıra artan demir ihtiyacı, tedavi amaçlı flebotomiler ve antikoagülan tedavi sonucu gelişen kanama komplikasyonları nedeniyle demir eksikliği sık görülen bulgular arasındadır. Ürik asit metabolizmasındaki artış nedeniyle hastalarda artralji ve akut gut artriti diğer sistemik komplikasyonlar arasındadır.(51)

Fiziksel muayenede hastalar siyanotik görünümündedir. Sistemik direnci azaltan durumlar siyanozu derinleştirebilir. En önemli inspeksiyon bulgularından birisi de çomak parmağıdır. Doğumsal kalp hastalıkları ile ilişkili deformiteler izlenebilmektedir. Parasternal lift sağ kalp yetmezliği gelişen dilate veya hipertrofik sağ kalbi olan hastalarda saptanabilir. Oskültasyon bulguları arasında sert ikinci kalp sesi, pulmoner yetmezliğe bağlı Graham Steel üfürümü, triküspit

yetmezliğine bağlı holosistolik üfürüm vardır. Bunların yanı sıra kalp yetersizliği bulguları hastalığın ileri aşamalarında izlenebilmektedir.

2.2.3.6 Tanı ve Takip

ES hastalarının tanısı kadar, tedavilerinin ve klinik durumlarının takibi prognoz açısından önemlidir. Hem tanı anında hem de takipte kullanılan tetkikler ve özellikle prognoz belirteçleri bu nedenle bilinmeli ve hasta izleminde değerlendirilmelidir.

2.2.3.6.1 Elektrokardiyografi

ES'na spesifik bir EKG bulgusu olmasa da hastaların büyük çoğunluğunda sağ ventrikül hipertofisi ve sağ eksen sapması ile sağ atriyal dilatasyon sık bulgular arasındadır.(52)

2.2.3.6.2 Akciğer Filmi

Hastaların büyük çoğunluğunda başvuru anında akciğer filminde anormal bulgulara rastlanmaktadır.(52) Pulmoner arteryal dilatasyon, sağ ventrikül ve sağ atriyum dilatasyonu görülebilir.

2.2.3.6.3 Ekokardiyografi

ES hastalarının tanısında ve takibinde en fazla bilgiyi veren, prognostik bir gösterge olarak kullanılabilen en önemli tetkiklerdendir.

ES hastalarında en önemli bulgulardan biri tanının koyulabilmesi için de gerekli olan doğumsal kalp hastalıklarının varlığıdır. Ekokardiyografi bize defektlerin tanımlanması konusunda çok önemli bilgiler vermektedir. Ayrıca pulmoner arter basıncı triküspit yetmezliği jeti üzerinden ölçülen pik jet hızı ile Bernoulli denklemi kullanılarak tahmini olarak ölçülebilmektedir(53). Bu denklem sonucunda hesaplanan değer üzerine, sağ atriyal basıncın(Vena kava inferior (VKİ) üzerinden değerlendirilen solunumsal varyasyon ve VKİ çapı yardımıyla) yaklaşık değeri de eklenerek sistolik PAB tahmin edilebilmektedir. Teorik olarak $0.61 \times \text{Sistolik PAB} + 2 \text{ mmHg}$ denklemi ile ortalama pulmoner arter basıncı da hesaplanabilir.(54) Teknik olarak bazı uyumsuzluklarda dolayı Doppler bağımlı sistolik PAB, ES tanısında güvenilir değildir. Tanının sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanması gereklidir.

Standart ekokardiyografik inceleme ES hastalarında sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yeterli değildir. ES hastalarında detaylı sağ ventrikül değerlendirilmesi prognoz açısından büyük önem taşır. Sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirebilmek amacıyla Amerikan Ekokardiyografi cemiyeti tarafından 2010 yılında yayınlanan kılavuzlara göre hastalarda; triküspit anüler plandaki sistolik hareketi (TAPSE), sağ ventrikül miyokardiyel performans indeksi(RIMP), Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (SAV FAC), doku doppler ile elde edilen triküspit lateral anüler sistolik hızı (S'), 3-boyutlu

Ekokardiyografi ile değerlendirilen sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (3D-SaVEF) bakılabilir. 3 boyutlu-ekokardiyografi pulmoner hipertansiyonun ciddiyeti açısından önemli bilgiler verebilir.(55) Bunun yanı sıra longitudinal stran ve strain hızı değerlendirilebilir.(56) Perikardiyal effüzyon varlığı yine bir kötü prognoz kriteri olup özellikle değerlendirilmelidir.(13)(Tablo 4)

Tablo 4. PAH hastalarında hastalığın ciddiyetini , stabilitesini ve prognozunu tayin etmek için kullanılan parametreler(12)

İyi prognoz	Prognoz belirleyiceleri	Kötü prognoz
Yok	Klinik olarak SaV yetmezliği	Var
Yavaş	Semptomların ilerleyişi	Hızlı
Yok	Senkop	Var
Daha uzun (>500 mt)	6DYT	Daha kısa (<300 mt)
I,II	DSÖ-FK	IV
VO ₂ >15ml/dk/kg	Kardiyopulmoner egzersiz testi	VO ₂ <12 ml/dk/kg
Normal veya normale yakın	BNP/NT-BNP serum düzeyi	Yüksek ve artan
Perikardiyel effüzyon yok TAPSE >2.0 cm	Ekokardiyografik parametreler	Perikardiyel effüzyon var TAPSE<1.5 cm
RAP*<8 mmHg ve CI**≥2.5 L/dk/m ²	Hemodinamik parametreler	RAP > 15 mmHg veya CI ≤ 2.0 <L/dk/m ²

*Sağ atriyal basınç **Kardiyak İndeks

2.2.3.6.4 Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (KMRG)

Sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart görüntüleme yöntemi kardiyak MRG'dir. Dinamik kontrastlı zaman çözünürlüklü MRG ile bolus şeklinde verilen kontrast ajan kardiyopulmoner vasküler sistem boyunca 3 boyutlu olarak eş zamanlı takip edilebilmektedir.(57) Bu sayede hemodinamik parametreler (Kalb debisi, pulmoner vasküler direnç, vb.) girişimsel olmayan bir yöntem ile değerlendirilebilmektedir.(58) KMRG sağ ventrikül volümünün değerlendirilmesi açısından en kesin verileri sağlayan görüntüleme tekniğidir. Dikkatle incelendiğinde sistol ve diyastol sonu hacimleri hesaplanarak sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu en güvenilir şekilde ortaya konabilir.(59) Yapılan son çalışmalarda KMRG ile elde edilen sonuçlar ile IPAHA hastalarında girişimsel metodlarla elde edilen verilerle (hemodinamik parametreler) korelasyon gösterdiği prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir.(60)

Takipte kullanımı uygun olmakla birlikte ulaşım zorluğu, bu konuda uzman kişilerin azlığı ve uzun görüntüleme süresi nedeniyle mevcut durumda rutin olarak uygulanması kolay görünmemektedir.(12)

2.2.3.6.5 Kan Tetkikleri ve Biyokimyasal Parametreler

PAHA hastalarının tanısında ve takibinde bakılması gereken biyokimyasal parametreler vardır. Tiroid fonksiyonları, rutin biyokimya ve hemogram bunlar arasındadır.(12) Serum ürik asit seviyesindeki yükselme periferik dokulardaki oksidatif metabolizmanın bozulduğunun bir göstergesidir. PAHA hastalarında

yüksek serum ürik asit seviyesinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(17) Tedavi süresince verilen diüretikler ve allopürinol tedavisine bağlı serum seviyelerini etkilemesi sonucu klinik takipte kullanılması uygun olmayabilir.

BNP ve BNP öncülü bir madde olan NT-BNP ventrikül duvarındaki stresin artması sonucu salınır. Renin-anjiotensin-aldosteron ve sempatik sistemlerinin etkisinin tam tersini yaparak vazodilatasyon ve diürez ve natriürece sebebp olurlar. BNP / NT-BNP ventriküler disfonksiyonun bir belirteci olarak(61), aynı zamanda kalp yetmezliği hastalarında hem tanıda hem de yaşam beklentisinin ön görülmesinde kullanılmaktadır(62). NT-proBNP, BNP'ye kıyasla daha uzun yarılanma zamanına ve daha iyi stabiliteye sahiptir. PAH hastalarında ve aynı zamanda ES hastalarında en önemli ölüm sebeplerinden olan sağ ventrikül yetersizliğinin ve ciddiyetinin gösterilmesinde rutin olarak hem BNP hem de NT pro-BNP kullanılmaktadır ve bu özelliği ile PAH ve ES hastalarında serum düzeyinin yüksek olması kötü prognostik gösterge olarak kullanılmaktadır (Tablo 4)(63-65). Bu nedenle hem tanı anında hem de rutin takipler esnasında mutlaka değerlendirilmelidir.

Troponin T ve I miyokardiyal hasarın spesifik bir belirteci olup akut koroner sendrom ve akut pulmoner emboli gibi miyokart hasarı ile sonuçlanan durumlarda prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır. Yüksek troponin-T düzeyinin pulmoner hipertansiyon hastalarında ve bağ dokusu hastalıklarına bağlı PH hastalıklarında kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır.(66, 67) Aynı şekilde spesifik alt grup olan doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PAH hastalarında

ve ES hastalarında serum troponin düzeyleri ve prognoz arasında ters bir ilişki saptanmıştır.(18)

Bu parametreler dışında kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (HTFABP), vasküler endotelyel büyüme faktörü (VEGF), asimetrik dimetil-arjinin (ADMA), ghrelin gibi yeni biyokimyasal parametreler henüz araştırma düzeyindedir.(68-70)

2.2.3.6.6 Egzersiz Kapasitesi

Dünya sağlık örgütü tarafından düzenlenen ve günlük pratiğimizde sık kullanılan bir değerlendirme parametresi olan fonksiyonel kapasite 4 seviyeden oluşmaktadır (Tablo 5); ancak öznel doğası gereği daha nesnel bir tetkiğin gereğini doğurmaktadır. Bu özelliği sayesinde prognostik bir gösterge olarak kullanılmakla birlikte özellikle ES hastalarında kullanımı konusunda soru işaretleri mevcuttur.(71)

Egzersiz kapasitesinin azalması tüm PAH hastalarında kötü prognozun göstergesidir. Bu değerlendirme için 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testi kullanılmaktadır. Uygulamanın zorluğu ve yeterli deneyimin eksikliği nedeniyle kardiyopulmoner egzersiz testi yerine, iyi standartize edilmiş, kolay uygulanabilen ve ucuz bir yöntem olan 6DYT rutin olarak hem fonksiyonel sınıfın belirlenmesinde hem de prognozun belirlenmesinde kullanılmaktadır. (Tablo 4)(72, 73) 6DYT ile hem hastaların yürüdüğü mesafe hem de başlangıç ve bitiş oksijen saturasyonları değerlendirilerek prognoz hakkında bilgi edinilebilir. PAH hastalarında oksijen

saturasyonlarında $>10\%$ düşüş ve <300 mt yürüme mesafesi kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.(15, 74) ES hastalarında da aynı ilişki saptanmıştır.(71)

Kardiyopulmoner egzersiz testi; 6DYT sonucu elde edilen verilerin yanı sıra, kardiyovasküler, solunum, hemopoetik, nörolojik ve iskelet kas sistemleri hakkında detaylı bilgiler verir. Özellikle tepe oksijen tüketimi ve VE/VCO₂ eğimi mortalite ile ilgili sağlıklı veriler sağlayabilir.(75, 76) Ancak testin kompleks olması, ekipman ihtiyacı, deneyimli kişi ihtiyacı nedeniyle uygulanması zordur ve rutin olarak kullanılamamaktadır.

Tablo 5. Pulmoner hipertansiyonun fonksiyonel sınıflaması (77)

Sınıf I	Hastanın normal fiziksel aktivitesinde kısıtlılık yok. Gündelik aktiviteleri nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı veya presenkopa yol açmıyor.
Sınıf II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlılık var. Dinlenme sırasında rahatsızlık yok, ancak gündelik fiziksel aktivite hastada nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı veya presenkopa neden oluyor.
Sınıf III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılık var. Dinlenme sırasında rahatsızlık yok, ancak hafif aktiviteler dahi nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı veya presenkopa yol açıyor.
Sınıf IV	Dinlenme sırasında hiçbir aktivitede bulunamayan ve sağ kalp yetersizliği olabilen hastalar. Nefes darlığı ve/veya halsizlik istirahatte de olabilir ve yakınmalar herhangi bir fizik aktivite ile artar.

2.2.3.6.7 Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite Testi

PAH tanısının doğrulanması, hemodinamik bozukluğun ciddiyetinin değerlendirilmesi ve pulmoner dolaşımdaki vazoreaktivitenin test edilebilmesi için gereklidir. Deneyimli merkezlerde uygulandığında mortalite ve morbidite riski düşüktür.(78) Sağ kalp kateterizasyonu esnasında PAB (sistolik , diastolik ve

ortalama) , sağ atriyal basınç , pulmoner kama basıncı ve sağ ventrikül basınçları kaydedilmeli ve ES hastalarında tedavi planı ve hastalığın ciddiyeti açısından çok önemli olan PVD değeriinin hesaplanması (kan oksijen satürasyonu ile beraber) gereklidir. Kardiyak debi (Fick veya termodilüsyon yöntemiyle), kardiyak indeks ve sistemik vasküler direnç (SVD) hesaplanarak hastalarda mortalite açısından ek bilgiler elde edilebilmektedir.

PAH hastalarında tanı anında vazoreaktivite testi kısa süreli etkili güvenli ve uygulanması kolay ajanlar ile değerlendirilmeli , vazoreaktivite testi pozitif olan hastalara kalsiyum kanal blokeri tedavisi uygulanmalıdır(79). Vazoreaktivite testi sırasında kullanılan ajanlar; nitrik oksit (NO), intravenöz epoprostenol veya adenoizindir. Vazoreaktivite testi ortalama PAB'ın 40 mmHg altına düştüğü, ortalama PAB $\geq$ 10 mmHg düşüş ile beraber kalp debisinin arttığı veya değışmediğı durumda pozitif olarak kabul edilir.(80) Vazoreaktivite testi pozitif olan hastaların tedavisinde yüksek doz kalsiyum kanal blokeri kullanılabilir; ancak ES hastalarında diğeri PAH hastalarında sağlanan fayda elde edilememiştir.

Takipler esnasında rutin olarak sağ kalp kateterizasyonu önerilmemektedir. Ancak PAH'a özgü ilaç tedavisinin etkinliğinin doğrulanması, klinik durumdaki kötüleşmenin doğrulanması ve bir üst tedavi basamağına çıkılması ve/veya kombinasyon tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla takipler esnasında sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır.(81)

2.2.3.7 Mortalite Sebepleri

ES hastalarında mortalite belirteçleri ve prognostik faktörler daha önceki bölümlerde bahsedilmiştir. ES hastalarında en sık ölüm sebebi aritmilere bağlı ani kardiyak ölümlerdir. Ölümlerin yaklaşık % 30 ‘undan sorumludur. Özellikle ventriküler taşikardi (VT), Ventriküler fibrilasyon (VF) ve komplet atriyoventriküler blok önde gelen aritmilerdir.(82) Ani kardiyak ölümü, sürekli basınç yüküne karşı çalışan sağ kalbin yetersizliği (%25), hemoptizi (%15) takip etmektedir.(8)

Gebelik, PAH hastalarında kontraendike olup klinik kötüleşmeye sebep olduğu gibi maternal ve fetal ölümlerin önde gelen sebeplerinden biridir. Bu nedenle gebeliğin önlenmesi öncelikli hedef olmalıdır. Ancak gebelik halinde mümkünse erken dönemde gebeliğin sonlandırılması önerilmektedir. Bunun dışında eritrositoza bağlı gelişen beyin abseleri, serebrovasküler olaylar ölümlerin diğer sık sebepleridir. Hipervizikosite sonucu oluşan eritrositlerin rulo formasyonu, arteryel kan akımında bozulma meydana getirir. Nörolojik semptom sorgusu bu nedenle önemlidir. Rutin kontroller sırasında bakılan htc değeri >65 olduğunda terapötik flebotomi uygulanabilir.(12) Diğer sebepler arasında infektif endokardit, non-kardiyak cerrahiler ve anestezi komplikasyonları gelmektedir.(8)

ES tanısı başlı başına mortalite ve morbidite ciddi şekilde artmakla birlikte, hasta bakımının iyileşmesi, yeni tedavi stratejileri gelişmesi sayesinde, hastalar daha uzun yaşamakta, hatta 7. dekata kadar yaşayan hastalar bulunmaktadır.(83, 84)

PAH diğer nedenlerine kıyasla daha iyi prognoza sahip olan bu hasta grubunda tedavi hedefleri ve tedavi stratejileri ise ayrı bir öneme sahiptir.

2.2.3.8 Tedavi

Son döneme kadar ES hastalarında palyatif tedavi ön planda olmakla birlikte, farmakolojik tedavide digoksin, diüretikler, antiaritmik ajanlar ve/veya antikoagülan ajanlar kullanılmaktaydı; ancak bunların hiç biri yaşam süresini veya klinik kötüleşme riskini anlamlı olarak azaltmamıştır.(8)

Digoksinin kullanılma sebebi önemli ölüm sebeplerinden olan sağ kalp yetmezliğine faydası olacağının düşünülmesiydi; ancak mortalite açısından belirgin fayda sağlanmadığı görüldü.(12) Diüretik tedavi kalp yetmezliği sonucu konjesyon gelişen hastalarda semptomatik tedavide kullanılmakta olup, hipervizikosite riskini arttırdığı göz önünde bulundurulmalıdır.(45)

Antikoagülan ajanların kullanımı konusu ES hastalarında ayrı bir tartışmadır ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Hemoptizi, hemorajik inme ve hemoraji riskini arttırması sebebiyle dikkatle ve hasta bazında değerlendirdikten sonra başlanması düşünülmelidir.(85) Son dönemde yapılan pulmoner arteriyel hipertansyonda antikoagülasyon ve sağkalımın değerlendirildiği COMPERA çalışmasında; IPAH hastalarında antikoagülan tedavi ile mortalitenin azaldığı, ancak PAH hastalarının diğer alt gruplarında henüz antikoagülan kullanımının mortalite faydası açısından belirsizliğini koruduğu sonucu çıkmıştır.(86)

Vazoreaktivite testi pozitif olan hastalarda KKB tedavisi, sistemik arteriyel basıncı düşürmesi sonucu sağdan sola şanti arttırıp klinik kötüleşmeye, senkop ve ani ölümlere sebep olacağı düşünülmektedir, ES tedavisinde yeri yoktur.

Destek tedavisi olarak kronik hipoksi maruziyeti olan bu hasta grubunda uzun süreli oksijen tedavisinin, semptomları azaltabileceği düşünülmekle birlikte; mortalite faydası sağlamadığı bilinmektedir.(85) Parsiyel oksijen basıncı < 60 mmHg olan hastalar dışında rutin olarak önerilmemektedir. Bunun yanı sıra hipervizkosite ile başa çıkmak maksadı ile Avrupa kalp cemiyetinin 2009 yılındaki kılavuzunda htc >65 olması durumunda flebotomi önerilmektedir.(12) ES hastalarında özellikle kadınlarda demir eksikliğine sık rastlanmaktadır. Demir eksikliği olan hastalarda advers olaylar daha sık görülmekle birlikte, özellikle tedavi amacıyla uygulanan flebotomiler ve antikoagülan tedaviler sonucunda demir eksikliği derinleşmektedir. Bu nedenle özellikle oral antikoagülan kullanan hastalar demir eksikliği açısından değerlendirilmeli ve gerekirse replase edilmelidir.(87)

Koruyucu önlemler olarak; mortalitenin önemli sebeplerinden birisi olan gebelikten korunma, rutin immünizasyon, gereksiz girişimlerden kaçınma, ağır egzersizlerden uzak durma, hastaların yeni ortaya çıkabilecek semptomlar ve bulgular açısından bilgilendirilmesi ve bilinçlendirilmesi önem taşımaktadır.(88)

Girişimsel tedavi olarak; patent foramen ovale saptanan pulmoner hipertansiyonlu hastaların saptanmayan hastalara kıyasla daha fazla yaşadığı ortaya konmuştur.(89) Bu veri ışığında balon atriyal septostomi(BAS) işlemi ile;

interatriyal septumda iyatrojenik şant oluşturarak sistemik oksijenizasyonun artırılması ve sempatik hiperaktivitenin azaltılması, bunun yanı sıra sağ kalp boşluklarında sağlanacak dekompresyon sonucu LV ön yükü artırılarak, kardiyak debinin arttırılabileceği düşünülmüştür.(90, 91) Maksimal medikal tedaviye rağmen kötüleşen hastalarda BAS hafifletici ya da köprüleme işlemi olarak kabul edilmelidir. İşlem öncesi dikkatli bir şekilde risk değerlendirilmesi mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Bazal ortalama sağ atriyal basıncın >20 mmHg olması ve istirahat O₂ satürasyonun < %85 olması durumunda işlemden kaçınılmalıdır.(92)

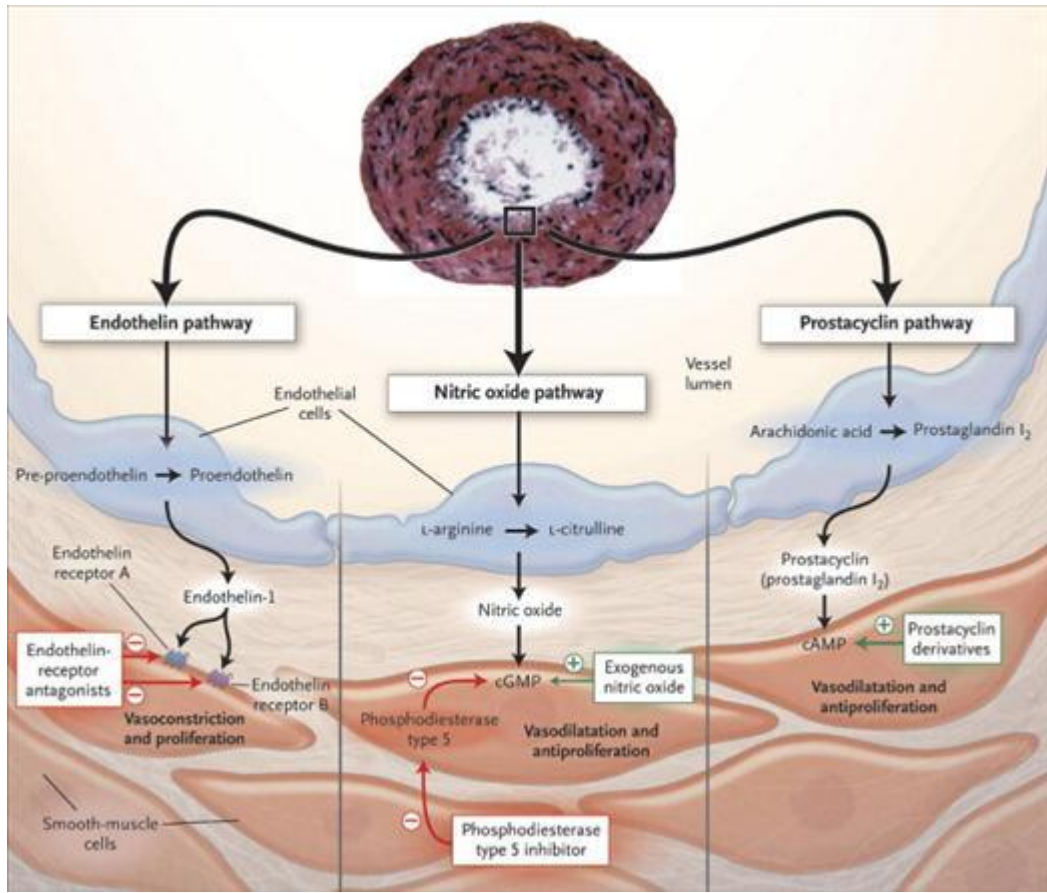
Kalp-akciğer ve defektlerin düzeltilmesiyle beraber akciğer nakilleri ciddi ES hastalarında yüksek mortalite riski olsa da bir tedavi seçeneği olabilir.(31, 93)

ES hastalarında perkütan yoldan veya cerrahi olarak defektlerin kapatılması genellikle kontraendikedir; ancak yapılan çalışmalarda özellikle son dönemlerde cerrahi tekniklerin, intra-postoperatif bakımın iyileşmesi sonucunda; vazoreaktivite testi pozitif olan, PVD değeri çok yüksek olmayan hastalarda (Tablo 6), PAH patogenezinde rol oynayan mediatörlere (Şekil 6) yönelik spesifik tedaviden fayda gören ve mevcut tedaviler ile vasküler yeniden şekillenmenin geri dönüşümlü olduğu hastalar, cerrahiye verilebilir.(94-96)

Tablo 6. Doğumsal kalp hastalığı ilişkili PAH hastalarında kardiyak şantların kapatılması için kriterler

PVDİ , WOOD U/m2	PVD , Wood U	Düzeltilbilir
<4	<2.3	Evet
>8	>4.6	Hayır
4-8	2,3 – 4,6	Üçüncü basamak merkezlerde bireysel hasta değerlendirmesi

Vazokonstriksiyon lehine olan döngünün kırılması vazokonstriktör ajanların antagonizması, vazodilatör ajanların ise agonizması tedavinin esasını oluşturmaktadır. Prostatiklin, tromboksan A2, endotelin-1 ve nitrik oksit en sık suçlanan mediatörlerdir.(47)



Şekil 6. Pulmoner arteriyel hipertansiyonun patofizyolojik basamakları ve tedavi hedefleri

Endotelin-1 ES hastalarının pulmoner yataktaki yapısal ve fonksiyonel anormalliklerinin gelişmesinde önemli bir rola sahiptir (Şekil 6), bu özelliği ile bosentan, oral dual endotelin-A ve B reseptör antagonisti olup, bir çok küçük

ölçekli çalışmada kullanılmış (97, 98), son olarak BREATHE-5 (99) çalışmasında PVD önemli ölçüde azalttığı ve egzersiz kapasitesini iyileştirdiği, böylece etkinliği ve pulmoner hemodinamiğe faydası gösterilmiştir. Bosentan yanı sıra; ambrisentan (Selektif endotelin A res. antagonisti), Sitaksentan (Selektif endotelin A res. antagonisti), Macitentan (Dual Endotelin reseptör antagonizması) PAH hastalarında kullanılan ilaçlar arasındadır. En son yapılan SERAPHIN çalışmasında PAH hastalarında plasebo grubuna kıyasla sonlanma noktası olarak belirlenen, birleşik ölüm atriyal septostomi, akciğer transplantasyonu, intravenöz tedavi başlanması veya PAH kötüleşmesini azaltmıştır.(100)

Tip 5 fosfodiesteraz inhibitörleri, cGMP/NO yolu üzerinden vazodilatasyon ve antiproliferasyon (Figure 3)(101) etkisi gösterir. ES konusunda çalışmalar kısıtlıdır. Sonuçlar fonksiyonel ve hemodinamik fayda sağladığı yönündedir.(102, 103) Yapılan prospektif açık etiketli bir çalışmada sildenafilin ES hastalarında fonksiyonel kapasitede düzelme sağladığı, siyanozu azalttığı gösterilmiştir.(104) Sun YJ ve ark. sildenafilin ES hastalarında mortaliteyi azalttığını göstermiştir.(105) Bunun yanı sıra son zamanlarda yapılan çalışmalarda çözünebilir guanilat siklaz stimülatörü olan riociguatın, hem PAH hastalarında, hem de KTEPH hastalarında kullanılabileceği ve egzersiz kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir.(106, 107)

Endotel hücreleri tarafından salınan ve platelet agregasyonu inhibisyonu ve vazodilatasyondan (Figure 3)(38) sorumlu aynı zamanda kardiyoprotektif ve antiproliferatif (108) etkinliği olan prostasiklin analogu olan protanoidler, PAH hastalarında uzun süredir kullanılmaktadır; ancak ES hastalarında kullanımı daha

çok vaka raporları ve küçük çalışmalarla sınırlıdır.(109-111) İn hale ve oral prostanoidlerin (ilioprost, Treprostini l, Beraprost), iv form olan ve kısa süreli etkili olan epoprostenol düşün üldüğünde uzun dönem kullanım açısından üstünlükleri vardır; ancak ES hastalarında etkinliği ve güvenilirliği epoprostenol kadar çalışmalarla sabit değildir. PAH hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilen ilk ilaç epoprostenol olup, treprostinil epoprostenolün trisiklik benzidin analogudur. İv ve subkütan formu dışında, inhaler formu bulunmaktadır, uzun dönemde tedavide fayda sağlayabileceği gösterilmiştir.(112) Bu tedavilerin yanında son zamanlarda prostasiklin reseptör agonisti olan selexipag ile ilgili GRIPHON çalışması devam etmektedir.

PAH hastalarında ve dolayısıyla ES hastalarında son dönemlerde yeni tedavi ajanları üzerinde durulmaktadır. Bunlar arasında PDGF inhibitörü olan imatinibin(113), antiproliferatif ve vazodilatasyon etkisi bilinen VIP'in(114) faydalı etkileri olduğu gösterilmiş, bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Son dönemde kullanılan ilaçların kombinasyon çalışmaları devam etmektedir; ancak ES hastaları için kılavuzlarda bu konuda öneri mevcut değildir(115); ancak yapılan çalışmalarda tedavi almayan hastaların mortalitesinin, alanlara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(10, 116)

Sonuç olarak ES hastaları çok özel bir popülasyon olup mevcut farmakolojik ajanlar ile bugüne kadar fonksiyonel ve hemodinamik fayda sağlanmıştır; ancak elde edilen sonuçlar yeterli değildir. Erken dönemde girişimsel tedavinin, PAH spesifik ilaçların kombinasyon tedavilerinin ve

pulmoner vasküler yeniden şekillendirmeyi geri döndürecek potansiyel tedavilerin üzerinde durulmalı ve yeni çalışmalar ile desteklenmelidir.

2.2.4. KALP HIZI DEĞİŞKELİĞİ

2.2.4.1. Tanım

Otonomik sinir sistem parasempatik ve sempatik sinir sistemi üzerinden viseral fonksiyonları düzenlemektedir. Her iki sinir sistemi birbirinin etkilerini antagonize ederler ve böylece vital fonksiyonlar denge içerisinde seyrederler. Kardiyovasküler sistemde de bu değişken denge sonucunda ardışık kalp atımları arasında fluktuasyonlar oluşur, buna kalp hızı değişkenliği (HRV) denir.

2.2.4.2. Kalp Hızı Değişkenliği Analizi

1996 yılında Avrupa kalp cemiyeti ve Kuzey Amerika Pacing ve Elektrofizyoloji cemiyeti HRV ile ilgili bir kılavuz yayınlamıştır. Bu modele göre ölçümler iki gruba ayrılmaktadır; zaman bazlı ve frekans bazlı ölçümler.(117) Frekans bazlı ölçüm yapabilmek için kısa dönem (5 dakika) kayıtların işlenmesi gerekirken, zaman bazlı analizler uzun dönem (24 saatlik) kayıtlar ile yapılmalıdır. Her iki kaydın da kendine göre kısıtlılıkları vardır. Kısa dönem kayıtlar çok düşük frekanstaki osilasyonları kaçırabilirken, uzun dönem kayıtlar ise çevresel etmenlerden çok fazla etkilenmektedir. HRV sinüs nodu üzerindeki

otonomik sinir sistemi aktivitesini yansıtır. Güvenilir sonuçlar için anormal kalp atımlarının ve artefaktların kayıttan dışlanması gerekir.

Zaman bazlı ölçüm metodu ile anlık kalp hızı veya normal QRS kompleksleri arası intervallerin tayini yapılabilir. Normal to normal intervallerden (NN) ortalama NN intervalleri, ortalama kalp hızı, en uzun ve en kısa NN intervallerinin farkı ve gece ile gündüz arasındaki kalp hızı farkı elde edilebilir.(118) Klinik olarak en yararlı ölçümler ise R-R intervallerinin standart sapması (SDNN), ortalama R-R intervallerinin standart sapması (SDANN), R-R intervalleri farkının karesinin ortalamasının kare kökü (RMSSD) ve aralarında 50 msn fark olan normal R-R intervallerinin yüzdesi (pNN50). Tüm veriler ms ile rapor edilir(pNN50 hariç). SDNN en güçlü HRV belirtecidir.(119)

Frekans bazlı kayıtlar düşük frekanslı (LF) ve Yüksek frekanslı (HF) kayıtları ayırt ederek, sırasıyla sempatik ve parasempatik kontrolün belirteci olarak kullanırlar. LF ve HF arasındaki oran sayesinde her iki sistem arasındaki fraksiyonel dağılım değerlendirilirken, bunun sempatovagal dengenin önemli bir belirteci olduğu bilinmektedir.(118)

2.2.4.3 Anormal HRV parametrelerinin Klinik Önemi

HRV analizleri, hızlı fluktuasyonların spesifik olarak sempatik ve parasempatik aktivite değişimini yansıttığı konsepti üzerine kurulmuş bir yöntemdir. Daha önce PNN50 ve RMSSD ölçümlerinin parasempatik aktiviteyi yansıttığı , SDNN ve SDANN ölçümlerinin ise kalp hızı üzerindeki sempatik ve

parasempatik aktivite geçişini yansıttığı gösterilmiştir.(117) Genel anlamda, düşük HRV değeriinin sempatik aktivite baskınlığının, yüksek HRV değeriinin ise vagal aktivite artışının bir göstergesi olduğu söylenebilir.Tüm bu veriler ışığında HRV analizinin otonomik disfonksiyonun belirteci olduğu aşıkardır.

2.2.4.4 Otonomik Disfonksiyon ve Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon hastaları ve HRV konusunda elimizde çok fazla veri bulunmamaktadır. Buna rağmen otonomik disfonksiyonun ciddi PAH ve ES hastalarının önemli bir özelliğı olduğu düşünölmektedir. İki alışmada ES hastalarında sempatik ton artışı ve sirkadyen ritim kaybının olduğu gösterilmiştir.(20, 120) Otonomik fonksiyon bozukluğunun kötü prognozla ilişkisi ve bunun göstergesi olan düşük HRV değeriinin pediatrik DKH hastalarında ani kardiyak ölümlerin güçlü ve bağımsız bir risk belirteci olduğu gösterilmiştir.(121)

Düşük HRV'nin pulmoner hipertansiyonlu pediatrik hastalarda ölümlerin ve transplantasyonun önemli bir belirteci olduğu saptanmıştır.(21) Can ve ark. alışmalarında PAH hastalarında HRV'nin baskılanmış olduğunu; ancak günümüzdeki tedaviler ile HRV değeriileri açısından fayda sağlanamadığını göstermiştir.(22)

Bu çalışmada biz; pulmoner hipertansiyonun spesifik bir alt grubu olan Eisenmenger Sendromlu hastalarda, 24 saatlik ambulatuvar EKG monitorizasyonu

ile değerlendirilen kalp hızı değişkenliği parametrelerini öncelikle sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı, sonrasında prognostik parametreler olan serum BNP, Troponin I düzeyleri ve ekokardiyografik veriler ile korele olup olmadığının değerlendirilmesini amaçladık. Bu sayede kalp hızı değişkenliğinin rutin olarak değerlendirilmesi ve tedavi planının düzenlenmesi, ani kardiyak ölümlerin ön görölmesinde yardımcı olabileceği düşünölmüştür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışma hastaları, Gazi Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı polikliniğine başvuran Eisenmenger Sendromu tanısı almış ve rutin kontrollerine gelen hastalar ve gönüllü sağlıklı kişilerden seçildi. Sağlıklı gönüllüler herhangi bir nedenle kardiyoloji polikliniğine başvurmuş, mevcut hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleşmiş; diabetes mellitus, sedanter yaşam, obezite, hipertansiyon saptanmayan ve başka bir nedenle ekokardiyografi yapılarak normal saptanmış hastalardan seçilmiştir.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1- 18 yaş ve üzerinde

2- Klinik, ekokardiyografik ve sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirme sonucu daha önce Eisenmenger Sendromu tanısı olması

3- Antiaritmik ilaç kullanmaması.

Hastaların dışlama kriterleri;

1- Hastanın çalışmaya dahil olmayı kabul etmemesi

2- Akut kalp yetmezliğinde olması

3- Ekokardiyografik analiz açısından görüntü kalitesinin yetersiz olması

4- Sağlıklı gönüllülerde otonomik disfonksiyon yapabilecek hastalıkların varlığı

5- Herediter veya kazanılmış aritmi varlığı

6- İnme (hemorajik veya iskemik)

7- Son 6 ay içerisinde major cerrahi veya ciddi travma öyküsü

3.2 Ekokardiyografik İnceleme

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri, Vivid 7 (General Electric Company, Indianapolis, Indiana USA) marka ekokardiyografi cihazı ile, 2.5 MHz prob kullanılarak yapıldı. Tüm görüntüler ardışık 3 atımı içerecek şekilde daha sonra değerlendirilmek üzere kaydedildi (Echopac 6.3, Vingmed-General Electric).

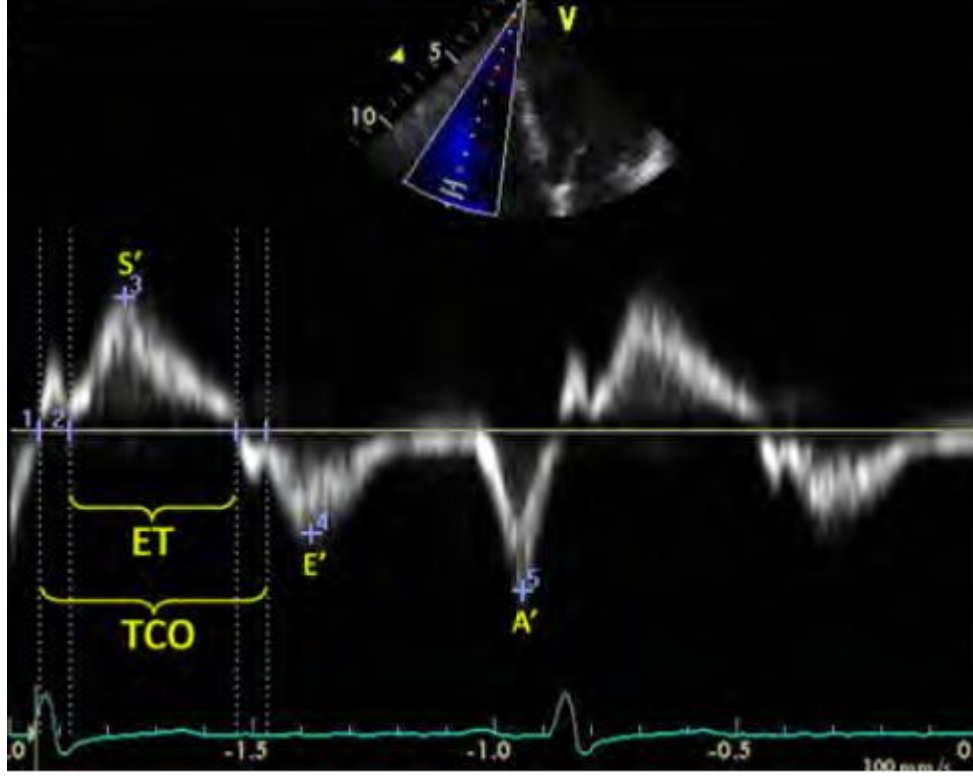
Ekokardiyografik inceleme, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti' nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonunda ve EKG eşliğinde yapıldı.(122) Parasternal uzun aks aort sinüs valsalva seviyesi M mode görüntülerinden, sol atriyum ve aort çapı ölçüldü. Papiller adale seviyesi M mode görüntülerinden ise sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), posteriyor duvar ve interventriküler septum kalınlıkları ölçüldü.

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin kılavuzlarına uygun olarak tüm hastaların sağ kalp boşluk boyutları, sağ ventrikül sistolik fonksiyonları, sağ ventrikül proksimal ve distal çıkış yolu çapları, vena kava inferior (VKİ) çapları, sağ atrium alanları hesaplandı(56). 4 boşluk incelemede triküspit yetmezlik jeti üzerinden, VKİ çapı ve VKİ'daki solunumsal varyasyon ile sağ atrium basıncı hesaplanarak tepe sistolik PAB hesaplandı. Subkostal incelemede sağ ventrikül

serbest duvar kalınlığı ölçüldü. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirebilmek amacıyla; TAPSE, lateral anülüs tepe velocities(S'), uygulanabilen hastalarda sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, doku doppler ile sağ ventrikül lateral duvarından elde edilen değerler ile SaV miyokardiyel performans indeksi (SaV MPI) belirlendi. (Şekil 7)

3.3 24 Saatlik Holter EKG Kaydı

Tüm hastalardan 3 kanallı dijital kayıt cihazı ile 24 saatlik Holter EKG kaydı elde edildi (Del Mar Reynolds Medical Ltd, Hertford, UK). Tüm kayıtlar aritmi açısından manuel olarak değerlendirildi. En az 18 saat süren ve yeterli kaliteye sahip olanlar çalışmaya dahil edildi. İstatiksel ve geometrik yöntemler kullanılarak zaman bazlı HRV parametreleri hesaplandı. İstatiksel yöntemler kullanılarak; SDNN, SDNNi, SDANN, RMSDD değerleri hesaplandı. Geometrik yöntemler kullanılarak; Triangüler İndeks hesaplandı. Tüm HRV parametreleri güncel kılavuzlara göre hesaplanmıştır.(123)



Şekil 7. SaV MPI(TCO-ET/ ET) ve TV S' hesaplanması(56)

3.4 İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel hesaplamalarda SPSS (Statistical Package for the SocialSciences Program) for Windows version 17.0 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ve yüzdelik değerler olarak verildi. Aynı grup içerisindeki parametrik ölçümlerin korelasyonunu değerlendirebilmek amacıyla Pearson Corelation coefficients kullanıldı. Elde edilen sonuçların anlamlık düzeyi % 95' lik güven aralığında p değeri ile yorumlandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

4. SONUÇLAR

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı polikliniğine başvuran 20 Eisenmenger Sendromlu hasta ve 20 yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Eisenmenger sendromlu hastaların olduğu grubun bazal karakteristik özellikleri Tablo 7’de özetlenmiştir. ES hastalarının ortalama yaşları $29,25 \pm 12,53$, sağlıklı gönüllülerin ortalama yaşları $28,70 \pm 12,92$ saptandı ($p=0,811$). Her iki grupta kadınlar grubun %60 ‘ ını oluşturuyordu. Fonksiyonel kapasite açısından bakıldığında hastaların % 10’ u sınıf I, %45’ i sınıf II, %40’ ı sınıf III ve %5’ i sınıf IV olarak saptandı. ES hastalarında ortalama 6 dakika yürüme testi değeri $435,45 \pm 124,29$ olarak saptandı. ES hastalarında ortalama BNP değeri $247,37 \pm 259,39$, Troponin I değeri $0,018 \pm 0,006$ olarak hesaplandı.

ES nedeni açısından bakıldığında 7 hastada ventriküler septal defekt, 3 hastada büyük damar transpozisyonu, 3 hastada atrioventriküler septal defekt, 2 hastada patent duktus arteriozus, 2 hastada aortikopulmoner pencere, 2 hastada ise trunkus arteriozus saptandı. AVSD saptanan bir hastada beraberinde atriyal izomerizm, geniş VSD nedeniyle tek ventrikül morfolojisi izlenmiştir. Yine VSD saptanan bir hastada ise çift çıkımlı sağ ventrikül olduğu görülmüştür. (Tablo 7)

Sağ ventrikül fonksiyonları açısından değerlendirildiğinde ES hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde TAPSE, S’, SaV MPI, FAC sırasıyla $16,09 \pm 3,3$ vs $21,56 \pm 2,96$; $10,60 \pm 3,06$ vs $14,45 \pm 1,90$; $0,49 \pm 0,16$ vs $0,38 \pm 0,06$; $0,34 \pm 0,08$ vs $0,47 \pm 0,06$ olarak saptandı. ($p<0,005$) Tüm değerlere bakıldığında ES hastalarının

sağ ventrikül fonksiyonlarının istatistiki olarak anlamlı düzeyde bozulmuş olduğu görüldü.

Tablo 7. Eisenmenger sendromlu hasta grubunun bazal demografik özellikleri

	Eisenmenger Sendromu (n:20)
Yaş	29,25±12,53
Cinsiyet(Kadın%)	60
ES nedeni	
VSD	7
AVSD	3
BDT	3
PDA	2
Aortikopulmoner pencere	2
TA	2
WHO FK I/II/III/IV	2/9/8/1
6DYT(mt)	435,45±124,29
Kullandığı ilaç	
Bosentan	10
Bosentan+ İlioprost	6
Bosentan+sildenafil	2
BNP (pg/ml)	247,37±259,39
Troponin I(ng/ml)	0,018±0,030
LVEF	63,36±7,15

LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, **6DYT:** 6 dakika yürüme testi, **BNP:** brain natriüretik peptit

WHO FK: dünya sağlık örgütü fonksiyonel kapasite, **VSD:** ventriküler septal defekt, **AVSD:** atrioventriküler septal defekt, **BDT:** büyük damar transpozisyonu, **PDA:** patent duktus arteriozus, **TA:** trunkus arteriozus.

Yine sağ ventrikül serbest duvar kalınlığının ES hastalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla daha kalın olduğu görülmüştür (10,98 mm±2,34 vs 4,08 mm±0,65, sırasıyla p<0.0001).

ES hastalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla HRV parametrelerinde azalma izlendi. SDNN, 125,8±36,96 vs 173,30±34,47 (p<0,0001); SDNNi, 48,30±14,65 vs 71,65±19,74 (p<0,0001); SDANN, 116,15±37,22 vs 157,00±31,18 (p<0,0001); RMSSD 32,25±14,32 vs 39,05±14,98 (p=0,151); TI, 40,31±20,05 vs 48,45±14,16 (p=0,150); Ortalama RR 729,35±82,68 vs 820,65±94,85 (p=0,01) olarak saptandı.

Tüm parametreler değerlendirildiğinde yalnız RMSSD ve TI parametrelerinde istatistiki anlama ulaşmayan azalma izlendi. Bunun yanı sıra ES hastalarının ortalama kalp hızlarının, sağlıklı gönüllülere kıyasla daha yüksek olduğu görüldü. (Tablo 8)

Tablo 8. HRV parametrelerinin gruplar arası ilişkisi

	Grup 1(n:20)*	Grup 2(n:20)*	p değeri
SDNN	125,8±36,96	173,30±34,47	< 0,0001
SDNNi	48,30±14,65	71,65±19,74	< 0,0001
SDANN	116,15±37,22	157,00±31,18	< 0,0001
RMSSD	32,25±14,32	39,05±14,98	= 0,151
Triangular İndeks	40,31±20,05	48,45±14,16	= 0,150

*Grup 1: Eisenmenger Sendromu; Grup 2: Sağlıklı gönüllüler

Korelasyon analizlerinde ES grubu içerisinde HRV parametreleri ile kıyaslandığında fonksiyonel sınıf, 6DYT, sağ ventrikül fonksiyonları (Tabloda

yalnız TAPSE verilmiştir), sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı, hemoglobin, BNP ve troponin I değerleri, almakta olduğu ilaç tedavisi (kombinasyon vs monoterapi), yaş, cinsiyet açısından istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 9. HRV parametreleri ve TAPSE, BNP ve troponin I düzeyleri, 6DYT ve fonksiyonel kapasite arasındaki korelasyon (Pearson yöntemi)

	TAPSE	BNP	TROPONİN I	6DYT	FK SINIF
SDNN					
Cor p değeri	-0,148 0,532	0,338 0,145	0,026 0,913	0,357 0,122	-0,248 0,291
SDNNi					
Cor /p değeri	-0,323 0,164	0,405 0,077	0,375 0,103	-0,048 0,842	0,127 0,594
SDANN					
Cor / p değeri	-0,132 0,579	0,288 0,218	-0,037 0,876	0,386 0,093	-0,302 0,195
RMSSD					
Cor / p değeri	-0,201 0,396	0,384 0,094	0,464 0,039	-0,135 0,569	0,297 0,203
TI					
Cor / p değeri	-0,299 0,214	0,051 0,837	-0,059 0,809	0,034 0,891	-0,251 0,301

Tüm bu bulguların yanı sıra 24 saatlik holter EKG kayıtları değerlendirildiğinde 1 hastada saptanan 6 atımlık süregelen olmayan VT atağı dışında belirgin bir aritmi saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Eisenmenger Sendromu nedeniyle takip edilen hastaların hem tanısı hem de takibi sırasında kullanılması gereken ve kılavuzlar tarafından önerilen parametreler mevcuttur. Son zamanlarda PAH hastalarında HRV parametreleri ile ilgili prognoz çalışmaları yapılmaktadır. Azalmış HRV'nin IPAH'lı çocuklarda ölümle ve artmış transplantasyon ihtiyacıyla; erişkin PAH'lı hastalarda ise kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.(21, 124)

Çalışmamız sonucunda; PAH hastalarının spesifik bir alt grubu olan Eisenmenger Sendromlu hastalarda, sağlıklı kişilere kıyasla HRV parametreleri olan SDNN, SDNNi ve SDANN değerlerinde belirgin azalma ile birlikte, diğer parametreler olan triangüler indeks ve RMSSD parametrelerinde istatistiki anlama ulaşmayan bir azalma saptadık. PAH hastaları ve HRV değerleri arasındaki ilişki yeni olmamakla birlikte henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. PAH hastalarında daha önce gösterilmekle birlikte elimizdeki bilgiler ışığında, ilk defa özel bir popülasyon olan Eisenmenger Sendromlu hastalarda HRV değerlerinin azaldığı gösterilmiştir.

PAH ve beraberinde Eisenmenger sendromu nedeniyle takip edilen hastaların en sık ölüm sebepleri arasında ventriküler aritmiler sonucu gelişen ani kardiyak ölümler bulunmaktadır.(52) Bu durumun en önemli sebeplerinden biri kalp üzerindeki parasempatik etkinin azalması sonucu aritmi eşiğinin düşmesi olabilir. Otonomik disfonksiyonun sebebi henüz belli olmamakla birlikte, sağ ventrikül yetersizliği gelişen ratlarda b-adrenerjik reseptörlerin down-regülasyonu olduğu ve sempatik deşarjın arttığı (125), kronik hipoksiye maruz kalan ratlarda

ise sempatik aktivitenin arttığı (126) gösterilmiştir. İdiyopatik Pulmoner Hipertansiyona bağlı izole sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda HRV değerlerinin azaldığı gösterilmiştir.(127)

Mevcut tedavi yöntemlerinin kısa dönem kullanımında HRV parametrelerinde düzelme sağlamadığı gösterilmekle birlikte (22), yapılan son çalışmalarda hastalık hedefli tedavilerin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu tedavilerin otonomik disfonksiyonu da düzeltebileceği ve bu sayede mortaliteyi azaltabileceği öne sürülebilir.

Çalışmamızda yapılan iki değişkenli analizlerde, azalmış HRV'nin, kılavuzlarda kullanılması önerilen mortalite öngörücüleri olan klinik ve laboratuvar sonuçlarıyla elde edilen veriler ile korelasyon göstermediği görülmüştür. Bu bulgunun aksini gösteren (6YDT ile korele) çalışmalar olduğu bilinmektedir. Mevcut veriler ışığında hastalarımızın çoğunun klinik özellikleri ile stabil olması ve tedavi altında olması, mevcut tedaviyi değiştirmeden takip etmemizi sağlamaktadır. Etik olarak uygun olmadığından hastaların tedavisi ile ilgili değişiklik yapılmadan veriler analiz edildiğinden tedavilerin HRV üzerine etkisi konusunda bilgi edinilememiştir.

Ekokardiyografik değerlendirme sonucu elde edilen sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu, perikardiyel effüzyon gibi veriler daha çok PAH'ın uzun dönem sonuçlarını göstermekle birlikte, azalmış HRV ile hastaların mevcut durumu daha net değerlendirilebilir. Hastaların uzun dönem takipleri bu çalışmada yapılmadığından klinik kötüleşmeyi veya mortalite riskini öngörmesi

değerlendirilememiştir. Azalmış HRV diğer öngörütücülerden bağımsız bir risk değerlendirmesi sağlayabilir.

24 saatlik Holter EKG kaydı ile elde edilen HRV analizinin; kolay, tekrarlanabilir ve ucuz bir tetkik olması, bu tetkikin aynı zamanda hayatı tehdit eden aritmileri de saptayabilme özelliği, PAH hastalarında prognoz açısından kullanılabilecek uygun bir tetkik olduğunu göstermektedir. Henüz standardize edilmiş, kılavuzlarda bulunan, tedavi hedefi olarak sunulabilecek eşik değerler olmamakla birlikte, daha fazla klinik ve uzun dönem mortalite çalışmaları ile desteklenip rutin klinik uygulamaya geçmesi düşünülebilir.

Sonuç olarak; Eisenmenger Sendromlu hastalarda otonomik disfonksiyonu yansıtan HRV değerlerinde azalma olduğu gösterildi. Ekokardiyografik parametreler, BNP ve Troponin I değerleri ile korelasyon saptanmadı.

5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Bunun yanında hastalar uzun dönem takip edilmemiştir. HRV değerleri ve prognoz belirteçleri arasında korelasyon saptanmasa da uzun dönem takibin olmaması ve hasta sayısının az olması bu sonucu ortaya koymuş olabilir. Aynı zamanda, HRV'nin analitik değerlendirilmesi geliştirilebilir. Zaman bazlı ölçümlerin yanı sıra spektral analizler yapılarak HRV'nin prognostik gücü artırılabilir.

6. SONUÇ

Eisenmenger Sendromu nedeniyle takip edilen hastalarda bakılan zaman bazlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinde sağlıklı hasta grubuna kıyasla belirgin azalma saptanmıştır. Kılavuzlarca önerilen prognoz açısından önemi bilinen ekokardiyografik parametreler ve biyokimyasal parametreler olan Troponin-I ve BNP değerleri ile kalp hızı değişkenliği arasında korelasyon saptanmamıştır. Hastalar cinsiyetine, fonksiyonel kapasitesine, almakta olduğu tedavi ajanlarına, yaş gruplarına göre alt gruplara ayrılarak HRV parametreleri ile korelasyonu değerlendirildi. Anlamlı bir ilişki saptanmadı.

7. KAYNAKÇA:

1. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. American journal of epidemiology. 1985;121(1):31-6.
2. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(1 Suppl):S43-54.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
4. Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. Drugs. 2008;68(8):1049-66.
5. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. I. British medical journal. 1958;2(5098):701-9.
6. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. Circulation. 2007;115(8):1039-50.
7. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, Webb GD, Siu SC. Mode of death in adults with congenital heart disease. The American journal of cardiology. 2000;86(10):1111-6.

8. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *European heart journal*. 1998;19(12):1845-55.
9. Oya H, Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Poor prognosis and related factors in adults with Eisenmenger syndrome. *American heart journal*. 2002;143(4):739-44.
10. Diller GP, Kempny A, Inuzuka R, Radke R, Wort SJ, Baumgartner H, et al. Survival prospects of treatment naive patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience. *Heart*. 2014;100(17):1366-72.
11. Saha A, Balakrishnan KG, Jaiswal PK, Venkitachalam CG, Tharakan J, Titus T, et al. Prognosis for patients with Eisenmenger syndrome of various aetiology. *International journal of cardiology*. 1994;45(3):199-207.
12. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 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(20):2493-537.
13. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(7):1214-9.

14. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(9):1034-41.
15. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(2 Pt 1):487-92.
16. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129(5):1313-21.
17. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest*. 2000;117(1):19-24.
18. Schuurin MJ, van Riel AC, Vis JC, Duffels MG, van Straalen JP, Boekholdt SM, et al. High-sensitivity troponin T is associated with poor outcome in adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Congenital heart disease*. 2013;8(6):520-6.
19. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Progress in cardiovascular diseases*. 2013;56(2):153-9.
20. Rosas-Peralta M, Sandoval-Zarate J, Attie F, Pulido T, Santos E, Granados NZ, et al. [Clinical implications and prognostic significance of the study on the

circadian variation of heart rate variability in patients with severe pulmonary hypertension]. *Gaceta medica de Mexico*. 2006;142(1):19-28.

21. Lammers AE, Munnery E, Hislop AA, Haworth SG. Heart rate variability predicts outcome in children with pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology*. 2010;142(2):159-65.

22. Can MM, Kaymaz C, Pochi N, Aktimur T. Impact of pulmonary arterial hypertension and its therapy on indices of heart rate variability. *Medicinski glasnik : official publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina*. 2013;10(2):249-53.

23. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115(2):163-72.

24. Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007;93(6):682-7.

25. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *International journal of cardiology*. 2007;120(2):198-204.

26. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2004;351(14):1425-36.

27. Adatia I, Kothari SS, Feinstein JA. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010;137(6 Suppl):52S-61S.
28. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coronary artery disease*. 2005;16(1):19-25.
29. Haworth SG. Pulmonary hypertension in the young. *Heart*. 2002;88(6):658-64.
30. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(12):1890-900.
31. Fuse S, Tomita H, Hatakeyama K, Kubo N, Abe N. Effect of size of a secundum atrial septal defect on shunt volume. *The American journal of cardiology*. 2001;88(12):1447-50, A9.
32. Di Salvo G, Drago M, Pacileo G, Rea A, Carrozza M, Santoro G, et al. Atrial function after surgical and percutaneous closure of atrial septal defect: a strain rate imaging study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(9):930-3.
33. Sugimoto M, Ota K, Kajihama A, Nakau K, Manabe H, Kajino H. Volume overload and pressure overload due to left-to-right shunt-induced myocardial injury. - Evaluation using a highly sensitive cardiac Troponin-I assay in children with congenital heart disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2011;75(9):2213-9.

34. Sachweh JS, Daebritz SH, Hermanns B, Fausten B, Jockenhoevel S, Handt S, et al. Hypertensive pulmonary vascular disease in adults with secundum or sinus venosus atrial septal defect. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;81(1):207-13.
35. Hoffman JJ. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatric cardiology*. 1995;16(3):103-13.
36. Penny DJ, Vick GW, 3rd. Ventricular septal defect. *Lancet*. 2011;377(9771):1103-12.
37. Rudolph AM. Circulatory adjustments after birth: effects on ventricular septal defect. *British heart journal*. 1971;33:Suppl:32-4.
38. Beghetti M, Galie N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(9):733-40.
39. Barlow GM, Chen XN, Shi ZY, Lyons GE, Kurnit DM, Celle L, et al. Down syndrome congenital heart disease: a narrowed region and a candidate gene. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2001;3(2):91-101.
40. Meisner H, Guenther T. Atrioventricular septal defect. *Pediatric cardiology*. 1998;19(4):276-81.
41. Craig B. Atrioventricular septal defect: from fetus to adult. *Heart*. 2006;92(12):1879-85.
42. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*. 1971;43(3):323-32.

43. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation*. 2006;114(17):1873-82.
44. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *British medical journal*. 1958;2(5099):755-62.
45. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. The Eisenmenger syndrome in adults. *Annals of internal medicine*. 1998;128(9):745-55.
46. Bouzas B, Gatzoulis MA. [Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(5):465-9.
47. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(12 Suppl S):13S-24S.
48. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1996;15(1 Pt 1):100-5.
49. Hopkins WE, Waggoner AD. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *The American journal of cardiology*. 2002;89(1):34-8.
50. Oechslin E, Mebus S, Schulze-Neick I, Niwa K, Trindade PT, Eicken A, et al. The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point Part III: Specific Management and Surgical Aspects. *Current cardiology reviews*. 2010;6(4):363-72.

51. Ross EA, Perloff JK, Danovitch GM, Child JS, Canobbio MM. Renal function and urate metabolism in late survivors with cyanotic congenital heart disease. *Circulation*. 1986;73(3):396-400.
52. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Annals of internal medicine*. 1987;107(2):216-23.
53. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(12):3792-800.
54. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(7):615-21.
55. Kong D, Shu X, Dong L, Pan C, Cheng L, Yao H, et al. Right ventricular regional systolic function and dyssynchrony in patients with pulmonary hypertension evaluated by three-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(6):649-56.
56. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch

of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.

57. Jeong HJ, Vakil P, Sheehan JJ, Shah SJ, Cuttica M, Carr JC, et al. Time-resolved magnetic resonance angiography: evaluation of intrapulmonary circulation parameters in pulmonary arterial hypertension. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2011;33(1):225-31.

58. Muller HM, Tripolt MB, Rehak PH, Groell R, Rienmuller R, Tscheliessnigg KH. Noninvasive measurement of pulmonary vascular resistances by assessment of cardiac output and pulmonary transit time. Investigative radiology. 2000;35(12):727-31.

59. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. Circulation. 2008;117(11):1436-48.

60. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. European heart journal. 2007;28(10):1250-7.

61. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. The New England journal of medicine. 2001;345(14):1014-21.

62. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Ambriz E, Patel R, Quinones MA, et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(8):1223-6.
63. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000;102(8):865-70.
64. D'Alto M. Brain natriuretic peptide, survival and response to targeting therapy: another piece in the complex puzzle of Eisenmenger syndrome. *Heart*. 2012;98(9):681-2.
65. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *European heart journal*. 2006;27(12):1485-94.
66. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2003;108(7):844-8.
67. Filusch A, Giannitsis E, Katus HA, Meyer FJ. High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clinical science*. 2010;119(5):207-13.
68. Lankeit M, Dellas C, Panzenbock A, Skoro-Sajer N, Bonderman D, Olschewski M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of

chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The European respiratory journal. 2008;31(5):1024-9.

69. Giannakoulas G, Mouratoglou SA, Gatzoulis MA, Karvounis H. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. a systematic review. International journal of cardiology. 2014;174(3):618-23.

70. Yang D, Liu Z, Yang Z. Ghrelin and its relation with N-terminal brain natriuretic peptide, endothelin-1 and nitric oxide in patients with idiopathic pulmonary hypertension. Cardiology. 2013;124(4):241-5.

71. Kempny A, Dimopoulos K, Alonso-Gonzalez R, Alvarez-Barredo M, Tutarel O, Uebing A, et al. Six-minute walk test distance and resting oxygen saturations but not functional class predict outcome in adult patients with Eisenmenger syndrome. International journal of cardiology. 2013;168(5):4784-9.

72. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. The American journal of cardiology. 2006;97(1):123-6.

73. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;166(1):111-7.

74. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. The European respiratory journal. 2001;17(4):647-52.

75. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Medicine and science in sports and exercise*. 2008;40(10):1725-32.
76. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology*. 2013;167(4):1193-8.
77. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(12 Suppl S):40S-7S.
78. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(12):2546-52.
79. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 1992;327(2):76-81.
80. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-11.
81. Task Force for D, Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of C, European Respiratory S, International Society of H, Lung T, Galie

- N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2009;34(6):1219-63.
82. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(1):245-51.
 83. Su-Mei AK, Ju-Le T. Large unrepaired aortopulmonary window--survival into the seventh decade. *Echocardiography*. 2007;24(1):71-3.
 84. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, Connelly MS, Webb GD, Liu P, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *The American journal of cardiology*. 1999;84(6):677-81.
 85. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, Webb G, Kolbel F, Hoffman A, et al. Management of grown up congenital heart disease. *European heart journal*. 2003;24(11):1035-84.
 86. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014;129(1):57-65.
 87. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *European heart journal*. 2011;32(22):2790-9.

88. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, Hayes CJ, Keane JF, O'Fallon WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation*. 1993;87(2 Suppl):I38-51.
89. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *British heart journal*. 1986;55(5):449-58.
90. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2007;131(4):977-83.
91. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(2):297-304.
92. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Suppl):D60-72.
93. Berman EB, Barst RJ. Eisenmenger's syndrome: current management. *Progress in cardiovascular diseases*. 2002;45(2):129-38.
94. Schermuly RT, Yilmaz H, Ghofrani HA, Woyda K, Pullamsetti S, Schulz A, et al. Inhaled iloprost reverses vascular remodeling in chronic experimental pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(3):358-63.
95. Schermuly RT, Pullamsetti SS, Kwapiszewska G, Dumitrascu R, Tian X, Weissmann N, et al. Phosphodiesterase 1 upregulation in pulmonary arterial

- hypertension: target for reverse-remodeling therapy. *Circulation*. 2007;115(17):2331-9.
96. Huang JB, Liang J, Zhou LY. Eisenmenger syndrome: not always inoperable. *Respiratory care*. 2012;57(9):1488-95.
 97. Schulze-Neick I, Gilbert N, Ewert R, Witt C, Gruenig E, Enke B, et al. Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first open prospective multicenter study of bosentan therapy. *American heart journal*. 2005;150(4):716.
 98. Gatzoulis MA, Rogers P, Li W, Harries C, Cramer D, Ward S, et al. Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger physiology. *International journal of cardiology*. 2005;98(1):147-51.
 99. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114(1):48-54.
 100. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2013;369(9):809-18.
 101. Wharton J, Strange JW, Moller GM, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(1):105-13.

102. Okay K, Cemri M, Boyac B, Yalcin R, Cengel A. Use of long-term combined therapy with inhaled iloprost and oral sildenafil in an adult patient with Eisenmenger syndrome. *Cardiology in review*. 2005;13(6):312-4.
103. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *American heart journal*. 2006;151(4):851 e1-5.
104. Chau EM, Fan KY, Chow WH. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology*. 2007;120(3):301-5.
105. Sun YJ, Yang T, Zeng WJ, Gu Q, Ni XH, Zhao ZH, et al. Impact of sildenafil on survival of patients with Eisenmenger syndrome. *Journal of clinical pharmacology*. 2013;53(6):611-8.
106. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2013;369(4):330-40.
107. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 2013;369(4):319-29.
108. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Molecular pharmacology*. 1995;48(5):890-6.

109. Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, Pearson DD, Feinstein JA, Gauvreau K, et al. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *The American journal of cardiology*. 2003;91(5):632-5.
110. Jansa P, Ambroz D, Maresova J, Jelinkova L, Polacek P, Palecek T, et al. [Long-term experience with treprostinil infusion treatment in patients with pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic]. *Vnitřní lékařství*. 2007;53(4):333-7.
111. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB, Jr., Beghetti M, Barst RJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(2):161-9.
112. Enderby CY, Soukup M, Al Omari M, Zeiger T, Burger C. Transition from intravenous or subcutaneous prostacyclin therapy to inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: a retrospective case series. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2014;39(5):496-500.
113. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2005;353(13):1412-3.
114. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, Raderer M, Stiebellehner L, Vonbank K, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(9):1339-46.

115. Lunze K, Gilbert N, Mebus S, Miera O, Fehske W, Uhlemann F, et al. First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension. *European journal of clinical investigation*. 2006;36 Suppl 3:32-8.
116. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, Giannakoulas G, Swan L, Wort SJ, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010;121(1):20-5.
117. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European heart journal*. 1996;17(3):354-81.
118. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart rate variability today. *Progress in cardiovascular diseases*. 2012;55(3):321-31.
119. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Computers in cardiology*. 1988;14:419-22.
120. Folino AF, Bobbo F, Schiraldi C, Tona F, Romano S, Buja G, et al. Ventricular arrhythmias and autonomic profile in patients with primary pulmonary hypertension. *Lung*. 2003;181(6):321-8.
121. Lammers A, Kaemmerer H, Hollweck R, Schneider R, Barthel P, Braun S, et al. Impaired cardiac autonomic nervous activity predicts sudden cardiac death

in patients with operated and unoperated congenital cardiac disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;132(3):647-55.

122. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*. 1980;62(2):212-7.

123. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.

124. McGowan CL, Swiston JS, Notarius CF, Mak S, Morris BL, Picton PE, et al. Discordance between microneurographic and heart-rate spectral indices of sympathetic activity in pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2009;95(9):754-8.

125. Ishikawa S, Honda M, Yamada S, Morioka S, Moriyama K. Biventricular down-regulation of beta-adrenergic receptors in right ventricular hypertrophy induced by monocrotaline. *Japanese circulation journal*. 1991;55(11):1077-85.

126. Fauchier L, Melin A, Eder V, Antier D, Bonnet P. Heart rate variability in rats with chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Annales de cardiologie et d'angiologie*. 2006;55(5):249-54.

127. Fauchier L, Babuty D, Melin A, Bonnet P, Cosnay P, Paul Fauchier J. Heart rate variability in severe right or left heart failure: the role of pulmonary hypertension and resistances. *European journal of heart failure*. 2004;6(2):181-5.

8. ÖZET

Amaç:

Günümüzde doğumsal kalp hastalıkları olan erişkin hastalara, gelişen cerrahi yöntemler ve spesifik tedavi ajanları sayesinde günlük pratiğimizde daha fazla rastlamaktayız. DKH ilişkili pulmoner hipertansiyonun en ileri safhası olan Eisenmenger sendromlu hastaların tedavisi ve takibi güncel kılavuzların önerisiyle yapılmaktadır. Tüm gelişmelere rağmen bu hastaların takibinde prognoz tayini açısından kısıtlılıklar olması nedeniyle prognostik değeri yüksek başka parametrelere ihtiyaç vardır. ES hastalarında otonomik disfonksiyon geliştiği ve kalp hızı değişkenliği ile otonomik disfonksiyonun değerlendirilebileceği bilinmektedir. Biz çalışmamızda; sağlıklı hasta grubu ile ES hastaları arasında kalp hızı değişkenliği parametrelerini karşılaştırmayı ve kılavuzlarca önerilen prognostik değeri bilinen ekokardiyografik parametreler ve biyokimyasal parametreler olan BNP, troponin-I düzeyleri arasındaki korelasyonu değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem:

Gazi Üniversitesi Kardiyoloji Polikliniği'nde Eisenmenger Sendromu nedeniyle rutin olarak takip edilen, 18 yaş ve üzerinde olan, antiaritmik ilaç tedavisi almayan, son 6 ay içerisinde major cerrahi ve ciddi travma öyküsü bulunmayan, iskemik veya hemorajik serebrovasküler hadise ve aritmi öyküsü bulunmayan, akut kalp yetmezliği tablosunda olmayan 20 hasta ile herhangi bir

nedenle polikliniğe başvuran ve yapılan ekokardiyografisinde patoloji saptanmayan 20 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

Bulgular:

Eisenmenger sendromu olan hastalar ve sağlıklı gönüllüler 24 saatlik Holter EKG kaydı sonrası kalp hızı değişkenliği parametreleri açısından değerlendirildi. Zaman bazlı parametreler olan SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD ve TI açısından bakıldığında ES hastalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla belirgin azalma izlendi. SDNN, $125,8 \pm 36,96$ vs $173,30 \pm 34,47$ ($p < 0,0001$); SDNNi, $48,30 \pm 14,65$ vs $71,65 \pm 19,74$ ($p < 0,0001$); SDANN, $116,15 \pm 37,22$ vs $157,00 \pm 31,18$ ($p < 0,0001$); RMSSD $32,25 \pm 14,32$ vs $39,05 \pm 14,98$ ($p = 0,151$); TI, $40,31 \pm 20,05$ vs $48,45 \pm 14,16$ ($p = 0,150$) şeklinde saptandı. HRV parametreleri ile ekokardiyografik parametreler ve biyokimyasal parametreler iki değişkenli analizler ile değerlendirildiğinde aralarında korelasyon saptanmadı.

Sonuç:

Eisenmenger Sendromu nedeniyle takip edilen hastalarda bakılan, zaman bazlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinde sağlıklı hasta grubuna kıyasla belirgin azalma saptanmıştır. Kılavuzlarca önerilen prognoz açısından önemi bilinen ekokardiyografik parametreler ve biyokimyasal parametreler olan Troponin-I ve BNP değerleri ile kalp hızı değişkenliği arasında korelasyon saptanmamıştır. Altgrup analizlerinde de hastalar arasında HRV parametreleri ile

cinsiyet, almakta oldukları tedavi, fonksiyonel kapasiteleri ve yaşları arasında korelasyon saptanmamıştır.

9. ABSTRACT

Objectives:

Grown up congenital heart diseases (GUCH) are more common in our daily practise lately, as a result of improving surgical techniques and specific treatment agents. The treatment and follow up of patients with Eisenmenger syndrome (ES), which is the latest stage of congenital heart disease related pulmonary hypertension, is performed according to the up-to-date guidelines. Despite all improvements, there are several limitations of determining the prognosis of those patients. Therefore, different parameters with high prognostic values are needed. It is known that, patients with ES develop autonomic disfunction which can be evaluated with heart rate variability (HRV). The aim of this study is to compare parameters of heart rate variability in healthy volunteers and patients with ES and also to evaluate the correlation between based prognostic factors, which are echocardiographic parameters and the biochemical parameters BNP, troponin-I levels.

Methods:

20 patiens with ES, who are routinely examined at Gazi University Hospital Cardiology Department outpatient clinic, with an age ≥ 18 , not using antiarrhythmic drugs, have not undergone major surgery or trauma in the last 6 months, without an history of ischemic or hemorrhagic cerebrovascular events and arrhythmia, not in the phase of acute heart failure and 20 healthy volunteers

who were admitted to the out patient clinic with any complaints and had normal echocardiographic parameters were included in the study.

Results:

Patients with ES and healthy volunteers were evaluated according to parameters of heart rate variability after 24 hour Holter electrocardiography (ECG) recordings. According to the time based parameters, which are SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD and TI, significant decrease was noticed in patients with ES compared with healthy volunteers. The parameters were noted as SDNN, $125,8 \pm 36,96$ vs $173,30 \pm 34,47$ ($p < 0,0001$); SDNNi, $48,30 \pm 14,65$ vs $71,65 \pm 19,74$ ($p < 0,0001$); SDANN, $116,15 \pm 37,22$ vs $157,00 \pm 31,18$ ($p < 0,0001$); RMSSD $32,25 \pm 14,32$ vs $39,05 \pm 14,98$ ($p = 0,151$); TI, $40,31 \pm 20,05$ vs $48,45 \pm 14,16$ ($p = 0,150$). No correlation was detected when HRV parameters, echocardiographic parameters and biochemical parameters were evaluated with analysis of two variables.

Conclusion:

Significant decrease of time based HRV parameters was observed in patients with ES, compared to healthy volunteers. No correlation was detected between echocardiographic parameters or the biochemical parameters, BNP, troponin-I levels and HRV. Also, in the subgroup analyses, no correlation was detected between the HRV parameters and gender, treatment modality, functional capacity and age.

10. ÖZGEÇMİŞ:

Doğum tarihi: 16.10.1985

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Beşevler, Ankara

Telefon: 312 2025629

Elektronik Posta: drburaksezenoz@gmail.com

Eğitim

İlköğretim: Çankaya İlköğretim Okulu

Lise: Rıdvan-Binnaz Ege Anadolu Lisesi

Üniversite: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji

A.B.D (Kasım 2009 – Kasım 2014)

Yabancı Dil: İngilizce

Katıldığı Bilimsel Toplantılar:

28.ve 29. Ulusal Kardiyoloji Kongreleri

3. Uluslar arası Dünya Kalp yetmezliği Kongresi

Yayınlar:

1. Cardiac computed tomography and radiation.

Sezenöz B, Şahinarslan A.

Anadolu Kardiyol Derg. 2013

2. Short and long term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: meta-analysis of 28,142 patients from 203 studies.

Abaci A, Unlu S, Alsancak Y, Kaya U, Sezenoz B.

Catheter Cardiovasc Interv. 2013

