



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDIATRİK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI**

**MONOCROTALİNE İLE PULMONER HİPERTANSİYON
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA BOSENTAN,
SİLDENAFİL VE KOMBİNE TEDAVİ UYGULAMASI**

**UZM. DR. DERYA ÇITIRIK
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. OLGU HALLIOĞLU KILINÇ**

MERSİN-2012



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDIATRİK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI**

**MONOCROTALİNE İLE PULMONER HİPERTANSİYON
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA BOSENTAN,
SİLDENAFİL VE KOMBİNE TEDAVİ UYGULAMASI**

**UZM. DR. DERYA ÇITIRIK
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. OLGU HALLIOĞLU KILINÇ**

Bu tez, BAP-TF DTB (DÇ) 2011-4 TU kodlu proje olarak Mersin
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN-2012

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince engin tecrübe ve bilgisini benden esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr Olgı Hallıoğlu'na, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tez çalışmalarımıdaki katkılarından dolayı Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Belgin Büyükkakılı'ya ve araştırma görevlisi Dr. Serkan Gürgöl'e, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ebru Ballı'ya, Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Murat Özeren ve araştırma görevlisi Dr. Caner Bozalı'ye, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. İclal Gürses'e, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Bahar Taşdelen'e, Neonatoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Uzm. Dr. Selvi Gülaşı'na, Deneysel Araştırma Laboratuvarı çalışanı Abdulmuhsin Yaşar'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı doktor, hemşire ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca her zaman yanımda olan, desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen sevgili eşim Çağatay ve canım kızım Lara'ya en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Derya ÇITIRIK

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	11
Pulmoner Hipertansiyon	11
2.1 Tanım	11
2.2 Sınıflandırma	12
2.3 Genetik, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	14
2.4 Patogenez	15
2.4.1 PAH'da Genetik Mekanizma	16
2.4.2 PAH'da Moleküler Mekanizma	19
2.4.3 PAH'da Remodeling (Yeniden Yapılanma)	21
2.5 Belirti ve Bulgular	24
2.6 Tanı	26
2.6.1 Elektrokardiyografi (EKG)	28
2.6.2 Akciğer Grafisi	28
2.6.3 Ekokardiyografi	28
2.6.4 Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi	33
2.6.5 Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme	33
2.6.6 Kalp Kateterizasyonu	33
2.7 Tedavi	33
2.7.1 Genel Önlemler	34
2.7.2 Destek Tedavisi	34
2.7.3 Özgül Tedaviler	35
2.7.4 Kombinasyon Tedavisi	41
2.7.5 Deneysel Tedavi Seçenekleri	42
2.7.6 Cerrahi Tedavi	42
2.8 Pulmoner Hipertansiyonda Hayvan Modelleri	45
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	47
3.1 Çalışma Ekibi	47
3.2 Etik Kurul Onayı	47

3.3 Deney Hayvanları	47
3.4 Vücut Ağırlığı Ölçümleri	47
3.5 Primer Pulmoner Hipertansiyon Oluşturulması	47
3.6 Deney Planı ve Uygulama Takvimi	48
3.6.1 Elektrofizyolojik Kayıtlar	50
3.6.2 Ekokardiyografik Ölçümler	52
3.6.3 Pulmoner Arter ve Aorta Basınç Ölçümleri	54
3.6.4 Elektron Mikroskopik İnceleme	56
3.6.5 Patolojik Değerlendirme	56
3.7 İstatistiksel Yöntemler	57
4. BULGULAR	58
4.1 İndirekt Kan Basıncı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	58
4.2 Elektrokardiyografik Ölçümlerin Değerlendirilmesi	58
4.3 Ekokardiyografik Ölçümlerin Değerlendirilmesi	62
4.4 Sıçanların Kalp Ağırlıkları ve Patolojik İncelemesi	70
4.5 Sıçan Dokularının Elektron Mikroskopisi ile Değerlendirilmesi	71
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	84
7. KAYNAKLAR	87
8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	99
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	103
10. RESİMLER DİZİNİ	104
11. GRAFİKLER DİZİNİ	106
12. TABLOLAR DİZİNİ	107

ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH); pulmoner arter basıncının artmasıyla karakterize, akciğer damarlarında yeniden yapılanma, sağ kalp yetersizliği ve ölümlü sonuçlanabilen, tedavisi zor bir hastalıktır. Yeni tedavi seçenekleriyle beklenen yaşam sürelerinde iyileşme sağlansa da çoğu hastada olay ilerleyicidir. PAH tedavisinde, bosentan, sildenafil ve bu iki ilacın kombinasyonu en çok tercih edilen ajanlardır. İnsanlarda invaziv ölçümler ve özellikle histopatolojik incelemeler zor olduğundan tedavi etkinlik çalışmalarında hayvan modelleri tercih edilmektedir. Bu çalışmada da monocrotaline (MCT) ile PAH oluşturulan sıçanlarda, bosentan, sildenafil ve kombine tedavinin elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), akciğer ve sağ kalp histopatolojisi üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya üç aylık Wistar cinsi erkek sıçanlar (n:48) alındı ve rastlantısal olarak beş gruba ayrıldı. Kontrol (Serum fizyolojik, SF) Grubu (Grup 1, n: 8) dışındaki bütün sıçanlara subkutan MCT (60 mg/kg) verildi. Dört hafta sonunda PAH gelişimini izleyerek; bir gruba bosentan (Grup 2, n:8); diğer bir gruba sildenafil (Grup 4, n:9); ve başka bir gruba da bosentan ve sildenafil tedavisi birlikte (Grup 5, n:13) başlandı. PAH oluşturulan üçüncü gruba ise (Grup 3, n:10) herhangi bir tedavi uygulanmadı. Tüm sıçanların başlangıç, dördüncü hafta ve tedavi sonrası yedinci haftada EKO ve EKG ölçümleri alındı, kuyruk basınçları ölçüldü. Deney sonunda işlemler tamamlandıktan sonra sıçanlar ventilatör cihazına bağlandı. Ana pulmoner arter ve aorta basınçları invaziv yöntemle ölçüldü. Tüm sıçanların kalp ve akciğer dokuları elektron-mikroskopik olarak değerlendirildi.

EKG ölçümlerinde; PAH oluşan sıçanlarda QT ve ST süreleri ile T depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerinde uzama saptandı. Sildenafil tedavisi alan grupta bu uzamanın kombine ve bosentan tedavisi alan sıçanlara göre daha kısa olduğu görüldü.

EKO ölçümlerinde; MCT sonrası tüm gruplarda sağ ventrikül diyastol sonu çapta (RVDD) ve sağ ventrikül basıncında artma, sağ ventrikül duvarında kalınlaşma (RVWT), pulmoner arter akselerasyon zamanında (PAAT) ve sol ventrikül diyastol sonu çap (LVDD) ölçümünde azalma olduğu görüldü. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede tüm tedavi gruplarında PAAT'da uzama

görülürken, LVDD değerinin sildenafil ve kombine tedavi alan grupta artış gösterdiği bulundu. Ancak sağ ventrikül basıncı ve duvar kalınlığı ölçümünde sadece sildenafil tedavisi alan grupta anlamlı azalma saptandı. İnvaziv pulmoner arter basınç değerleri açısından tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Akciğer dokusunun elektron mikroskopik incelemesinde; sildenafil tedavisi ve kombine tedavi alan gruplarda, interalveoler septumlarda belirgin bağ dokusu ve inflamatuvar hücre artışı olduğu ancak bunun yoğunluğunun, bosentan ve MCT grubuna göre daha az olduğu saptandı. Sağ ventrikül değerlendirilmesinde ise, bazı hücrelerde SF grubundan farklı olarak sarkoplazmik retikulum sisternalarında kalsiyum seviyesi artışına bağlı genişlemelerin olduğu görüldü.

Sonuç olarak, bu deneysel çalışmada PAH gelişen sıçanlarda özellikle sildenafil ve kombine tedavinin bir miktar daha etkili olduğu belirlendi. Diğer yandan, bosentan tedavisi alan grubun EKO, EKG ve hemodinamik sonuçlarında belirgin bir iyileşme olmamasına karşın, sıçanlarda klinik olarak iyileşme ve hatta kilo artışı olduğu görüldü. Sonuçların klinik yansımalarını değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Bosentan, pulmoner hipertansiyon, sildenafil.

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension, (PAH) is a difficult illness to treat which is characterized by an increase of pulmonary arterial pressure that may lead to re-structuring of the lung vessels, right-sided heart failure, even death.

Although new treatment options have improved the life expectancy, the condition is progressive in most patients. Bosentan, sildenafil, and the combination of these two drugs are the most widely used agents in the treatment of PAH. Due to the invasive measurements and particularly histopathological examinations display difficulty in human, animal models are preferred in treatment efficiency studies. The aim of this study was to investigate the effects of bosentan, sildenafil medications and their combination on electrocardiographic, (ECG) echocardiographic, (ECHO) studies and on pulmonary and right heart histopathology of the rats with monocrotaline (MCT) induced pulmonary arterial hypertension (PAH).

Three-month-old male Wistar rats were included in this study (n: 48) and randomized into five groups. Apart from the control (serum physiologic, SF) group (group 1, n:8), all the rats were given MCT subcutaneously (60 mg/kg). At the end of 4th week, according to the development of PAH, a group was given bosentan (Group 2, n. 8), the other was given sildenafil (group 4, n: 9) and another was given sildenafil and bosentan (Group 5, n: 13). The third group, (Group 3, n:10) that developed PAH, did not receive any medication. ECHO and ECG studies and tail pressure measurements were performed in all the rats at the baseline, at the 4th week and 7th week after the treatment. At the end of the experiment, following the completion of the procedures, all the rats were connected to have ventilated mechanically and main pulmonary artery and aortic pressures were measured by invasive method. The cardiac and pulmonary tissues of all of the rats were evaluated via electron microscope.

In all rats with PAH, augmentation in QT and ST times as well as T depolarization and repolarization times were observed in ECG measurements. The prolongation was shorter in the group receiving Sildenafil than the bosentan and the combined therapy groups.

ECHO studies revealed an increase in the right ventricle end diastolic diameter (RVDD) and right ventricle pressure, right ventricle wall thickening

(RVWT), a decrease in pulmonary artery acceleration time (PAAT) and left ventricle end diastolic diameter (LVDD) in all groups treated with MCT. While a prolongation of PAAT was observed in all groups in the evaluation after the treatment, LVDD value increased in sildenafil and combined groups. However, right ventricular pressure and wall thickness measurements displayed a significant decrease only in Sildenafil group. No significant differences were observed between the treatment groups in terms of invasive PAP values.

Although the examination of the lung tissue by electron microscopy revealed a significant increase of connective tissue and inflammatory cells in the alveolar septums, in the sildenafil and the combined groups, this increase was lesser than the Bosentan and MCT groups. Unlike the SF group, the examination of the right ventricle revealed an enlargement of the sarcoplasmic reticulum cisternae in some cells, due to the calcium increase.

As a conclusion, this experimental study demonstrated that in the rats with MCT induced PAH, particularly sildenafil and combined therapies were somewhat more effective. On the other hand, although the results of ECG, ECHO and hemodynamic studies demonstrated no significant improvements in the group receiving bosentan, the rats were observed to have clinical improvement, even weight gain. Advanced studies are required to evaluate the clinical outcomes of the results.

Key Words: Bosentan, Pulmonary Hypertension, Sildenafil

1. GİRİŞ AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon (PH); pulmoner arter basıncında ve pulmoner vasküler dirençte (PVD) ilerleyici artış ile karakterize, sağ kalp yetersizliği, akciğer damarlarında yeniden yapılanma ve ölümlle sonuçlanabilen tedavisi zor, bir hastalıktır¹⁻⁴. Tanı sonrası yaşam süresi 2.8 yıl olup çocuklarda bu süre çok daha kısadır⁵. PH'un histopatolojisinde; distal pulmoner arterlerde medial hipertrofi, intimada proliferatif ve fibrotik değişiklikler, perivasküler inflamatuvar infiltrasyon, vazokonstriksiyon, tromboz, adventisyal kalınlaşma ve sonuç olarak pulmoner damarlarda yeniden yapılanma ile damar direncinde artma rol oynar⁶. Patogeneizde birçok neden yer almasına rağmen en önemli mekanizma ilerleyici endotelial hücre disfonksiyonudur. Bunun sonucunda vazokonstriktörlerde ve endotelin-1 (ET-1) gibi proliferatif faktörlerde artış, vazodilatatör ve nitrik oksit (NO), prostosiklin gibi antiproliferatif faktörlerde azalma görülür.

PH dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncında (PAB) ≥ 25 mmHg, egzersiz sırasında >30 mmHg artış şeklinde olarak da tanımlanan hemodinamik bir durumdur⁷. PH ilerleyici bir hastalık olduğundan, zamanla prognozunun daha da kötüleşmesi nedeniyle hastalığın erken dönemlerinde tanının konulması ve tedavinin başlaması önemlidir⁸. Ancak, belirti ve bulguların özgün olmaması nedeniyle erken dönemde tanı koymak zordur. Tanıda kullanılan kalp kateterizasyonu görece güvenli bir işlem olsa da, invaziv test olması nedeniyle özellikle endikasyonu net olmayan hastalarda yapılması pratik değildir. Ekokardiyografi (EKO) bu gereksinimi karşılayan, güvenli ve invaziv olmayan bir testtir. PAB da dahil olmak üzere sağ kalp hemodinamikleriyle bağıntılı birçok değişkenin saptanmasına olanak verir. PAB'nın yanı sıra, kalp boşluklarının boyutları, duvar hareketleri ve ventrikül fonksiyonları, pulmoner akım karakterindeki değişiklikler, triküspit yetersizlik, perikard sıvısı gibi ağırlıklı sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirilir⁹. EKO yüksek riskli toplum taramalarında, klinik ve prognozun belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılmaktadır. Bu nedenle PH'dan şüphelenilen her hastaya EKO yapılmalıdır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisinde kullanılan çeşitli farmakolojik ajanlar ile hastaların semptomatik durumunda iyileşme olmakta, klinik tablonun kötüleşme hızı yavaşlamaktadır. Son zamanlarda etkin olarak

kullanılan bosentan; endotelin A ve B (ETA/ETB) resöptör antogonisti olup, hemodinamiyi, klinik kötüleşmeyi düzelteren ve egzersiz kapasitesini arttıran bir ajandır. Bu ilaç PAH'ın patogenezinde etkin olan endotelin disfonksiyonu için kilit rol oynamaktadır¹⁰⁻¹². Sildenafil ise fosfodiesteraz tip 5'i (PDE5) inhibe ederek NO salınımını arttırmakta ve PAH'lı hastalarda bosentandan farklı bir yol ile egzersiz kapasitesi ve hemodinamiyi iyileştirmektedir. NO ve ET sistemleri birbiriyle ilişkili olduğundan bu iki ilacın birlikte kullanımının PAH'lı hastalarda daha etkin olduğu düşünülmektedir¹³. Ancak, tüm bu tedaviler prognozu iyileştirmekle birlikte, birçok hastada pulmoner ve kardiyak fonksiyonlarda bozulma tam olarak düzelememekte ve sonunda akciğer nakline gereksinim duyulmaktadır¹⁴. Hatta uzun süreli kullanımlarda etki sürelerinin azalabileceği yönünde tartışmalar da vardır. Bu da bizi yeni tedavi seçenekleri arayışına sokmaktadır.

Hayvan çalışmaları klinikteki tedavi uygulamalarına model teşkil etmektedir. PH hastalığının doğası gereği nadir görülmesi nedeniyle bu konuda deneyim birikimi güç ve zaman alan bir süreçtir. Ayrıca, insanlarda invaziv ölçümlerin ve histopatolojik değerlendirmelerin yapılması zordur. Bu çalışmada da monocrotaline ile PAH oluşturulan sıçanlarda, bosentan, sildenafil ve kombine tedavinin elektrokardiyografi (EKG), EKO, akciğer ve sağ kalp histopatolojisi üzerindeki etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

PULMONER HİPERTANSİYON

2.1. Tanım

PH; pulmoner arteriyel basıncın artmasıyla karakterize; sağ kalp yetersizliği, akciğer damarlarında yeniden yapılanma (remodeling) ve ölümlle sonuçlanabilen bir grup hastalığı tanımlamaktadır¹⁻³. PH, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) dinlenme sırasında ≥ 25 mmHg veya egzersiz sırasında >30 mmHg çıkması sonucu oluşan hemodinamik ve fizyopatolojik bir durum olarak da tanımlanır ve çok sayıda klinik durumu içerir⁷ (Tablo 2.1).

PAH, prekapiller bir PH olup akciğer hastalıklarına, kronik tromboembolik hastalıklar (KTEH) ya da mekanizması bilinmeyen seyrek görülen diğer hastalıklara bağlı prekapiller PH nedenlerinin olmadığı klinik bir tablodur (Tablo 2.1). PAH'da pulmoner vasküler direnç indeksi 3 WU/m^2 'nin üzerinde ve pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) 15 mmHg'nin altındadır. PAH'ın benzer klinik tablolarla ve akciğer mikrodolaşımında neredeyse aynı patolojik değişikliklerle seyreden farklı formları bulunmaktadır (Tablo 2.2).

PH, ortalama pulmoner arter basıncı 25-35 mmHg arasında olduğunda hafif, 35-45 mmHg arası olduğunda orta, 45 mmHg'nin üzerinde olduğunda ise ağır PH olarak gruplandırılır⁷. Sistolik pulmoner arter basıncına göre de 36-49 mmHg arası hafif, 50-69 mmHg arası orta ve 70 mmHg ve üzeri ise ciddi PH olarak sınıflandırılmaktadır^{15,16}.

Tablo 2.1: Pulmoner Hipertansiyon Tanımları¹⁷.

Tanım	Özellikler	Klinik grup(lar)
Pulmoner Hipertansiyon (PH)	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB ≤ 15 mmHg KD normal ya da azalmış	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 2. Akciğer hastalığına bağlı PH 3. Kronik tromboembolik PH 4. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
Postkapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB > 15 mmHg KD normal ya da azalmış	Sol kalp hastalığına bağlı PH
Pasif Reaktif (orantısız)	TBG ≤ 12 mmHg TBG > 12 mmHg	

KD: Kalp debisi TBG: Transpulmoner basınç gradyanı

2.2. Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1973'te birincil pulmoner hipertansiyon konferansında benimsenen ilk tanımlamadan bu yana PAH sınıflandırması değişikliklere uğramıştır¹⁸. PH, eskiden belirlenebilir nedenler veya risk faktörleri bulunup bulunmamasına göre primer ve sekonder pulmoner hipertansiyon olarak sınıflandırılmaktaydı. Dünya PAH konferanslarında, 1998 ve 2003 yıllarında Evian-Venice sınıflandırması benimsenmiştir¹⁹. Bu sınıflamalarda, patolojik, fizyopatolojik ve terapötik özelliklerine göre PH hastaları beş gruba ayrılmaktadır. Dana Point kentinde 2008 yılında gerçekleştirilen dördüncü Dünya PAH Sempozyumu'nda dünya çapında uzmanlar tarafından Evian-Venice sınıflandırması temel alınarak yeni bilgiler ışığında bu tanımları açıklığa kavuşturan düzeltmeler yapılmıştır.

Tablo 2.2: Gözden geçirilmiş pulmoner hipertansiyon klinik sınıflandırması (Dana Point, 2008)¹⁷.

1 Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
1.1 İdiyopatik
1.2 Kalıtsal
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK1, endoglin (kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile birlikte ya da tek başına)
1.2.3 Bilinmeyen
1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı
1.4 Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH)
1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
1.4.2 HIV enfeksiyonu
1.4.3 Portal hipertansiyon
1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı
1.4.5 Şistozomiyaz
1.4.6 Kronik hemolitik anemi
1.5 Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu

1' Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz
--

2 Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
2.1 Sistolik işlev bozukluğu
2.2 Diyastolik işlev bozukluğu
2.3 Valvüler hastalık

3 Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı
3.3 Karma restriktif ve obsrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar
3.4 Uykuda solunum bozuklukları
3.5 Alveolar hipoventilasyon bozuklukları
3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
3.7 Gelişimsel anormallikler

4 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
--

5 Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH
5.1 Hematolojik bozukluklar: Miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi
5.2 Sistemik bozukluklar: Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz, nörofibromatoz, vaskülit
5.3 Metabolik bozukluklar: Glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
5.4 Diğerleri: Tümöral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek yetmezliği

(BMPR2; kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2, ALK1; Aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1)

2.3. Genetik, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Etiyolojiye göre PH insidansı değişiklik göstermektedir. Ancak farklı PH gruplarının prevalansına ilişkin epidemiyolojik veriler yeterli değildir. PH prevalansı, 4579 hastada yapılan bir araştırmada (PA sistolik basıncının >40 mmHg olması şeklinde tanımlanmıştır) %10.5 olarak bulunmuştur¹⁷. Bu çalışmada, PH tanısı alan 483 olgunun %78.7'sinde sol kalp hastalığı (2. grup), %9.7'sinde akciğer hastalıkları ve hipoksi (3. grup), %4.2'sinde PAH (1. grup), %0.6'sında KTEH (4. grup) saptanmış ve %6.8'inde ise tanı belirlenememiştir¹⁷.

PH herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak erişkin dönemde 36-50 yaş arasında daha fazla görüldüğü bildirilmiştir²⁰ Doğumsal kalp hastalığı olup da tedavi edilmemiş hastaların % 30'unda PAH gelişmektedir²¹. Çocukluk çağında hastalık her iki cinsi eşit olarak etkilemektedir. Puberteden sonra kadınlarda daha yaygındır (oran:1.7/1)^{22,23}.

PAH prevalansı genel olarak erişkin nüfusta en az milyonda 15 ve idiyopatik PAH (İPAH) prevalansı milyonda 5,9 olarak bildirilmiştir. Avrupa'da bildirilen PAH prevalansı ise milyonda 15–50 arasında değişmektedir²⁴. Fransız kayıtlarında hastaların yaklaşık %39'unu İPAH oluşturmaktadır.

PAH gelişimi ile ilişkili bir dizi risk faktörü saptanmıştır. Aile öyküsü de PAH hastalarında bilinen önemli tetikleyici faktörlerdendir. Ailesel PAH olgularının %70'inde kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 genini (BMP2) ilgilendiren germline mutasyonları bildirilmiştir²⁵. Ailesel PAH hastalarında, aktivin reseptör benzeri kinaz tip 1 ve endoglin gibi diğer reseptör mutasyonları da daha az sıklıkta gösterilmiştir. Ayrıca, iştah baskılayıcı ilaçlarla PAH arasında kesin ilişki olduğu açıkça tanımlanmıştır. Dikkat eksikliği tedavisinde kullanılan ilaçlar ilgili çok araştırma yoktur ancak PAH ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bunlara ek olarak, amfetamin, metamfetamin ve L-Triptofan gibi ilaçların PH'ya neden olabileceği gösterilmiştir.

PAH, bağ doku hastalıklarında da hayatı tehdit eden bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilir. Skleroderma hastalarının %7.85-%12'sinde PAH geliştiği bildirilmektedir²⁵. Diğer bağ doku hastalıklarında da PAH gelişebilmesine rağmen sıklığı daha azdır. İnsan bağışıklık virüs enfeksiyonunun (HIV) da PAH'a neden olduğu gösterilmiş ve prevalansı %0.46 olarak bildirilmiştir²⁵. Çok net olmamakla birlikte, portal hipertansiyonlu hastaların %2-6'sında PAH

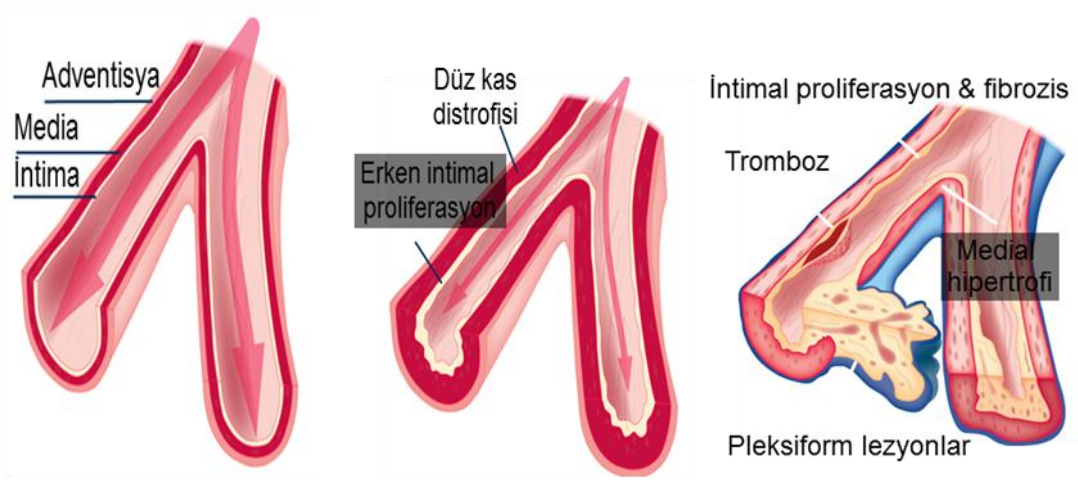
gelişebilmektedir. PAH hastalarının %11.3'ünde sebep doğumsal kalp hastalığıdır²⁵.

2.4. Patogenez

PH patogenezinin temelinde küçük pulmoner arterlerin ilerleyici daralması yatmaktadır ve bu durum sıklıkla sağ kalp yetmezliği ve ölüme neden olmaktadır^{22,26}. Pulmoner damar daralması; distal pulmoner arterlerde medial hipertrofi, intimada proliferatif ve fibrotik değişiklikler, perivasküler inflamatuvar infiltrasyon, vazokonstriksiyon, trombozis, adventisyal kalınlaşma ve sonuç olarak pulmoner damarlarda yeniden yapılanma ile PVD'de artma rol oynar (Şekil 2.1). Patogenezde birçok neden yer almasına rağmen en önemli mekanizma ilerleyici endotel hücre işlev bozukluğudur. Endotel hücrelerinin vasküler düz kas hücrelerine farklılaşması ile birlikte çeşitli araçların salınımı veya araçlar arası dengenin bozulması gibi faktörler de önemli rol oynamaktadır²⁷.

PAH'nun tüm alt tiplerinde ortak bazı histolojik özellikler vardır. Bunlar arasında; intimal fibrozis, vasküler düz kas hücrelerinin distal lokalizasyon ve hücre çoğalması ile pulmoner arteriyel tıkanmadır²⁷. Ek olarak, ağır PAH formlarında; "neointima" adı verilen ekstrasellüler matriksin ve miyofibroblastların artmış birikimi ile karakterize lezyonlar izlenmektedir²⁷. Pleksiform lezyonlar ise; damar lümenini daraltan, endotel-benzeri hücrelerin artmış proliferasyonu ile karakterizedir²⁷. Ayrıca pulmoner arteriollerin intima, media, adventisya tabakalarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu da mevcuttur.

Normal -----> Reversible ----->İrreversible



Şekil 2.1: PAH patofizyolojisi²⁸.

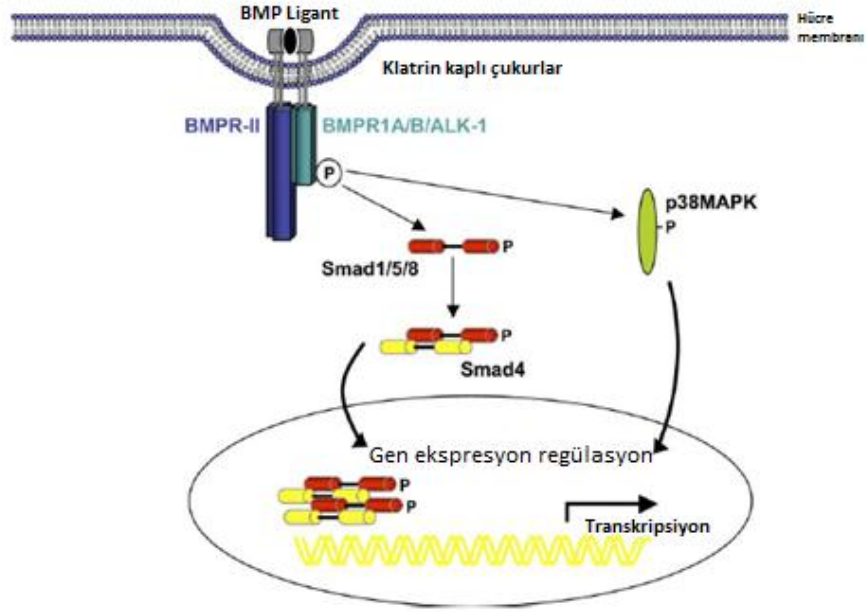
2.4.1. PAH'da Genetik Mekanizma

PH nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, ailesel PAH olguları üzerine yapılan genetik çalışmalarda bazı genetik bozuklukların patogeneizde rol oynadığı gösterilmiştir^{29,30}. Transforme edici büyüme faktör (TGF- β) ailesi, hücre çoğalması, göçü, farklılaşması, apoptoz, hücre dışı matriks salgısı ve depolanması gibi hücresel işlevlerde rol alan sitokin büyüme faktörlerini içermektedir. TGF- β ailesi, birçok alt gruba ayrılmaktadır. Bunlar TGF- β ligandları, reseptörler, aracı moleküller, aktivinler ve kemik morfogenetik proteinler (BMP) olarak sınıflandırılır. BMPR-2 gen mutasyonlarının kalıtsal PAH hastalarının % 70'inden, idiyopatik olguların ise %11-40'undan sorumlu olduğu bulunmuştur³¹. Aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 ve endoglin gibi maddelerle ilgili reseptör mutasyonları, esas olarak ailesel öyküsünde kalıtsal hemorajik telenjiyektazi (Osler-Weber-Rendu sendromu) bulunan PAH hastalarında gösterilmiştir³².

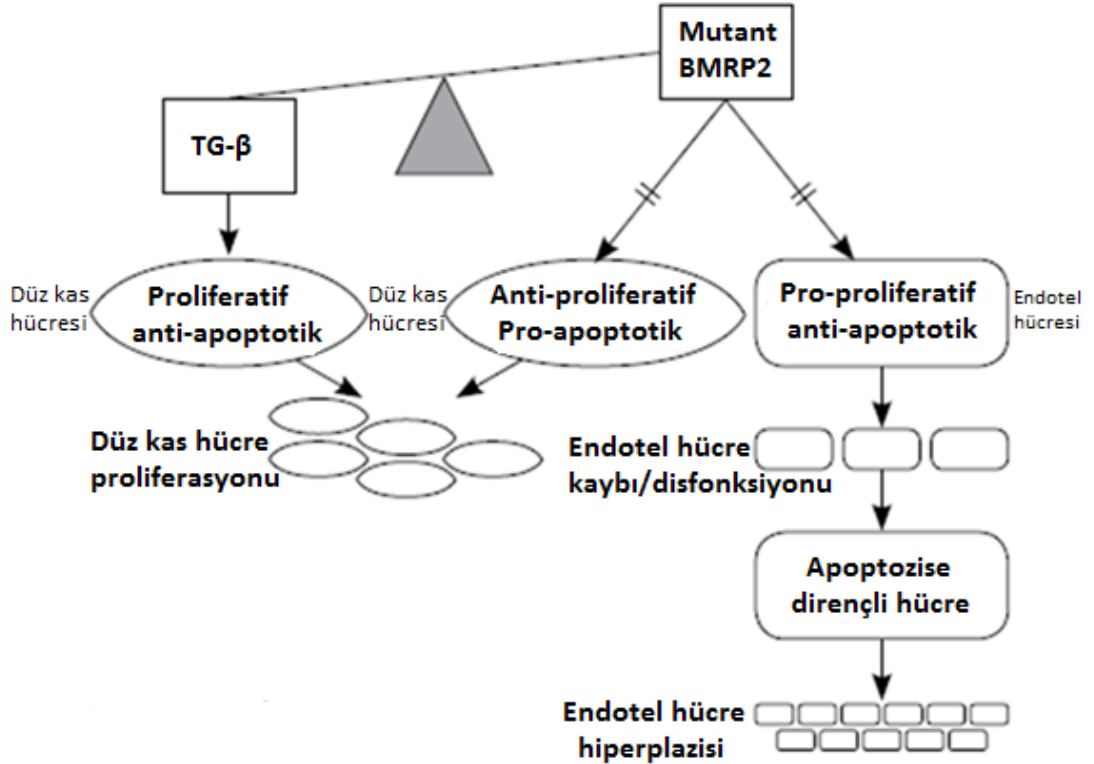
Hipoksi ve monocrotaline ile oluşturulmuş PAH modellerinde, pulmoner vasküler yatakta elastaz aktivitesinin sürecin erken dönemlerinden itibaren artmış olduğu gösterilmiştir. Düz kas hürelerinden kaynaklanan endojen vasküler elastaz, mitojen aktive eden protein (MAP) kinaz isimli nükleer transkripsiyon faktörü üzerinden iletilen sinyaller sonrasında üretilir. Serin

elastazlarının, matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesini artırırken dokularda da MMP inhibitörlerini baskılayarak, MMP seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Elastaz ve MMP'ler, elastin ve kollajenin yanında hücre dışı matriksin birçok bileşeninin yıkımında görev alırlar. Kollajenin yıkımı; $\beta 3$ integrinlerin bağlanması, MAP kinaz yolunun aktivasyonu ve tenascin C'nin transkripsiyonu ile sonuçlanacak olaylar zincirini başlatır. Tenascin C büyüme faktörleri ile birlikte düz kas hücre çoğalmasını indükler. BMPR-2 tip 1 reseptörü ile birlikte intraselüler bölgede yer alan serin ve glisinden zengin bölgeyi fosforile eder. Tip 1 reseptör kinaz bölgesinin aktivasyonu, stoplazma içinde sinyal iletiminden sorumlu olan Smad protein ailesini fosforile ederek aktif hale getirir. Smad 4 sinyalin nükleusa iletimi ve gen transkripsiyonunun düzenlenmesini sağlar³³ (Şekil 2.2). Bu yolaktaki bir mutasyon küçük pulmoner arterlerde apoptozdan çok hücre çoğalmasını uyaracaktır. BMPR-2 ve TGF- β reseptör sinyali arasındaki denge bozukluğu hastalığın ortaya çıkışını şekillendirmektedir (Şekil 2.3).

BMPR-2 ile ilgili diğer bir nokta PH neden olan diğer hastalıklarla ilişkisidir. Pulmoner venooklüziv hastalık PH'nın nadir bir nedenidir. Venleri ve venülleri etkileyerek PH neden olur. Farklı çalışmalarda BMPR-2 mutasyonu gösterilmiş olup bu durum BMPR-2 mutasyonlarındaki klinik heterojeniteyi vurgulamaktadır^{29,34}. İlaçların neden olduğu PAH olgularında da genetik özellikler önemlidir. Fenfluramin ve deksefenfluramin iştah kesici ilaçlar olup, mekanizması tam olarak bilinmese de PAH gelişimi için tetikleyicidir. Bu ilaçlara bağlı PAH olgularının %9'unda BMPR-2 mutasyonu gösterilmiştir^{29,35}. BMPR-2 genotipinin PAH'ın prognozu ve tedaviye cevabını etkilemesi ile ilgili bilgiler geçen yıllar içinde gittikçe artmaktadır. Fakat BMPR-2 genlerindeki azalmış geçiş ve değişken ekspresyonun nedenleri, hastalığın ortaya çıkışında yer alan genetik ve çevresel faktörler hala açıklanmayı beklemektedir. Genetik ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla hastalığın erken teşhis ve tedavisi belki de önlenmesi olanaklı olabilecektir.



Şekil 2.2: BMR2 mekanizması²⁰.

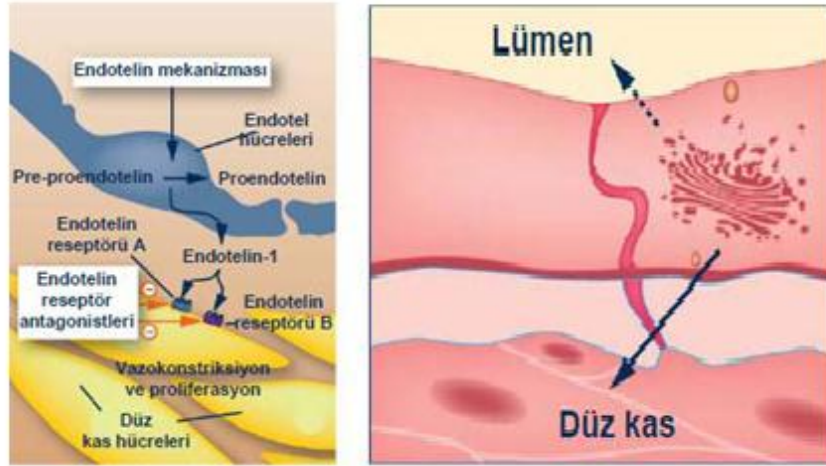


Şekil 2.3: PAH'ın genetik mekanizması^{36,37}.

2.4.2. PAH'da Moleküler Mekanizma

PH üzerinde yapılan çalışmalar da vazokonstriktif ve vazodilatör metabolitler incelenmiştir. Prostaglandin (PGI₂) ve tromboksan A₂ (TXA₂) molekülleri desiklooksijenaz enziminin fosfolipiddeki arakidonik asit üzerine etkisiyle sentez edilen eikozanoid antagonistidir. PGI₂ prostaglandin sentaz enzimi tarafından pulmoner arter endotel hücrelerinde sentez edilir. Prostaglandin sentaz enziminin mRNA ekspresyonu ölçümlerinin PAH'lı hastaların akciğerlerinde çok düşük düzeylerde eksprese edildiği bulunmuştur. Buna karşılık tamamlayıcı olarak güçlü vazokonstriktör ve platelet agregasyon agonisti olan TXA₂ metaboliti PAH'lı hastalarda artmıştır. Bunu destekler nitelikte, PAH'lı hastaların idrarında PGI₂'nin düşük, TXA₂ düzeylerinin ise artmış olduğu belirlenmiştir.

PAH olgularında normalde akciğer dokusunda çok az miktarda bulunan ET-1 düzeylerinin özellikle pulmoner vasküler endotelde belirgin olarak arttığı bildirilmiştir. ET-1, ters biyolojik aktiviteye sahip olan ET-A ve ET-B reseptörleri aracılığı ile etkisini göstermektedir. ET-A reseptörleri damar duvarındaki düz kas hücrelerinde yer alırlar ve ligand ile bağlandıklarında vazokonstriksiyona ve hücre çoğalmasına neden olurlar. ET-B reseptörleri ise ağırlıklı olarak endotel hücrelerinde yer alırlar ve NO, PGI₂ gibi endotel bağımlı vazodilatörlerin salınımıyla vazodilatasyon oluşmasını sağlarlar. Akciğerlerde üretilen kuvvetli pulmoner vazodilatör olan NO'nun, PAH patogeneğinde çok önemli rol oynadığı bilinmektedir. Endotel hücresinde NO sentaz tarafından L-argininden üretilen NO vasküler düz kas hücrelerinde, guanilat siklazı aktive ederek siklik guanizin monofostatı (cGMP) oluşturur. cGMP yoluyla kalsiyum bağımlı potasyum kanalları fosforillenir. Hiperpolarizasyon sonucu düz kas hücrelerinde gevşeme olur ve vazodilatasyon meydana gelir. NO, aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinin çoğalması ve göçü üzerine inhibitör etkilidir. Damar düz kas hücrelerinin büyümesini inhibe eder ve apoptozislerini uyarır. Ayrıca, intravasküler trombozisi de inhibe eder. Bu etkileriyle NO vasküler kan akımı ve vasküler tonusun düzenlenmesine büyük katkı sağlamış olur. PAH hastalarında plazma NO düzeylerinin düşük olduğu ve bunun da PAH gelişimi üzerinde rol oynadığı bulunmuştur³⁶⁻³⁸ (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: Pulmoner arteriyel hipertansiyonda endothelin mekanizması

Atriyal natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP) ve ürodilatin gibi natriüretik ailesindedir. Vazodilatatör, diüretik ve antiproliferatif etkinliği olan kardiyak kökenli bir hormondur. Pulmoner dolaşımında vasküler direnç ve yeniden yapılanma üzerinde etkilidir. Ayrıca, ANP ET-1 sentezini ve ET reseptör ekspresyonunu da inhibe eder.

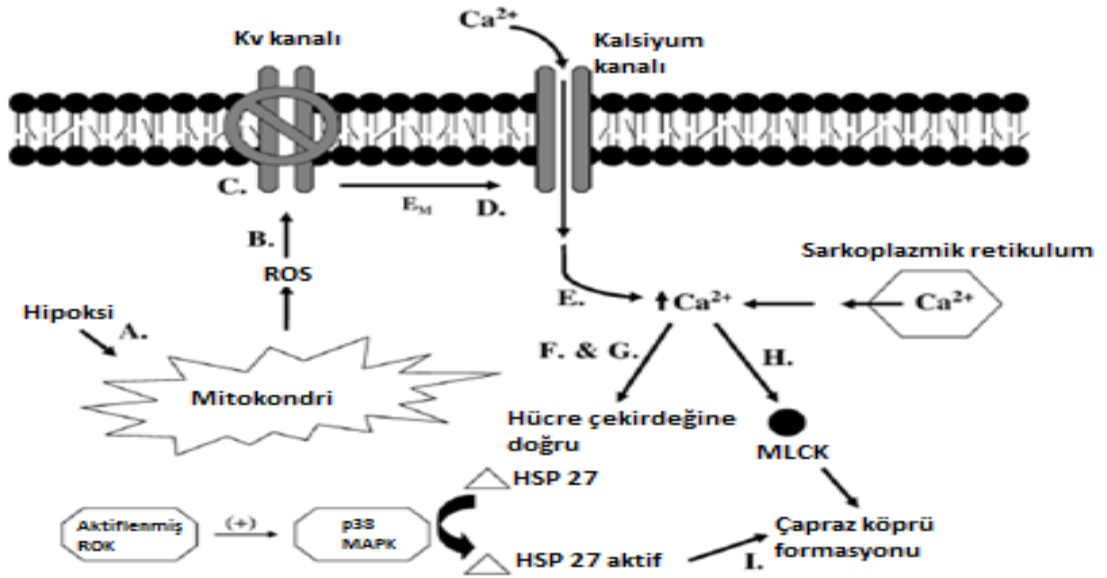
Serotonin (5-hidroksitriptamin/5-HT) güçlü pulmoner vazokonstriktör ve pulmoner vasküler düz kas mitojenidir. 5-HT, serotonin transporter yolağının (SERT) aktivasyonu ile hücresel çoğalmaya neden olur. Yapılan çalışmalarda SERT'in fazla üretimi PAH'lı hastalarda vasküler düz kas hiperplazi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durum vasküler yeniden şekillenmede de kritik rol oynamaktadır.

IGF-1, IGF-2, PDGF, EGF, TXA2, ET-1, 5-HT, reaktif oksijen türevleri gibi faktörler ve mediyatörler düz kas hücrelerini çoğalmasını uyarırken, TGF- β , BMP'ler, prostaglandinler, TNF- α , NO, karbon monoksit, interferonlar ise inhibe etmektedir. IGF-1, IGF-2, TGF- α , anjiyotensin-II ve tenascin, tip 1 kollajen sentezini uyarırlar. Prostaglandinler, interferonlar ve NO ise inhibe eder³⁹⁻⁴⁰.

Vazoaktif intestinal peptid (VIP), pulmoner vazodilatör, düz kasların çoğalmasını engelleyen anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik bir ajandır. Pituiter

adenilat siklaz-aktive edici peptid ile benzerlik göstermektedir. cAMP oluşumunu artırarak etkisini göstermesine karşın kalsiyum iyonlarının mobilizasyonu, NO sentezi, ANP oluşumu ve ATP duyarlı kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları ile etkisini gösterir. Aynı zamanda pulmoner vazodilatör ve bronkodilatör olarak da etkisi vardır.

PAH oluşumunda pulmoner vasküler düz kas hücrelerindeki potasyum kanal (Kv) bozukluğu da rol oynamaktadır. PAH'ta potasyum kanallarının özgül kaybı pulmoner arter düz kas hücresinde depolarizasyona yol açmaktadır. Bu da, hücre içi kalsiyumunu artırarak vazokonstriksiyon ve hücre çoğalması oluşturmaktadır. Hipoksi modellerinde bu durum gösterilmiştir Reaktif oksijen moleküllerinin (ROS) seviyesindeki artış veya azalma özellikle Kv1.5 ve Kv2.1 kanallarını inhibe eder. Depolarizasyona bağlı olarak, kalsiyum kanalları aktive olur ve hücre içi kalsiyum artar. Bu da vazokonstriksiyonla sonuçlanır³⁸ (Şekil 2.5).



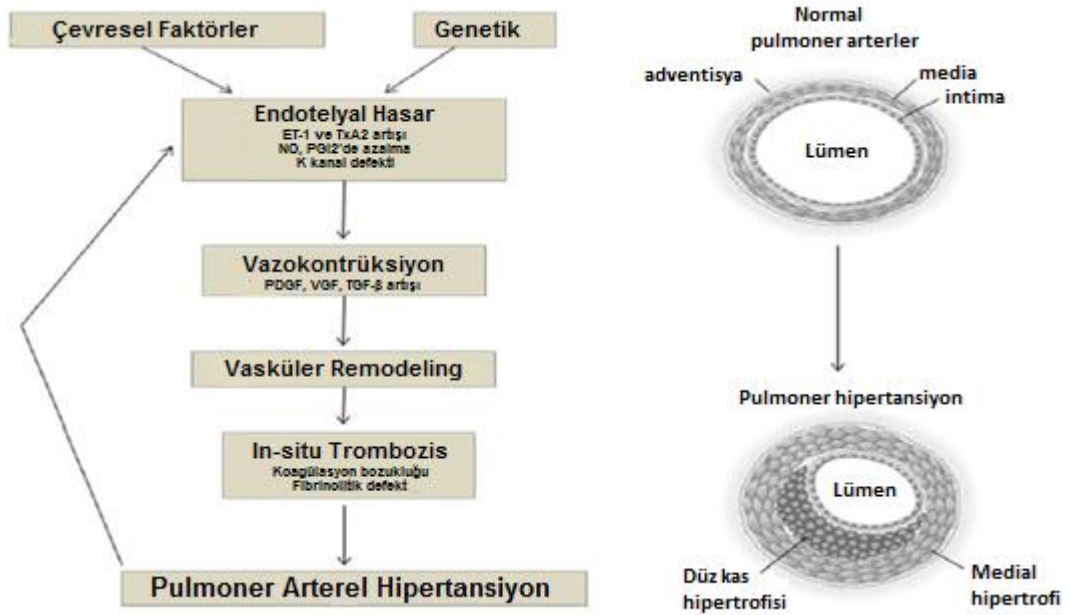
Şekil 2.5: Hipoksidede pulmoner arter düz kaslarında gelişen vazokonstriksiyonun mekanizması³⁸.

2.4.3. PAH'da Remodeling (Yeniden Yapılanma)

PAH'ın patogenezinde en önemli mekanizma ilerleyici endotel hücre işlev bozukluğu ve pulmoner vasküler yeniden yapılanmadır. Yeniden yapılanma gelişirken, damarların özellikle de arterlerin adventisya, media ve intimasında

kalınlaşma meydana gelir ve bu değişikliğin kalıcı olduğu varsayılır. Vasküler yeniden yapılanma sonucunda pulmoner vasküler direnç artar ve esneklik azalır⁴¹. Bu durum, pulmoner arter düz kas hücrelerinde ve/veya endotel hücrelerinde meydana gelen belirgin hücre çoğalması ve buna bağlı gelişen pulmoner kan akımındaki azalmanın sonucudur (Şekil 2.6). Bu mekanizmadan yola çıkan araştırmacıların son dönemdeki temel hedefleri antiproliferatif ve antianjiyogenik tedavi seçenekleridir⁴¹.

Yeniden yapılanma sürecinde pek çok aracı ve yolağın etkin olduğunun bilinmesine rağmen (BMPR-2 mutasyonu, serotonin transporter yolağı, PDGF yolağı, K ve Ca kanal defektleri v.b.) tetiği çeken temel mekanizmanın ne olduğu konusu henüz aydınlatılamamıştır⁴¹. Bilindiği kadarıyla, vasküler yeniden yapılanmanın temel araçları; VEGF, TGF- β , FGF ve PDGF'dür.

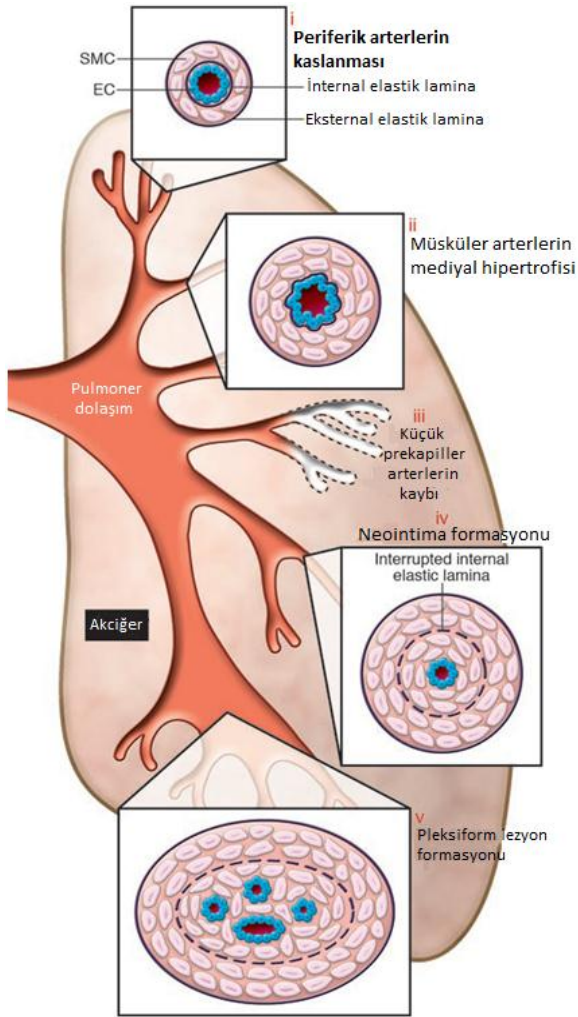


Şekil 2.6: Pulmoner arteriyel hipertansiyonda patogenez⁴².

PAH'da düz kas hücrelerinin media tabakası proliferatif bir hale gelir ve düz kas hücreleri çoğalıp büyüyerek media tabakasında hipertrofiye yol açar. Ayrıca normal koşullar altında farklılaşma göstermeyen düz kas öncü hücreleri yeni düz kas hücrelerine dönüşür ve buna "neomuskularizasyon" denir.

PAH'un ilerleyen dönemlerinde, altta yatan neden ne olursa olsun, patogonomik ve oldukça kompleks vasküler yapılar olan pleksiform lezyonlar

görülür. Pleksiform lezyonlar genelde küçük pulmoner arter dallarının ana arterden ayrılma yerinde görülür. Bu yapılar; miyofibroblastlardan oluşan bir stroma içindeki yapısı bozulmuş endotel hücre çoğalmasından meydana gelmiştir. Pleksiform lezyonların en önemli özelliği, fenotipik olarak apoptoza dirençli hücreler olmalarıdır⁴¹. Oluşan bu yeniden yapılanmanın bazı fizyolojik sonuçları vardır (Şekil 2.7).



-Müsküler arterlerin mediasında düz kas artışı ve distal arterlerin neomüskülarizasyonu; vazokonstriktör ajanlar ve hipoksi gibi uyarılara karşı duvar geriminde aşırı bir artış oluşur.

-Medial kalınlaşma ve intimal proliferasyon; pulmoner arter lümeninin daralmasına neden olur. Bu da pulmoner damar direncinde ve pulmoner arter basıncında artışa yol açar.

-Media ve adventisyada kollajen depolanması; arter uyuncunda azalmaya yol açarak kardiyak output ve sağ ventrikül basınç artışına yol açar.

-Bir kez vasküler yeniden yapılanma geliştiğinde artık vazodilatör tedavilerin tek başına etkili olamayacağı söylenebilir. Bu aşamadan sonra, tedavinin esasını mutlaka antiproliferatif ajanların oluşturması uygun olacaktır⁴¹.

Şekil 2.7: Pulmoner hipertansiyonun patobiolojisi⁴³.

Çeşitli klinik PH gruplarında farklı patolojik özellikler görülür¹⁷.

1. grup, PAH: Özellikle distal pulmoner arterler (500 µm çapından küçük) tutulur. Genellikle pulmoner venlerde tutulum yoktur. Arteriollerde medial hipertrofi, intimada proliferatif ve fibrotik değişiklikler (konsantrik, eksantrik) perivasküler enflamatuvar infiltrasyonlarla karakterize adventisyal kalınlaşma, pleksiform ve trombotik lezyonlar görülür.

2. grup, sol kalp hastalığına bağlı PH: Bu grupta pulmoner venlerde genişleme ve kalınlaşma, pulmoner kapiller dilatasyon, interstisyel ödem, alveoler kanama ve lenf damarlarında genişleme meydana gelir.

3. grup, akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH: Bu gruptaki olgularda distal pulmoner arterlerde medial hipertrofi ve intimal obstrüktif hücre çoğalmaları oluşur.

4. grup, KTEPH: Elastik pulmoner arterlerde normal intimanın yerine geçen media tabakasında trombüsler görülür. Bu trombüsler damarı tamamen tıkayabilir. Ya da farklı derecelerde darlık oluşturabilir. Hatta tıkalı olmayan alanlarda bile pulmoner arteriyopatiyi taklit eden lezyonlar gelişebilir.

5. grup, mekanizması tam olarak bilinmeyen PH: Bu grup nedeni bilinmeyen çok faktörlü patolojik tabloları kapsadığı için özel bir patolojisi bulunmamaktadır.

2.5. Belirti ve Bulgular

PAH belirtileri özgül değildir ve hastalarda soluksuz kalma, halsizlik, bitkinlik, anjina, senkop ve karında gerginlik gibi yakınmalar görülebilir³. Bu belirtileri sık görülen kardiyak ve pulmoner hastalıkların bulgularından ayırt etmek zor olduğundan PH tanısı genellikle gecikmektedir^{3,44}. Bu hastalardaki belirtilerden biri olan dispnenin en önemli sebebi kardiyak outputun artmış metabolik ihtiyaca yanıt verecek yeterlilikte olmamasıdır. Azalmış kardiyak outputa ikincil bozulmuş doku oksijenizasyonu sonucu halsizlik ve güçsüzlük de gelişir. Göğüs ağrısı da görülebilir ve anjina pektoris benzer. Göğüs ağrısının temel nedeni egzersizle artan sağ ventrikül iş yükü ve hipoksemiye bağlı koroner yetersizliktir. Bir diğer belirti olan senkop, azalmış serebral kan akımına ikincil görülmektedir. Senkop başlangıç semptomu da olabilir. Ağır hastalarda dinlenme sırasında da belirtiler görülebilmektedir. Daha ender olarak, sol parasternal lift, ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde şiddetlenme, triküspit

yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm, pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm ve sağ ventriküle ait üçüncü bir kalp sesi gibi bulgulara da rastlanabilmektedir. Daha ileri evrelerdeki hastalarda ise boyun venöz dolgunluğu, karaciğerde büyüme, çevresel ödem, asit gibi sağ kalp yetersizliği belirti ve bulguları gelişebilmektedir^{10,45}. Tüm bu belirtiler göz önüne alınarak Tablo 2.3'de görüldüğü şekilde fonksiyonel sınıflandırma yapılarak hastanın tanı sonrası klinik yönetimi yapılmaktadır.

Tablo 2.3: Pulmoner hipertansiyonun işlevsel sınıflandırması⁴⁶.

Sınıf 1

Pulmoner hipertansiyonu olan ancak buna bağlı fiziksel aktivite kısıtlanması olmayan hastalar. Olağan fiziksel aktiviteler beklenenin üzerinde dispne ya da halsizlik, göğüs ağrısı ya da bayılma hissine neden olmaz.

Sınıf 2

Pulmoner hipertansiyonu olan ve buna bağlı hafif fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Hasta dinlenme sırasında rahattır. Olağan fiziksel aktiviteler beklenenin üzerinde dispne ya da halsizlik, göğüs ağrısı ya da bayılma hissine neden olur.

Sınıf 3

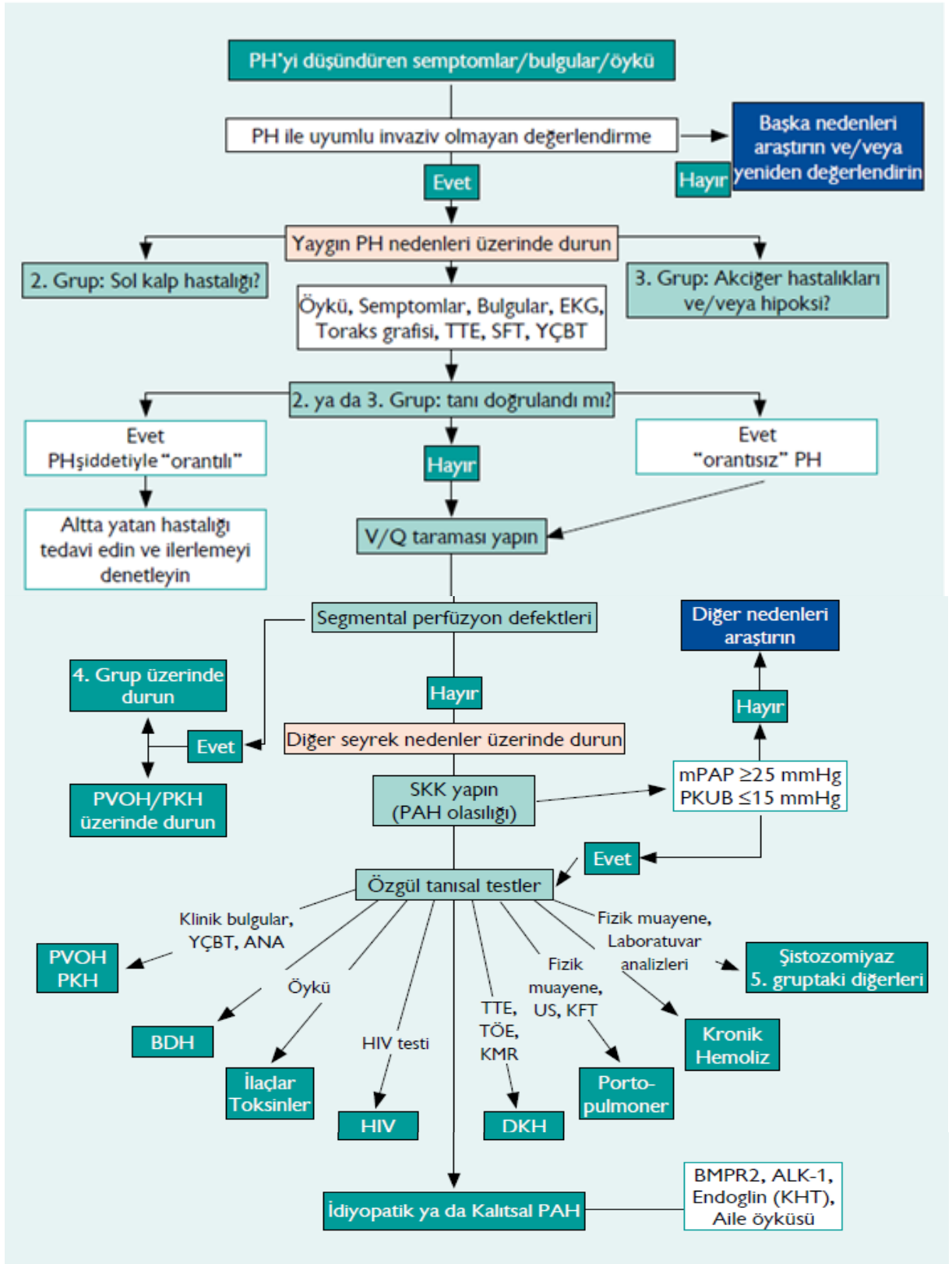
Pulmoner hipertansiyonu olan ve buna bağlı belirgin fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Hasta dinlenme sırasında rahattır. Olağan düzeyin altında fiziksel aktivite beklenenin üzerinde dispne ya da halsizlik, göğüs ağrısı ya da bayılma hissine neden olur.

Sınıf 4

Pulmoner hipertansiyonu olan ve semptomlar gelişmeden hiçbir fiziksel aktivitede bulunamayan hastalar. Bu hastalarda sağ kalp yetersizliği bulguları vardır. Dispne ve/veya halsizlik dinlenme sırasında bile gözlemlenebilir. Her türlü fiziksel aktivitede rahatsızlık artar.

2.6. Tanı

PH'dan kuşku edilen hastanın değerlendirme sürecinde, tanının doğrulanması, klinik PH grubu ile PAH grubu içinde özgül etiyolojinin belirlenmesi, işlevsel ve hemodinamik bozukluğun değerlendirilmesini hedefleyen bir dizi inceleme yapılması gerekir¹⁷ (Şekil 2.8). PAH, özellikle de İPAH dışlama yoluyla konulan bir tanı olduğu için, PH'dan kuşku edilen olgularda bu algoritma yararlı bir başlangıç noktası oluşturabilir. Tanıda pek çok laboratuvar yöntemi kullanılabilmesine karşın altın standart tanı yöntemi kardiyak kateterizasyon ile doğrudan pulmoner arter basıncının ölçülmesidir. EKO, PAB da dahil olmak üzere sağ kalp hemodinamikleriyle bağıntılı birçok değişkenin saptanmasına olanak verir. PH'dan kuşku edilen her hastaya bu inceleme mutlaka yapılmalıdır.



Şekil 2.8: Tanısal algoritma¹⁷.

ALK-1 = aktivin reseptörü benzeri kinaz; ANA = antinükleer antikorlar; KMR = kardiyak manyetik rezonans; BDH = bağ dokusu hastalığı; KHT = kalıtsal hemorajik telenjiyektazi; HIV= insan bağışıklık eksikliği virüsü; TÇBT= yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; KFT= karaciğer fonksiyon testleri; pulmoner kapiller hemanjiyomatoz; SFT = solunum fonksiyon testleri; PVOH = pulmoner venooklüzif hastalık; SKK = sağ kalp kateterizasyonu; TÖE = transözofageal ekokardiyografi; TTE = transtorasik ekokardiyografi; US = ultrason; V/Q taraması = ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi.

2.6.1. Elektrokardiyografi (EKG)

PH'dan şüphelenilen hastaların EKG'sinde sağ ventrikül hipertrofisi, sağ aks sapması, P dalgasının piki görülebilir. Ancak, EKG PH taramasında kullanılacak duyarlılıkta bir test değildir. PH'lu hastaların %79'unda sağ aks deviasyonu ve %87'sinde sağ ventrikül hipertrofisi vardır³. Bu bulguların olmaması PH'u dışlayamayacağı gibi, şiddetli hemodinamik bozukluk olmadığını da göstermez. EKG'nin duyarlılığı %55, özgüllüğü ise %70'dir⁴⁷. Bu hastalarda ventriküler aritmiler, atriyal flutter ve atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler görülebilir ve varlığı kliniğin daha da kötüleşmesine yol açar.

2.6.2. Akciğer Grafisi

PH hastalarının akciğer grafisinde; santral pulmoner arterlerde dilatasyon ve periferik damarlarda incelmeye gözlemlenebilir³. Daha ağır olgularda, bu bulgulara sağ atriyum ve sağ ventrikül genişlemesi eşlik edebilir. Ancak, genel olarak bir hastada PH derecesi, radyografik değişikliklerin boyutundan tahmin edilemez.

2.6.3. Ekokardiyografi

PH ilerleyici ve kronik bir hastalıktır. Zamanla prognozunun daha da kötüleşmesi nedeniyle hastalığın erken dönemlerinde tanı konulması ve tedavinin başlanması önemlidir. Ancak belirti ve bulguların özgül olmaması nedeniyle erken dönemde tanıda güçlükler yaşanmaktadır. Tanıda altın standart olan kalp kateterizasyonu görece güvenli bir işlem olsa da, invaziv test olması nedeniyle özellikle endikasyonu net olmayan hastalarda yapılması pratik değildir. TTE, bu gereksinimi karşılayan, büyük oranda ulaşılabilir, güvenli ve invaziv olmayan bir testtir. PH tanısında oynadığı rol yanında, yüksek riskli toplum taramalarında, prognoz değerlendirilmesinde ve hastalığın durumu ve ilaca yanıtın izleminde de kullanılmaktadır. TTE, PAB'nın yanı sıra, kalp boşluklarının boyutları, duvar hareketleri, ventrikül fonksiyonları, kapak morfolojileri, perikard sıvısı, konjenital kalp hastalıkları, kalp içi şantlar ve pulmoner şantlar hakkında bilgi verir⁹. Bu nedenle PH'dan şüphelenilen her hastaya TTE yapılmalıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği PH Klavuzu tanı algoritmasında da TTE'ye ilk sıralarda yer verilmiştir.

TTE'de eğer pulmoner kapakta darlık yoksa sistolik PAB sağ ventrikül sistolik basıncına eşittir. PAB'nin hesaplanmasında basitleştirilmiş Bernoulli denklemindeki triküspit geri kaçış hızı ile triküspit yetersizliğindeki doruk basınç gradyanı arasındaki ilişki temel alınmaktadır= $4 \times (\text{triküspit geri kaçış hızı})^2$. Bu denklemden PA sistolik basınç hesaplanmasında sağ atriyal basınç göz önüne alınmamıştır¹⁷. Bu nedenle hesaplamalarda, PA sistolik basınç = triküspit yetersizliği basınç gradyanı + hesaplanan sağ atriyal basınç olarak kullanılır. Sağ atriyal basınç çoğu zaman sabit bir değer olarak 5 ya da 10 mmHg alınsa da doğru olan inferior vena kavanın çapı ve bu venin solunum sırasındaki değişkenliğine dayanarak sağ atriyum basıncının tahmin edilmesidir. Ayrıca, sağ ventrikül ve PA arasında olası sistolik gradyanlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Teorik olarak, ortalama PAB değerinin PA sistolik basınç değeri temelinde hesaplanması mümkündür (ortalama PAB = $0.61 \times \text{PA sistolik basınç} + 2 \text{ mmHg}$)⁴⁸. Ancak, triküspit geri kaçış hızı ile triküspit yetersizliği basınç gradyanı arasında güçlü bir bağıntı olmasına karşın, hastalarda Doppler kökenli basınç hesapları yanlış sonuç verebilmektedir. Şiddetli triküspit yetersizliği bulunan hastalarda Bernoulli denkleminin basit formunun kullanılması PA sistolik basıncının yanlış tahmin edilmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle, özellikle hafif asemptomatik PH taramasında PAB değerinin doppler TTE ölçümleri temelinde hesaplanması uygun değildir. Bütün olgularda triküspit geri kaçış hızından bağımsız olarak diğer ekokardiyografik değişkenler de değerlendirilmelidir. Bu değişkenler; sağ ventrikülün sistolik disfonksiyonu/dilatasyonu, sağ ventrikül duvar kalınlığında artış, interventriküler septumun biçim ve işlev bozuklukları, interatriyal septumun sola deviasyonu, perikardiyal efüzyon, ana pulmoner arter ve vena cava inferiorda dilatasyon'dur. Ancak bunlar da hastalığın ileri evresinde görülmektedir.

Pulmoner hipertansiyonda sağkalımın majör belirleyicisi olarak sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi önem taşır. Bu nedenle sağ ventrikül hemodinami ve fonksiyonu ile ilgili parametreler çok dikkatli ölçülmelidir. Ancak, sağ ventrikülün fonksiyonel ve yapısal olarak değerlendirilmesi bazı zorluklar taşımaktadır. Bunlar arasında; sağ ventrikülün sol ventrikülü saran yarım ay şeklinde kompleks geometrik yapıda olması ve ana kuvvet üreten inflow kısmından ayrı bir infundibulumu ve belirgin trabekülasyon içermesi sayılabilir⁴⁹. Son olarak, sağ ventrikülün yük bağımlı olması, perikardiyal etkilere ve sağ

tarafli hacim ve basinc yu'ku'ne maruz kalabilmesi de nedenler arasindadir⁵⁰. Sağ ventrikul, du'suk direnci olan pulmoner damar yatağına kar'si çalıştığı için ince duvarlı ve kompliyansı yu'kse'k bir yapıdır. Sağ ventrikul ard yu'ku'nun akut olarak artması dilatasyona; kronik artması da konsantrik hipertrofiye neden olur. Sağ ventrikul b'u'y'u'kl'u'g'u'n'u' değerlendirmenin en kolay yolu sağ ve sol ventrikul boyutlarının kar'sılaştırılmasıdır. Ancak sol ventrikulu dilate olan hastalarda yanlış sonuç verebilir. Kronik PH'da basinc yu'klenmesine bağlı sağ ventrikul duvar kalınlığında artış olur. Sağ ventrikul duvar kalınlığı için subkostal pencereden trikuspit kapak korda d'u'zeyinden, EKG'de R dalgasının tepe noktasında iken yapılan o'lu'mlerin daha tutarlı olduğu ve sağ ventrikul pik sistolik basıncı ile daha iyi uyum sağladığı g'o'sterilmiştir. Sağ ventrikul morfoloji ve fonksiyonlarını değerlendirirken; sağ ventrikul çap ve duvar kalınlığı, sağ ventrikul ve sağ atriyum alanları, sol ventrikul ekzantriste indeksi, miyokard performans indeksi (Tei indeksi), sağ ventrikul ejeksiyon zamanı ve trikuspit anu'ler plan sistolik hareket mesafesi (TAPSE) değerlendirilmelidir. O'zellikle sağ atriyum boyutları, perikardiyal efu'zyon, Tei indeks ve TAPSE yaşam su'resini belirlemede sağ ventrikul sistolik basıncına g'o're daha o'nemli prognostik parametrelerdir⁵¹.

Sağ ventrikul fraksiyonel alan değişimi (SVFAD) apikal d'o'rt boşluktan o'lu'len bir parametre olup sağ ventrikul alan değişimi ve dolaylı yoldan sistolik fonksiyonlar hakkında bilgi verir. Sağ ventrikul du'nyastol ve sistol sonu alanlarının farkının du'nyastol sonu alanına b'o'l'u'nmesi ile hesaplanır. SVFAD'nin sağ ventrikul sistolik fonksiyonlarının belirlenmesinde g'u'venilir olduğu bildirilmiştir^{52,53}. Ekokardiyografide o'lu'len SVFAD'nin, manyetik rezonans g'o'r'u'ntu'leme ve radyonuklid ventrikulografi ile o'lu'len sağ ventrikul ejeksiyon fraksiyonu ile uyumlu olduğu bulunmuřtur⁵⁴. PH hastalarında normale g'o're belirgin olarak du'suk olduğu g'o'sterilmiřtir⁵⁴. Ancak, o'lu'mu'nde iki ayrı sağ ventrikul alanı kullanılması, sağ ventrikul endokardının izlenme zorluğu gibi nedenlerle, biplan Simpson metodu ile o'lu'len sağ ventrikul ejeksiyon fraksiyonu kadar olmasa da, hatalara açık, sabır ve dikkat isteyen bir yontemdir.

Sağ ventrikul du'nyastolik fonksiyonlarını değerlendirirken trikuspit kapak Doppler incelemesi ve trikuspit anu'l'u'su'n doku Doppler incelemesi kullanılmaktadır. Ekspiryum sonunda yapılan trikuspit kapak Doppler inflow incelemesinde E/A <1 ve erken du'nyastolik deselerasyon zamanının uzaması

(>160 ms) sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonunu göstermektedir.

Pulse Wave (PW) doku Doppler görüntüleme, velositelerin ve intervallerin real-time olarak hesaplanmasına olanak sağlayan bir yöntemdir. PW doku Doppler ile kardiyak siklus boyunca sistolik Sm, erken diyastolik Em ve geç diyastolik Am dalgaları görüntülenir. Bu dalgaların pik hızları ve oluşum zamanlamaları normal kalpte segmentler ve seviyeler arasında farklılık gösterir. Kalp döngüsü boyunca apeks göreceli olarak sabit olup kalbin tabanı aksiyal planda uzun eksen boyunca hafif rotasyonla birlikte apikale doğru hareket ettiğinden sistolik ve diyastolik miyokard hızları bazal ve yan segmentlerde en yüksektir. Doku Doppler yöntemi ile ölçülen triküspit anüler hareket uzun aks boyunca miyokardiyal kısalmanın derecesini gösterir. Bu yöntem ile bölgesel diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi edinilir. Triküspit anülünden yapılan incelemede sistolik ve erken diyastolik velositeler azalmıştır. Em/Am <1 olması sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu tanısının koyulmasına yardımcıdır.

Miyokardiyal performans indeksi (MPI, Tei indeksi); triküspit ve pulmoner akımların Doppler kayıtlarının zaman integralinin elde edilmesi ile ölçülmektedir. Diyastol bitiminden aortik/pulmoner kapak açılımına kadar olan sürede ventrikül hacmi değişmeksizin ventrikül kavite basıncını artırıp aortik/pulmoner kapağın açılmasını sağlayan miyokardiyal kasılmanın olduğu zaman aralığı izovolümetrik kontraksiyon süresi (İVCT)'dir. Pulmoner kapağın açılması ve kapanması arasında geçen ve kanın pulmoner artere pompalandığı zaman sağ ventrikül ejeksiyon zamanı (ET)'dir. Pulmoner kapağın kapanmasından triküspit kapak açılımına kadar geçen ve sağ ventrikül hacminin değişmeden kaldığı zaman aralığı ise izovolümetrik relaksasyon süresi (İVRT) olarak bilinir⁴⁹. Global sağ ventrikül performansını yansıtan MPI, İVRT ve İVCT toplamının pulmoner ejeksiyon zamanına bölünmesi ile hesaplanır. Ayrıca triküspit annulus doku doppler trasesinden yararlanılarak da sağ ventrikül MPI değeri hesaplanabilir. Tei ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu parametre sistolik ve diyastolik zaman intervallerini birleştiren bir Doppler indeksidir. Miyokardiyal fonksiyon kötüleştikçe ejeksiyon zamanı kısalıp, pre-ejeksiyon (İVCT ve İVRT) periyodları uzar. Sonuç olarak bu indeks ile sağ ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları birlikte değerlendirilir. PH hastalarında sağ ventrikülde MPI artışı saptanır. Tei indeksinin, kötü prognozu ve olumsuz olayları öngörmeye yararlılığı bildirilmiştir⁵⁵.

Apikal dört boşluktan ölçülen basit bir M-mod ölçümü olan TAPSE standart sağ ventrikül ölçümlerinden birisidir ve PH'da prognostik önemi vardır⁵⁶. Triküspit anülüs hareketinden ölçülen TAPSE'nin normal değeri 15-20 mm dir. PH hastalarında kateter sonuçları ile karşılaştırıldığında TAPSE'nin sağ ventrikülün sistolik fonksiyonu ile uyumlu olduğu ve prognostik önemi bildirilmiştir⁵⁶. Bu değerinin altında olması sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu gösterir.

Kronik PH'da pulmoner arter sıklıkla genişler. Pulmoner arter akımının pulse wave Doppler EKO ile yapılan incelemesinde basınç trasesinin şekli pulmoner basınç hakkında bilgi edilir. Normalde pulmoner akımın simetrik bir şekli vardır ve pik akım hızı sistol ortasına denk gelir. Diyastolde pulmoner arter ile sağ ventrikül basınç farkının büyük olması nedeni ile atriyal kontraksiyonla pulmoner kapak açılmaz. Bu durum presistolik a dalgasının kaybolmasına neden olur. Sağ ventrikül preejeksiyon süresinin, ejeksiyon süresine oranı uzar. PH olan hastalarda pulmoner ejeksiyon akım hızının pik akım hızına ulaşma süresinin (akselerasyon zamanı) kısaldığı ve üçgen şeklinde kontür oluşturduğu gösterilmiştir⁵⁷.

Sol ventrikül "ekzantrisitite indeksi" sağ ventrikül basıncında artış nedeni ile septumun yer değiştirmesinin bir göstergesidir. Ağır PH'da sol ventrikül küçük ya da normal olabilir. Sağ ventrikülde volüm yükü olduğunda septum diyastolde düzleşir. Basınç yükü olduğunda ise septum hem diyastol hemde sistolde düzleşir. Sağ ventrikül basıncında artış ile septumun sol ventriküle doğru yer değiştirmesi koreledir. Yapılan bir çalışmada sol ventrikül ekzantrisitite indeksinin >1.7 ve TAPSE'nin <15 mm olmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁵⁸. Ayrıca ağır pulmoner hipertansiyonu olan birçok hastada septal hipertrofi ve sağ ventrikül basınç yükünün indirekt etkisine veya azalan sol atriyal basınca bağlı olarak sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (mitral kapak E/A oranında azalma) gözlenebilir. Ayrıca, ağır PH'sı olan hastaların yaklaşık yarısından fazlasında bulunan perikardiyal sıvının hemodinamik özelliği bulunmasa da prognostik değeri vardır. Venöz ve lenfatik drenajın bozulmasına bağlı perikard sıvısının miktarı sağ atriyum basıncı ile ilgilidir.

Sonuç olarak, EKO PH tanısında ve altta yatan kardiyak patolojilerin dışlanmasında kullanılan çok önemli bir görüntüleme yöntemidir. Bütün bu değerlendirmeler ışığında, PH şüphesi bulunan her hastaya Doppler EKO

mutlaka uygulanmalıdır⁵⁹.

2.6.4. Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) tanısı için bilgisayarlı tomografiden daha duyarlı bir testtir⁶⁰. İPAH hastalarında ise küçük periferik ve non-segmental defektler görülebilir.

2.6.5. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, sağ ventrikül kitle, morfoloji, kontraktilite, işlev ve debi gibi özelliklerin değerlendirilmesine olanak sağlar. Bu görüntüleme ile PH'lı hastalarda atım hacmi ve sol ventrikül diyastol sonu hacminde azalma, sağ ventrikül diyastol sonu hacminde artış ve ilerleyen sağ ventrikül yetersizliği ortaya konabilir⁶¹.

2.6.6. Kalp kateterizasyonu

PH tanısını doğrulamak ve hemodinamik bozukluğun derecesini belirlemek için sağ kalp kateterizasyonu mümkünse yapılmalıdır. Kalp kateterizasyonu ile pulmoner arter sistolik, diyastolik ve ortalama basınçları, sağ atriyum, sağ ventrikül basıncı, PKUB ölçülmelidir. Kalp debisi hesaplanmalıdır.

2.7. Tedavi

Son yıllarda PH tedavisinde iyi yönde gelişmeler olsa da, PH halen tam iyileşme sağlanamayan kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. PAH patogenezi ve tedavisinde elde edilen ilerlemeler kötü prognozlu bu hastalık için yeni umutlar doğurmuştur. İlaç tedavisindeki gelişmeler sonucunda hastaların semptomatik durumunda düzelme sağlanıp klinik tablonun kötüleşme süreci yavaşlamaktadır. Tedavide amaç; PH şiddetini azaltmak, hayat kalitesini iyileştirmek, sağ ventrikül fonksiyonlarını düzeltip oluşabilecek tromboembolik sorunları önlemek ve prognozu iyileştirmektir¹⁷. Endotel reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, prostasiklin analogları gibi özgül ilaçların kullanılmadığı dönemlerde, PH'da sağ kalım süresi ortalama 3 yıl olarak bildirilmekteydi^{62,63}. Tedavi seçeneklerinde ilerleme kaydedilmekle birlikte bu tedaviler belirti ve bulguları hafifletip sağ kalımı uzatmaya yöneliktir. PH'nun etiolojisi ve şiddetine göre kullanılacak tedavi seçeneği belirlenir. PH tedavisi;

genel önlemler, destek tedavisi, özgül tedaviler ve kombinasyon tedavisi olarak dört başlık altında incelenebilir.

2.7.1. Genel Önlemler

PH'lu hastalarda hayat tarzı değişikliği önemlidir. Kardiyak outputu azaltıp PAB'ı arttıran; yüksek rakımda yaşama, sıcak banyo, sigara içme, hipoksik süreçler, uzun süreli uçak seyahati ve zorlu fiziksel aktivitelerden kaçınılmalıdır. Bununla birlikte hastalar mümkün olduğunca aktif yaşamaya da yönlendirilmelidir. Kısa süreli ve dönüşümlü dinlenme dönemleri ile birlikte hafif egzersiz önerilebilir. Gebelik de kardiyovasküler sistem üzerine ek yük getirdiği için risk oluşturmaktadır. PAH'lu hastalarda gebelik %30-50 mortaliteyle bağıntılı olması nedeniyle hastalar korunma yöntemleri konusunda bilgilendirilmelidir¹⁷. Pnömoniye yatkınlık nedeniyle hastalara influenza ve pnömokok aşısı yapılmalıdır. Psikososyal destek bu hasta grubunda çok önemlidir. Birçok hastada gelişen anksiyete ve depresyon yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Uzun vadede prognozu kötü olan bu hasta grubuna psikososyal destek verilmelidir¹⁷. Bunlara ek olarak hayatı tehdit eden durumlar dışında her türlü cerrahi işlemde kaçınılmalı, mümkünse genel anestezi yerine epidural anestezi kullanılmalıdır.

2.7.2. Destek Tedavisi

Antikoagülan Tedavi

PAH hastalarında hareketsizlik, kalp yetersizliği, sağ kalp boşluklarının geniş olması gibi nedenlerden dolayı tromboembolik olay riski yüksektir. Kontrendikasyonu yoksa tüm PH'lı hastalara antikoagülan tedavi önerilir. Bu tedavi tekrarlayan tromboembolileri engeller, distal pulmoner arteriyel dolaşımda gözlenen tromboza yatkınlığı azaltır. Ayrıca kronik antikoagülasyon kullanımının, PH'lı hastalarda yaşam süresini uzattığına dair çalışmalar vardır⁶³. En çok tercih edilen ajan varfarindir.

Oksijen Tedavisi

Hipoksi güçlü bir vazokonstriktördür⁶⁴. Oksijen uygulamasıyla ortalama PAB, periferik vasküler direncin azaldığı ve egzersiz kapasitesinin arttığı gözlenmiştir^{17,64}. Bu nedenle hipoksemisi olan, semptomatik yarar gözlenen PAH hastalarına ayaktan oksijen tedavisi önerilebilir.

Diüretikler

Sağ kalp yetersizliği sonucu gelişen karaciğer konjesyonu, asit, periferik ödem ve santral venöz basınç artışına bağlı belirti ve bulguları kontrol altına almak için diüretikler kullanılır. Bu konuda en çok tercih edilen ilaç furosemiddir. Hayvan çalışmalarında potasyum tutucu diüretiklerin de PH'u artıran hipoksi oluşumunu azalttığı gösterilmiştir⁶⁵.

Digoksin

Sağ ventrikül yetersizliği olan PAH hastalarında digoksin kullanımının akut olarak kalp debisini iyeleştirdiği gösterilse de, kronik kullanımında tedavinin etkinliği bilinmemektedir⁶⁶. Diüretik tedavisine yanıt alınamayan venöz konjesyonda, sağ ve sol kalp yetersizliğinde kullanılabilir. Bununla birlikte atriyal flutter veya diğer atriyal disritimlerde ventrikül hızını yavaşlatmak için de digoksin uygulanabilir.

2.7.3. Özgül Tedaviler

Kalsiyum Kanal Blokörleri

Düz kas hücrelerine kalsiyum girişini inhibe ederek vazodilatasyona yol açan kalsiyum kanal blokörleri (KKB), uzun süredir PAH tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak sadece sağ kalp kateterizasyonu sırasında akut vazodilatatör tedavisine cevap veren İPAH hastalarının küçük bir bölümünde yararlı olduğu bildirilmiştir^{44,67}. Ayrıca, vazoreaktivite testi yapılamayan ya da negatif sonuç alınan hastalarda da KKB kullanılmamalıdır. Çünkü bu tedavinin hipotansiyon, senkop, sağ ventrikül fonksiyonlarında kötüleşme gibi çok ciddi yan etkileri olabilir. Yapılan çalışmalar sonucunda en çok tercih edilen KKB'ler nifedipin, diltiazem ve amlodipindir^{44,67}. KKB seçiminde başlangıç kalp hızı önemlidir. Görece taşikardisi bulunan hastalara diltiazem tercih edilirken, bradikardisi olanlara nifedipin ve amlodipine kullanılır. Bu hastalar ilacın yan etkileri ve etkinliği açısından yakından izlenmeli ve kalp kateterizasyonu tekrarlanmalıdır. Pediyatrik hasta grubunda da çok sık olmamakla birlikte yanıt veren hastalara KKB kullanılmaktadır. Ancak uzun süreli tedavide sonuçlar başarısız olabileceğinden yakın izlem gerekmektedir¹⁷.

Prostasiklinler

Prostasiklin (PGI₂) ağırlıklı olarak damar endoteli tarafından üretilen bir araşidonik asit metabolitidir. cAMP üzerinden etki ederek büyük damar yataklarında güçlü vazodilatasyona neden olur. Ayrıca bu ajanın antiproliferatif, antiinflamatuvar ve antiagregan özellikleri de vardır⁶⁸. Subkutan uygulanan treprostininil, intravenöz (IV) epoprostenol, inhale iloprost ve oral beroprost PAH tedavisinde kullanılan ana prostasiklinlerdir. DSÖ-FS IV olan hastalarda prostanoidler ilk sırada önerilen tedavilerdendir¹⁷.

Epoprostenol sentetik prostasiklin olup, PAH'ta sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilen ilk ilaçtır⁶⁹. İPAH ve bağ doku hastalığı ile ilişkili PAH olguları üzerinde yapılan bir çalışmada epoprostenolün hemodinamik özellikleri, belirti ve bulguları, egzersiz kapasitesini ve sonuç olarak yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir⁶⁹. Mc Laughlin ve arkadaşları 162 İPAH hastasına devamlı epoprostenol tedavisi uygulamışlar ve üçüncü yılda bile sağkalım oranlarında iyileşme gözlemişlerdir⁷⁰. Skleroderma ile ilişkili PAH hastalarında epoprostenol kullanımı sonucunda egzersiz kapasitesi ve hemodinamik parametrelerde anlamlı iyileşmeler izlenmiştir⁷¹. Yarılanma ömrü kısa olduğu için infüzyon şeklinde verilir. İnfüzyonun aniden kesilmesi rebound PH'ya ve hastalık belirtilerinin ağırlaşmasına neden olabileceğinden yavaş kesilmelidir. En sık gözlenen yan etkiler çene ağrısı, yüzde kızarma, baş ağrısı, diyare, karın ağrısı, ışığa duyarlılık ve eklem ağrısıdır¹⁷. Bu yan etkilerin çoğu doza bağımlı olduğundan doz azaltılmasına yanıt verir. Ayrıca, bu tedaviyi alan hastalar kateter ile ilişkili enfeksiyon ve trombozis gibi komplikasyonlar açısından risk altındadır. Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji (ACCP) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) DSÖ fonksiyonel sınıf (DSÖ-FS) IV olan PAH hastalarında İV epoprostenolü ilk seçenek tedavi olarak önermektedir¹⁷. Yeni ilaçlar geliştirilmesine rağmen epoprostenol ilerlemiş PAH'da en etkili tedavi olarak görülmektedir¹⁷. Treprostininil, dengeli bir PGI₂ analogudur ve subkutan veya İV yolla uygulanabilir. Simonneau ve arkadaşlarının İPAH, bağ doku hastalıkları ve konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada subkutan treprostininil tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Bu hastaların 6 metre yürüme mesafesinde plaseboya göre artış olduğu gözlenmiştir⁷². Etkileri epoprostenole benzeyen treprostininilin infüzyon bölgesinde yaptığı ağrı, kullanımını sınırlayan en önemli yan etkisidir. ACCP ve ESC treprostininili DSÖ

sınıf II, III ve IV hastalarına önermektedir.

İloprost da dengeli bir PGI2 analogu olup, yarı ömrü 20-25 dakikadır. İloprostun İV kullanımı mümkün olmakla birlikte bu ilaç daha çok inhalasyon yoluyla kullanılır ve bu yolla verildiğinde 1-2 saat süren pulmoner vazodilatasyona neden olur. İnhalasyon iloprostanın PAB ve PVR'de düşme, sistemik arter basıncında düşme olmaksızın kardiyak debide artış yaptığı gözlenmiştir^{73,74}. PAH ve KTEPH hastalarına tekrarlayan inhaled iloprostanın placebo hastalarına göre semptomlarda ve PVD'de düzelme ile egzersiz kapasitesinde artış olduğu gösterilmiştir⁷⁵. Flushing, baş ağrısı, öksürük ve senkop en önemli yan etkileridir. Kısa etki süresi nedeniyle inhaled iloprostanın günde 6-9 defa nebulizatör yardımıyla verilebilir. ESC ve ACCH inhaled iloprostanın DSÖ-FS sınıf III ve IV olan hastalara önermektedir. İnhalasyon iloprostanın selektif bir pulmoner vazodilatatör olmasının yanısıra daha az sistemik yan etkiye sahip olması nedeniyle kullanım ve etkinlik açısından İV iloprostanın üstündür.

Beraprost, oral yolla uygulanabilen ilk PGI2 analogudur. Alındıktan sonra hızla absorbe olur, 30 dakikada pik değerine ulaşır ve plazma yarı ömrü 45 dakikadır. Yan etkileri diğer prostanoidlere benzer. Yapılan bir çalışmada beraprost kullanan PAH hastalarında egzersiz kapasitesinde iyileşme olduğu ancak bu düzelmenin 3-6 ay kadar sürdüğü gözlenmiştir⁷⁶. Şu anda Japonya ve Güney Kore'de kullanımı onaylıdır.

Endotelin Reseptör Antagonistleri

Endotel hücreleri tarafından salınan ET-1 güçlü bir vazokonstriktör ve mitojendir. Düzeyleri PAH'lı hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak bu artışın PH'nun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu konusu henüz netlik kazanmamıştır. ET-A ve ET-B olmak üzere iki ayrı reseptörü vardır. ET-A reseptörleri düz kas hücreleri ve kalp hücrelerinde bulunur. Bu, hücrelerin vazokonstriksiyonundan ve hücre çoğalmasından sorumludur. ET-B ise düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyon ve hücre çoğalmasını uyarırken, endotel hücrelerinde NO ve prostasiklin salınımını arttırıp, ET yıkımına neden olur. Ancak PH varlığında değişik şekilde regüle olan ET-B reseptörleri, endotel düz kas hücrelerine göç ederek aktif olarak vazokonstriksiyon sürecine katılır. Sonuçta PAH tedavisinde endotelin reseptör antagonistlerinin (ERA) yararlı

olabileceği düşünölmüştür. Ancak ET-A ve ET-B reseptörlerinin her ikisinin birden bloke edilmesinin, selektif ET-A reseptör blokajına göre daha iyi olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Yapılan çalışmalarda PAH tedavisinde kullanılan nonselektif bosentan ile selektif etkili sitaxsentan ve ambrisentan arasında klinik olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir⁷⁷. Hatta monocrotalin ile indüklenerek PH oluşturulan farelerde dual antagonizmanın sadece ET-A inhibisyonuna kıyasla daha etkili olabileceği gösterilmiştir⁷⁸.

Bosentan; Oral yolla kullanılan hem ET-A hem de ET-B reseptör aktivitesini bloke eden bir çiftte endotelin- reseptör antagonistidir. Endotelin 1'in ET-A ve ET-B reseptörlerine bağlanmalarına karşın yarışır. Ancak ET-A reseptörlerine karşı biraz daha fazla affiniteye sahiptir. PAH'lu hastalarda yapılan çalışmalarda bosentan tedavisinin egzersiz kapasitesini ve kalp debisini artırdığı, pulmoner hemodinamiyi iyileştirdiği ve klinik kötüleşmeyi geciktirdiği bulunmuştur¹⁷.

Channick ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmaya DSÖ FS-III ve IV grubunda izlenen 32 hasta alınmıştır. Dört hafta boyunca günde iki kez 62.5 mg, sonrasında 125 (miligram) mg bosentan tedavisi verilmiştir. 12 hafta sonunda 6 dakika yürüme mesafesi pleseboya göre anlamlı olarak farklı, ek olarak PAB ve PVR'de de azalma olduğu saptanmıştır¹². DSÖ FS-III ve IV olarak izlenen 213 hasta BREATHE-1 çalışmasına alınarak hastalara dört ay boyunca günde iki doz 125 mg ve 250 mg (her ikisine de ilk dört hafta boyunca iki doz 62.5 mg verilmiş) bosentan verilmiştir. Bu çalışma da egzersiz kapasitesinde artış ile sonuçlanmıştır. Ayrıca bosentan dozunun artırılmasının ek bir yarar sağlamadığı görölmüştür¹⁰. Plesebo kontrollü başka bir çalışma olan EARLY çalışmasında DSÖ FS-II olan 185 İPAH hastasına dört hafta boyunca günde iki kez 62.5 mg ve sonrasında altı ay boyunca günde iki kez 125 mg bosentan verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar daha önce PAH tedavisi görmemiş veya sildenafilin sabit dozunu almışlardır. Bu çalışmada bosentan ile PVR'de %23 azalma, egzersiz kapasitesinde iyileşme ve klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede anlamlı derecede uzama saptanmıştır⁸. Sonuçta EARLY çalışması erken başlanan tedavinin PAH'ın ilerlemesini yavaşlatabileceğini ortaya koymuştur. BREATHE-4 çalışmasında HIV enfeksiyonu ile ilişkili 16 PAH hastası; BREATHE-5 çalışmasında ise konjenital kalp hastalığına bağlı eisenmenger fizyolojisi bulunan 44 hasta alınmıştır. Her

iki çalışmada da DSÖ FS III olan hastalara dört hafta boyunca günde iki kez 62.5 mg ve sonrasında 12 hafta boyunca günde iki kez 125 mg bosentan verilmiştir. Bu çalışmalarda da PVR'de azalma ve egzersiz kapasitelerinde artış saptanmıştır^{79,80}.

Bosentan günde iki kez 62.5 mg dozunda başlatılıp, bir ay sonrasında günde iki kez 125 mg idame dozuna çıkarılmalıdır. Çocuklarda iki yaşından itibaren kullanılması uygundur. Vücut ağırlıklarına göre doz ayarlaması yapılan pediyatrik hastalar üzerinde tekli ve çoklu oral dozların farmakokinetik özellikleri incelenmiştir. Yaş aralığı 4-17 arasında değişen 18 hasta çalışmaya alınmıştır. Başlangıçta DSÖ FS II ve III olan hastalar kilolarına göre üç gruba ayrılarak günde iki defa; 31.25, 62.5 ve 125 mg doz şeklinde bosentan tedavisi tek başına veya epoprostenol ile uygulanmıştır. Bosentana maruz kalma zaman içerisinde bosentanın bilinen oto indüksiyon özelliklerine uyumlu olarak azalmıştır. Tedavinin 12. haftasından sonra bosentan ve kombine tedavide anlamlı hemodinamik düzelme gözlenmiştir⁸¹. İkinci bir farmakokinetik çalışma olan FUTURE-1 çalışmasına 2-11 yaş aralığında 36 pediyatrik PAH hastası alınmıştır. Günde iki kez 2 ve 4 mg/kg dozlarda bosentan tedavisi verilmiştir. Sonuçta bosentan kararlı plazma konsantrasyonlarının her iki dozda da benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışmada hastaların hiç birinde karaciğer enzim yüksekliliği ve anemi gözlenmemiştir⁸². FUTURE-1 ve BREATHE-3 çalışma sonuçlarına göre pediyatrik hastalarda bosentan yetişkinlere göre daha düşük dozlarda plato seviyesine ulaşmaktadır. Günde iki defa 2 mg/kg'dan daha yüksek doz kullanımı bosentan seviyelerini arttırmamaktadır.

ERA'nin en önemli yan etkisi doza bağlı olduğu bilinen transaminaz yüksekliğidir. Tipik olarak bu yükselme tedavinin ilk 26 haftasında görülse de ilerleyen dönemlerde de ortaya çıkabilir. Yine tedavi dozuna bağlı olarak hemoglobin konsantrasyonunda azalma yapabilir. Bundan dolayı karaciğer enzimleri ve hemoglobin düzeyleri belirli aralıklarla kontrol edilmelidir. Diğer bir etkisi de teratojenite olup üreme çağındaki hastalar korunma yöntemleri hakkında bilgilendirilmelidir.

Sitaksentan: Oral olarak kullanılan seçici bir ET-A reseptör blokörü olan staksentanın etkinliği İPAH, doğumsal kalp hastalığı ve bağ doku hastalığı ile ilişkili PAH'ta gösterilmiştir⁸³. Çalışma sonuçlarında egzersiz kapasitesi ve hemodinamik durumlarda düzelme yaptığı saptanmıştır. Ancak, ERA sınıfının

bilinen karaciğer toksisitesinden farklı olarak, sitaksentan'a özgül, yeni ortaya çıkmış potansiyel olarak hayatı tehdit eden idiosinkratik karaciğer hasarı yaptığı bildirilmiştir. Bu durumun ilacın farmakolojik toksisitesinden bağımsız olarak, ilgili etken maddeye karşı oluşan non-immünolojik aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir⁸⁴. Bu nedenle ilaç piyasadan çekilmiştir.

Ambrisentan: ET-A reseptör blokör seçiciliği sitaksentan'a göre bir miktar daha düşük olan ambrisentan propionik asit sınıfından sülfonamid olmayan bir ERA'dır. PAH'lu hastalarda kullanıldığında egzersiz kapasitesinde, semptom ve hemodinamide düzelmeler olduğu izlenmiştir⁸⁵. DSÖ-FS II ve III hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere onaylanan ambrisentanın dozu günde 5-10 mg dır. Yan etkileri diğer ERA'lara benzer. Ancak bosentan ve sitaksentan ile karaciğer fonksiyonları bozulan hastaların 5 mg ambrisentan dozunu iyi tolere ettiği bulunmuştur¹⁷.

Fosfodiesteraz İnhibitörleri

Fosfodiesteraz inhibitörleri PAH hastalığının tedavisinde oral yoldan kullanılan bir diğer ilaç grubudur. Fosfodiesteraz tip-5 pulmoner ve penil damarlarda bulunur. cGMP yıkımından sorumlu enzim olan fosfodiesteraz tip-5 inhibisyonu ile hücre içi cGMP artar ve kalsiyum konsantrasyonu azalır. Sonuçta vasküler düz kas hücrelerinde gevşeme oluşur. Ayrıca fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin antiproliferatif etkinlikleri de vardır⁸⁶. Asıl olarak erektil disfonksiyon tedavisi için onaylanan sildenafil, tadalafil ve vardenafil gibi fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin pulmoner vazodilatasyon yaptığı da görülmüştür⁸⁷.

Sildenafil: Selektif fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü olan sildenafil ilk olarak erektil disfonksiyonda kullanılsa da, daha sonra vazodilatatör etkisi nedeniyle PAH tedavisinde kullanımı düşünülmüştür. Bir çalışmada (SUPER); İPAH, bağ doku ve kas hastalığı ile ilişkili 278 PAH hastasına, 12 hafta süre ile 20, 40 ve 80 mg olmak üzere günde üç kez sildenafil tedavisi uygulanmıştır. Ve bu hastaların egzersiz kapasitelerinde, fonksiyonel sınıf ve hemodinamik parametrelerinde iyileşme gözlenmiştir¹³. Sonrasında bu gruba 12 ay daha günde üç kez 80 mg dozunda sildenafil tedavisi devam edilmiştir. Bu hastaların %94'ü hayatta kalmış ve egzersiz kapasiteleri korunmuştur¹³. Chau ve arkadaşlarının yaptığı küçük bir prospektif çalışmaya eisenmenger sendromu ile

ilişkili ciddi PAH gelişen hastalar alınmıştır⁸⁸. Altı ay sildenafil verilen bu hastaların fonksiyonel sınıfında gelişme, oksijen saturasyonu ve pulmoner hemodinamiklerde düzelmeye olduğu izlenmiştir. Ayrıca çok az yan etkisi olduğu gözlenmiştir. Singh ve arkadaşlarının yaptığı ve çocuk hastaların da dahil olduğu bir çalışmada hastalara altı hafta süresince 100 mg sildenafil verilmiştir⁸⁹. Hayvan çalışmalarında da sildenafilin sistemik arteriyel basıncı etkilemeden sağ kalp hipertrofisini ve PH gelişimini önlediği gösterilmiştir^{90,91}. Günde üç kez 20 mg doz onaylanmış olsa da, etkinin 1 yıla kadar sürmesi sadece günde üç doz 80 mg ile mümkündür. Sildenafil iyi tolere edilebilir bir ilaç gibi görünmektedir. En sık bildirilen yan etkisi vazodilatasyona bağlı baş ağrısı, kızarma ve burun kanamasıdır. En önemli yan etkisi ise hipotansiyon yapmasıdır.

Tadalafil: Erektile disfonksiyon tedavisinde kullanılan diğer bir seçici PDE-5 inhibitörüdür. 406 hastanın alındığı PHIRST çalışmasında dört farklı dozda tadalafil tedavisi uygulanmıştır. Günlük 40 mg kullanıldığında efor kapasitesi, hemodinamik parametreler ve semptomatik iyileşmeler için olumlu sonuçlar elde edilmiştir⁹². Yan etkileri sildenafille benzerdir.

2.7.4. Kombinasyon Tedavisi

PH patofizyolojisine birden çok faktör katkıda bulunmaktadır. Bu süreçleri yavaşlatıp durdurabilecek hatta geriye döndürebilecek ajanların kombine kullanımı sonucunda, PH tedavisinde daha başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Kombinasyon tedavisi birden çok ilacın eş eşzamanlı kullanılması veya daha önceden başlanmış bir tedaviye ikinci veya üçüncü ilacın eklenmesi şeklinde olabilir. Kombinasyon tedavisinin etkinliğini belirlemek için çok sayıda, randomize, plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır. Ancak, birden çok ilacın birlikte kullanımında ilaçlara ait yan etki ve morbidite daha belirgin olabilmektedir.

ERA ile sildenafilin kombine kullanımı ile ilgili çalışmalar vardır. Her iki ilaç oral kullanıldığı, PH tedavisinde farklı mekanizmalar ile etki gösterdiği ve genellikle iyi tolere edildiği için bu kombinasyon sık tercih edilmektedir (Şekil 2.9). Bosentan-sildenafil kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda egzersiz kapasitesinde artış olduğu bildirilmiştir⁹³. 45 PAH hastasında yapılan COMPASS-1 çalışmasında en az üç ay bosentan tedavisi verilen hastalara, tek

doz sildenafil verilerek, sildenafilin akut etkilerine bakılmıştır. Bu çalışmada PVR ve ortalama PAB'da azalma olduğu gösterilmiştir⁹⁴. Çalışmalar sonucunda, her iki ilacın kombine kullanımının hemodinamik olarak aditif etki göstereceği düşünülmüştür. Ancak bu iki ilacın tedirgin edici bir özelliği vardır. İkisi de sitokrom P450CYP3A4 enzimini etkilemektedir. İki madde birlikte kullanıldığında, sildenafilin plazma düzeyleri düşmekte, bosentanın ise plazma düzeyleri artmaktadır⁹⁵. Bundan dolayı sildenafilin klinik etkinliğinin azalıp azalmadığı da hala tartışmalıdır.

Prostasiklin analogları ile bosentan veya sildenafilin kombine edildiği çalışmalar vardır. TRIUMPH çalışmasında daha önce bosentan veya sildenafil alan DSÖFS-III veya IV olan 235 hastaya inhale treprositinil verilmiştir. 12 haftanın sonunda treprositinil alan grupta 6 dakika yürüme mesafesinde anlamlı bir artış görülmüştür. Ancak işlevsel sınıf ve klinik tablo açısından herhangi bir fark bulunmamıştır⁹⁶.

Kombinasyon tedavisinin erken dönemde başlanması, kullanılan ilaçların farklı yollar üzerinden etkilediği düşünüldüğünde önemlidir ve daha iyi sonuçlar elde edilmesi amaçlanmaktadır.

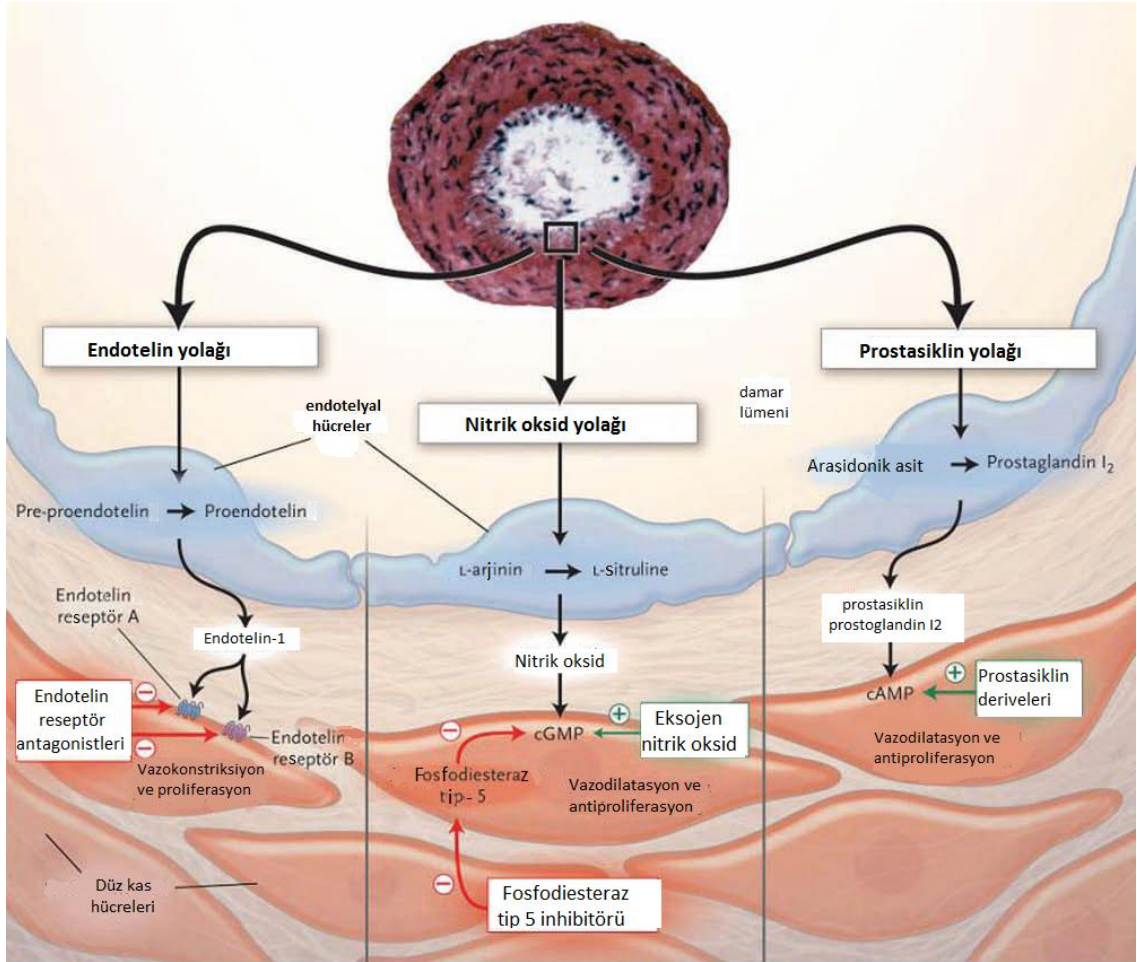
2.7.5. Deneysel Tedavi Seçenekleri

PH ile ilgili morbidite ve mortalite azalmış olsa da PH'nu tamamen ortadan kaldıracak bir tedavi yöntemi henüz geliştirilememiştir. Bu nedenle, patofizyolojik değişiklikleri hedefleyen, bulguları ve prognozu iyileştiren ilaç ve yöntemler araştırılmaktadır. Bunlar arasında inhale VİP, prostanoid olmayan prostasiklin resöptör agonistleri, tirozin kinaz inhibitörleri, serotonin antagonistleri, NO bağımsız cGMP aktivatörleri, Rho kinaz inhibitörleri, elastaz inhibitörleri, vasküler endotel büyüme faktörü reseptör inhibitörleri ve kök hücre tedavisi sayılabilir.

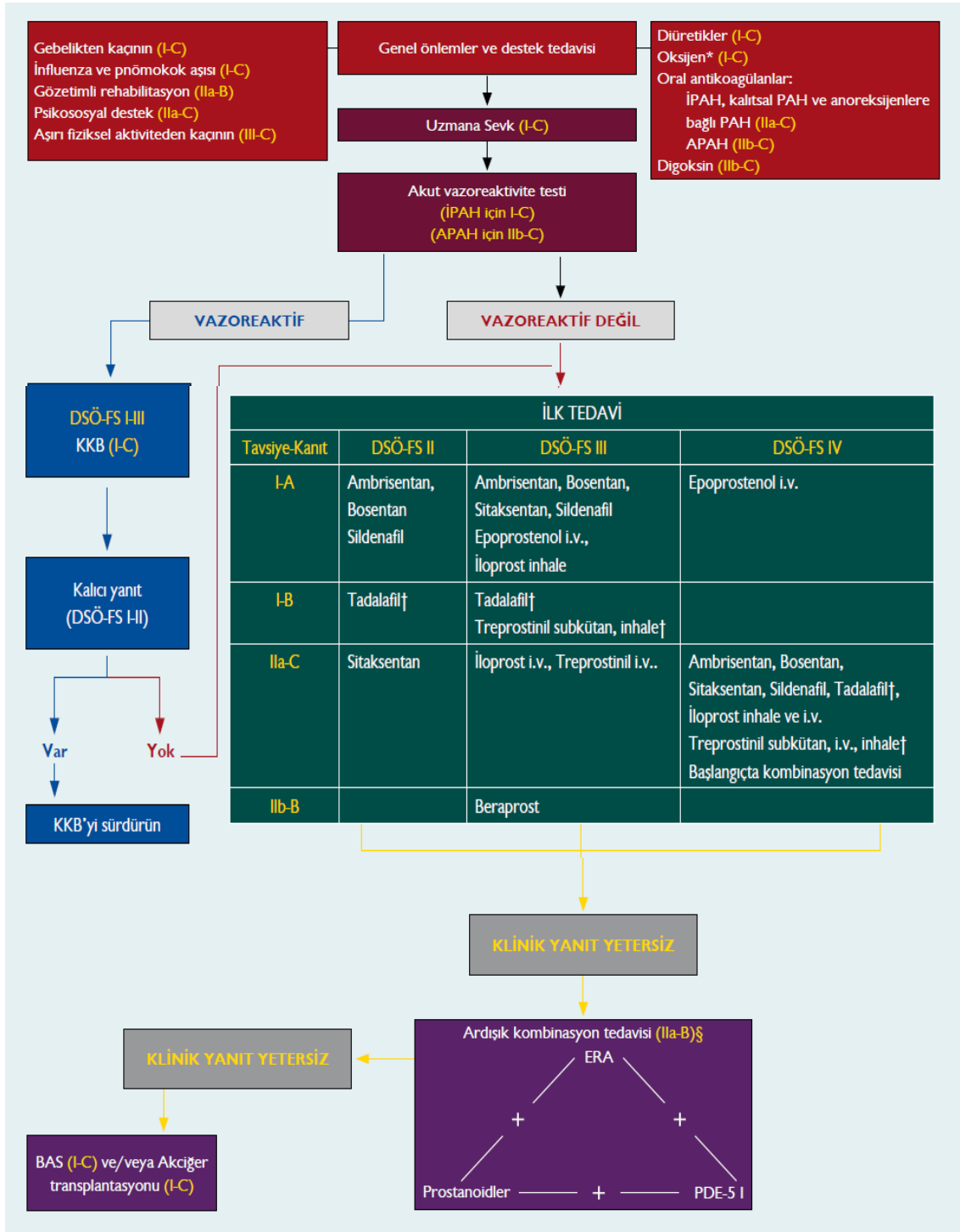
2.7.6. Cerrahi Tedavi

PH tedavisinde kullanılan tıbbi tedaviler oldukça gelişmiş olmasına rağmen, bu tedaviler PH için küratif değildir. Kullanılan yöntemler hastaların kliniğini düzelterek yaşam kalitelerini yükseltmekte ve sağkalımı uzatmaktadır. PH tedavisi için çeşitli cerrahi tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Bunların en önemlileri atriyal septostomi, pulmoner endarterektomi ve akciğer

transplantasyonudur. Vazodilatör tedaviye dirençli olan PAH hastalarında kısa dönem prognoz kötüdür. Bu hastalarda atriyal septostomi palyatif bir geçiş yöntemi olarak kabul edilmektedir⁹⁷. Atriyal septostomi ile sağdan-sola bir şant oluşturularak sağ kalp dekompresyonu sağlanmakta ve sol ventrikül ön yük artırılıp kardiyak debi yükseltilmekte ayrıca sistemik oksijen taşınma kapasitesi artırılmaktadır⁹⁷. Yapılan tıbbi tedavilere yanıt vermeyen, son dönem akciğer yetmezliği olan hastalar için ise tek tedavi seçeneği akciğer naklidir. PH'da tedavi algoritması Şekil 2.10'da gösterilmiştir¹⁷.



Şekil 2.9: PAH tedavisinde hedeflenen mekanizmalar.



Şekil 2.10: PAH hastalarında kanita dayalı tedavi algoritması¹⁷. (BAS: Balon atriyal septostomi; KKB: Kalsiyum kanal blokleri; ERA: Endotelin reseptör antagonisti; İPAH: idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; APAH: diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon; PDE-5 I: fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü; DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı).

2.8. Pulmoner Hipertansiyonda Hayvan Modelleri:

PH, etiyojisi net olarak ortaya konulamamış bir hastalıktır. Dolayısıyla PH tedavisinde kaydedilen ilerlemelere karşın bu hastalığı tamamen iyileştirecek düzeyde etkin tedavi seçenekleri henüz bulunamamıştır. Bu nedenle klinik belirtileri oturmuş ağır PH olan olgularda histopatolojik değişiklikleri geriye döndürebilecek tedavi yöntemleri geliştirmek için daha çok sayıda çalışmaya gereksinim vardır. İnvaziv girişimlerin yapılmasındaki kısıtlılıklar sebebiyle, hastalığın patogenezi ve tedavisine yönelik çalışmalar için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanı, kronik hipoksik model ve monocrotalin (MCT) enjeksiyonu ile oluşturulan modeldir. Bu hayvan modelleri, PH patofizyolojisini taklit eder ve yeni ilaçların denenmesine olanak sağlar.

MCT bitkisel kaynaklı bir pirolizidin alkaloididir. İlk kez 40 yıl önce sıçanlara uygulanan bu ilaç tek bir doz subkutan (sc) veya intraperitoneal enjeksiyon sonrasında progresif PH oluşturur⁹⁸. Ancak karaciğer metabolizmasındaki farklılıklar nedeniyle, farklı dokular, hatta hayvanlar arasında bile oluşturduğu yanıtlar farklıdır⁹⁸. Çalışma için tercih edilen hayvan sıçanlardır. Ancak köpekler gibi daha büyük hayvanlarda kullanılmıştır. 12 hastalık köpeklerde, MCT enjeksiyonu sonucunda küçük pulmoner arterlerin %42'sinde intimal hücre çoğalması ile önemli derecede vasküler yeniden yapılanma ve sonuçta PH geliştiği rapor edilmiştir⁹⁸. MCT'nin hangi mekanizma ile PH yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Doğrudan endotel hasarı ile değiştirilemez, ilerleyici hatta ölümcül PH'yı tetiklediği düşünülmektedir. Bu gözlemler sonucunda MCT'nin başlangıçta PAB'ı arttırdığı, enjeksiyondan 1-2 hafta sonra ise vasküler remodeling geliştirdiği gösterilmiştir Bazı araştırmacılar ise; PAB artmasını ve vasküler remodeling gelişmesini, küçük intraasiner damarların adventisyasında mononükleer hücre infiltrasyonuna bağlamaktadır Bu değişiklik pulmoner arter ve venlerin media tabakasında düz kas hücre hipertrofisini açıklamaktadır. Özellikle makrofaj akümülyasyonu ile oluşan adventisyal inflamasyonun, PH patogenezi endotel hücre hasarına göre daha önemli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir⁹⁸. MCT ayrıca sıçanlarda karaciğer ve böbrek hasarı da yapar. Enjeksiyondan beş hafta sonra sağ ventrikül basıncını 80 mmHg' ya arttırdığı rapor edilmiştir. Sonuçta MCT ile oluşturulan PAH modellerinde en azından periferik pulmoner arterlerde tıkaçıcı

intimal lezyon olmadığı bilinmektedir. PAH modeli akciğerin periferik damarlarında ve kalp, karaciğer, böbrek gibi organlarda akut/subakut toksik hasarlanma sonucu oluşmaktadır. Önemli bir nokta, MCT ile oluşturulan PAH modeli, insanlarda oluşan PAH'dan farklı olarak tedaviye cevap vermekte hatta tamamen düzelebilmektedir. Bu nedenle PAH hayvan modelleri doğrudan insan PAH'nu tam olarak yansıtmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Ekibi: Bu çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Biyofizik, Histoloji ve Embryoloji, Patoloji ve Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dallarını tarafından yürütülmüştür. Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı ve Biyofizik Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.2. Etik Kurul Onayı: Çalışma için Mersin Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (02.06.2011, no: 31) çalışma onayı alınmıştır.

3.3. Deney Hayvanları: Çalışmaya 200-300 gram ağırlığında, üç aylık Wistar cinsi erkek sıçanlar alındı. Hayvanlar EKO ve EKG işlemleri dışında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında tutuldu. Her kafeste 5'er sıçan olacak şekilde rahat su ve besin alacakları ortamlarda ayrı kafeslerde bulunduruldu. Deney hayvanları 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda ve 22 ± 1 °C oda sıcaklığında, iyi havalandırılan odalarda barındırıldı. Sıçanlar standart gıda (pellet yemi) ile beslendi, gıda ve sıvı kısıtlaması uygulanmadı. Sıçanlar deneyden 12 saat önce aç bırakıldı, ancak su içmeleri kısıtlanmadı.

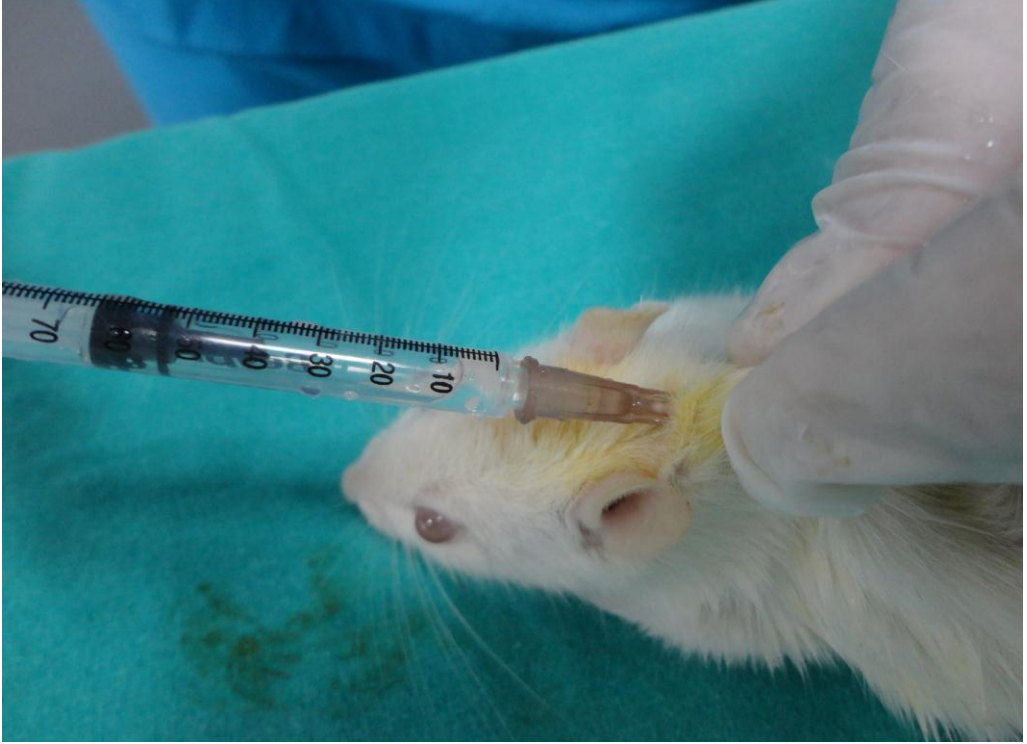
3.4. Vücut Ağırlığı Ölçümleri

Deneyin başlangıcında sıçanların vücut ağırlıkları (Siemens Electrogeräte GmbH FD 8606 Munich, Germany) ölçüldü ve randomize olarak beş gruba ayrıldı. Vücut ağırlık ölçümleri haftada üç kez ve deney sonlandırılmadan önce kaydedildi.

3.5. Primer Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Oluşturulması

MCT: 1 N HCl' de çözdürülüp pH' sı 1 N NaOH ile 7,4' e ayarlandı ve 20mg/mL olacak şekilde hazırlandı⁹⁹. Primer PAH oluşturmak için; MCT, sıçanlara 60 mg/kg subkutan (sc) olarak enjekte edildi (Resim 3.1). Bu modelde pulmoner hipertansiyonun 2-4 hafta sonra geliştiği bilindiğinden çalışmamızda tüm sıçanlar kafeslerine alınarak oda havasında dört hafta izlendi⁹⁸. Bu sürenin sonunda sıçanların gerekli ölçümleri alındı. Sonrasında, SF ve tedavisiz MCT

grubu dışındaki sıçanlara üç hafta süre ile tedavi başlandı. İlk MCT uygulamasından yedi hafta sonra gerekli ölçümler alınarak deney sonlandırıldı.



Resim 3.1: Primer PAH oluşturmak için; MCT'nin sc olarak enjekte edilmesi.

3.6. Deney Planı ve Uygulama Takvimi

48 adet üç aylık Wistar cinsi erkek sıçan rastlantısal olarak beş gruba ayrıldı. Tüm sıçanlara işlem öncesi anestezi verilerek (ketamin 100 mg/kg (Ketalar, Pfizer İlaçları Ltd. Şti., Ortaköy, İstanbul) ve 1 mg/kg ksilazin (Basilazin, Bavet İlaç Sanayi ve Tic. AŞ, Kartal, İstanbul, Türkiye) intraperitoneal) ekokardiyografik ve elektrokardiyografik olarak kardiyak fonksiyonlar açısından değerlendirildi. Serum fizyolojik (SF) grubu dışındaki tüm sıçanlara, PH oluşturmak için 60 mg/kg (3 cc/kg) MCT sc verildi.

Grup 1 (n=8): Ekokardiyografik ve elektrokardiyografik olarak değerlendirildikten ve kuyruk basınçları alındıktan sonra, 3cc/kg serum fizyolojik sc verildi. Dört hafta sonrasında PH gelişen gruplar ile karşılaştırmak amacı ile ekokardiyografik olarak değerlendirme yapıldı. Yedi hafta sonrasında tedavi

sonuçlarını karşılaştırmak için ekokardiyografik ve elektrokardiyografik değerlendirme yapıldı ve kuyruk basınçları alındı (SF Grubu, Sham Grubu).

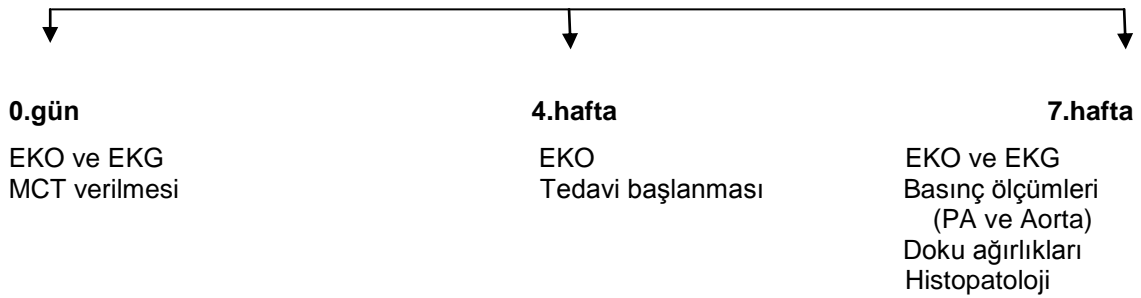
Grup 2 (n=8): Ekokardiyografik ve elektrokardiyografik olarak değerlendirildikten ve kuyruk basınçları alındıktan sonra, 60 mg/kg (3 cc/kg) MCT sc verildi. Dört hafta sonrasında PH gelişen sıçanlar tekrar ekokardiyografik olarak değerlendirildi. Bosentan 300 mg/kg/gün (3 doza bölünüp gavaj ile) tedavisi başlanarak üç hafta süre ile tedavi uygulandı. Yedi hafta sonrasında tedavi sonuçlarını değerlendirmek için ekokardiyografik ve elektrokardiyografik değerlendirme yapıldı ve kuyruk basınçları alındı (MCT, Bosentan Grubu).

Grup 3 (n=10): Ekokardiyografik ve elektrokardiyografik olarak değerlendirildikten ve kuyruk basınçları alındıktan sonra, 60 mg/kg (3 cc/kg) MCT sc verildi. Dört hafta sonrasında PH gelişen sıçanlara tekrar ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Ancak sonrasında herhangi bir tedavi verilmedi. Yedi hafta sonrasında tedavi sonuçlarını MCT grubu ile karşılaştırmak amacı ile tekrar ekokardiyografik ve elektrokardiyografik değerlendirme yapıldı ve kuyruk basınçları alındı (MCT Grubu, Pozitif Kontrol Grubu).

Grup 4 (n=9): Ekokardiyografik ve elektrokardiyografik olarak değerlendirildikten ve kuyruk basınçları alındıktan sonra, 60 mg/kg (3 cc/kg) MCT sc verildi. 4 hafta sonrasında PH gelişen sıçanlara tekrar ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Sildenafil 100 mg/kg/gün (3 doza bölünerek gavaj ile) tedavisi başlanarak Üç hafta süre ile tedavi uygulandı. Yedi hafta sonrasında tedavi sonuçlarını değerlendirmek için ekokardiyografik ve elektrokardiyografik değerlendirme yapıldı ve kuyruk basınçları alındı (MCT, Sildenafil Grubu).

Grup 5 (n=13): Ekokardiyografik ve elektrokardiyografik olarak değerlendirildikten ve kuyruk basınçları alındıktan sonra, 60 mg/kg (3 cc/kg) MCT sc verildi. Dört hafta sonrasında PH gelişen sıçanlar tekrar ekokardiyografik olarak değerlendirildi. Sildenafil 100 mg/kg/gün ve bosentan 300 mg/kg/gün (her ikiside 3 doza bölünerek gavaj ile) tedavileri kombine başlanarak üç hafta süre ile tedavi uygulandı. Yedi hafta sonrasında tedavi sonuçlarını değerlendirmek için ekokardiyografik ve elektrokardiyografik değerlendirme yapıldı ve kuyruk basınçları alındı (MCT, Sildenafil, Bosentan Grubu).

Tüm sıçanların deney başında, 4. hafta sonunda ve 7. hafta sonunda tansiyon arterleri ölçüldü ve ekokardiyografik olarak değerlendirildi. Tüm sıçanlar deney başında ve sonunda elektrokardiyografik olarak da değerlendirildiler. Deney sürecinin bitiminde 7. hafta sonunda anesteziyi izleyerek boyun diseksiyonu ile trakeostomi açıldı ve sıçanlar ventilatör cihazına bağlandı. Bu sırada oksijen saturasyonu, kalp tepe atımı değerlendirildi. İnvaziv metod ile mediasten açıldıktan sonra anjiyoket yardımıyla ana pulmoner arter ve aorta basınç ölçümü yapıldı. Kalp ve akciğer dokuları çıkarıldı. Kalp ağırlıkları hassas terazi ile ölçüldü. Cerrahi ve medikal uygulamalar tamamlandıktan sonra sıçanların sol ventrikül, interventriküler septum, sağ ventrikül, ana PA ve akciğer dokuları izole edilerek histopatolojik ve morfolojik analizler için ayrıldı. Deney uygulama takvimi Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1: Deney uygulama takvimi.

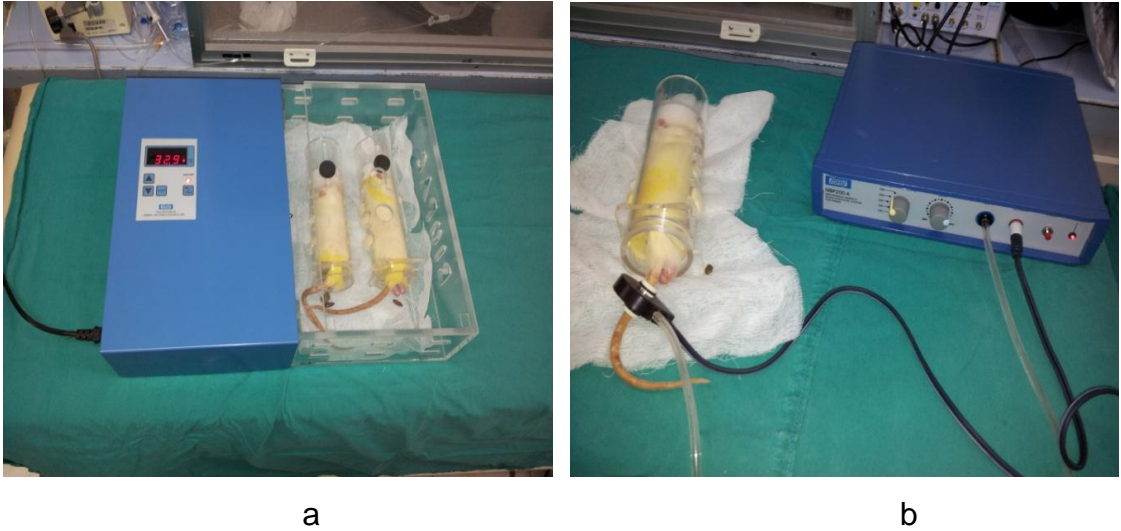
3.6.1. Elektrofizyolojik Kayıtlar

Sıçanların vücut ağırlıkları, indirekt kan basıncı ve elektrokardiyogram kayıtlarından hemen önce; kalp ağırlıkları ise bu kayıtlardan hemen sonra alındı.

İndirekt Kan Basıncı Kayıtları

Sıçanların sistolik ve ortalama arteriyel kan basınçları kuyruk manşon (tail-cuff) yöntemi ile ölçüldü. Bu ölçüm için BIOPACMP100 Acquisition Sistemi (Versiyon 3.5.7, Santa Barbara, USA) ile uyumlu noninvaziv indirekt kan basıncı ölçüm sistemi (MAY NIBP200-A, Commat LTD. ŞTİ., Ankara, Türkiye) kullanıldı. Ölçümlerden önce sıçanlar ağırlıklarıyla uyumlu akrilik restrainerlara yerleştirildi. Sıçanlar restrainerlarla birlikte sıcaklığı 37°C'ye ayarlanmış bir hazne içine alınarak (MAY Tail Heating-B, Commat LTD. ŞTİ., Ankara, Türkiye) 20–30

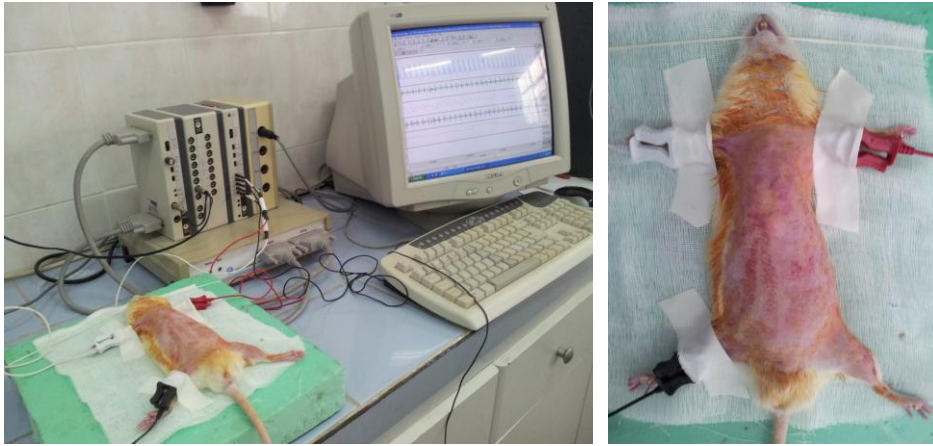
dakika, kan basıncı ölçümlerinde düzgün basınç ve puls sinyalleri elde edilinceye kadar, ısıtıldı. Bu işlem deney süresince birkaç kez tekrarlandı ve ısıtma haznesine her seferinde en çok iki sıçan yerleştirildi. Isıtma işleminin ardından, sıçanlar restrainerlarla birlikte hazneden çıkarıldı. Sıçanların kuyruğuna MAY NIBP200-A sistemi ile uyumlu infrared kuyruk sensörü (RXTCUFSENSOR11, BIOPAC Systeem Inc., Santa Barbara, USA) yerleştirildi (Resim 3.2). Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Sistemin kesim basıncı 250 mmHg'a ayarlanarak, sıçanlara ait kan basınçları kaydedildi. Her sıçan için toplam beş kayıt alındı. Sıçanlara ait sistolik ve ortalama arteriyel kan basınçları alınan beş kaydın ortalaması olacak şekilde BIOPAC Acknowledge (ACK 100 versiyon W5.7) yazılımı kullanılarak ölçüldü. Deney öncesi sınırlandırma (restrainer) nedeniyle oluşabilecek olumsuz etkenleri yok etmek amacıyla, sıçanlar yedi gün günde 30 dakika restrainera yerleştirilerek ölçüm işlemine ve ortam sıcaklığına adaptasyonları sağlandı. Yöntemde kullanılan kuyruk sensörü, sistemin manşonu kesim basıncına kadar şişirmesine ve sonrasında sensör içindeki havayı boşaltarak ölçüm sistemine basınç ve puls sinyallerinin, eş zamanlı olmak kaydı ile iletimine olanak sağlayacak şekilde seçildi. Böylece, sistemin manşonu şişirmek için uyguladığı basınç değişimi ile basınç nedeniyle kan akımında oluşan azalma ve artışları ifade eden puls sinyalleri kaydedilerek kan basıncı analizleri gerçekleştirildi.



Resim 3.2: Sıçanların indirek kan basıncı kayıtlarının ölçümü (a: Sıçanların ısıtılması; b:Kuyruk basıncı ölçümü).

Elektrokardiyografi

Kalbin elektriksel aktivitesi BIOPACMP100 Acquisition Sistemi Versiyon 3.5.7 (Santa Barbara, USA) kullanılarak kaydedildi. EKG kayıtlarından önce sıçanlar intramusküler ketamin hidroklorür ile anestezi edilerek uyutuldu. Tüm sıçanlar EKG kayıt platformuna standart pozisyonda yerleştirildi. Boyun ve göğüs kılları temizlenerek, elektrotlar topraklanan üçlü elektrot setiyle amplifikatöre (BIOPAC ECG 100B) bağlandı (Resim 3.3). Ölçümler I. derivasyon montajı ile alındı. Sinyaller, 2500 örnek/s'lik örnekleme hızına sahip 16 bit'lik analog-dijital çevireç ile dijitalize edildi. BIOPAC Acknowledge Yazılımı (ACK 100 versiyon W5.7) kullanılarak; atım hızı, P, QRS ve T dalgalarının süre ve genlikleri, PR ve ST segment ve intervalleri ile QT intervalinin analizleri yapıldı.



Resim 3.3: Elektrokardiyografik ölçümlerin alınması.

3.6.2. Ekokardiyografik Ölçümler

Ekokardiyografik ölçümler, genel anestezi verilen ancak spontan olarak soluyan sıçanlar sırt üstü yatar pozisyonda iken alındı. Transtorasik iki boyutlu (2D), M-mode ve Doppler görüntüleme özelliği olan EKO cihazı (Vivid I S/N: 001651, General Electric, Tirat Convel, Israel) ve 10-MHz transducer kullanılarak ölçümler alındı (Resim3.4). Daha iyi görüntü sağlamak için sıçanların göğüs kısmındaki tüyler kırıldı ve batikon ile temizlendi. Ölçümler

aynı pediyatrik kardiyolog tarafından yapıldı.

Sağ ventrikül morfolojisini değerlendirmek için, sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı (RVWT) ve sağ ventrikül enddiastolik çapı (RVEDD) ölçüldü. RVWT, 2D modunda parasternal kısa aks pencereden, serbest duvarın en iyi görüldüğü yerden ölçüldü. RVEDD, apikal dört boşluk pencereden, triküspit kapak kapalı iken, orta noktadan sağ ventrikül serbest duvarı ile intraventriküler septum (İVS) arası en uzak mesafe ölçülerek kayıt edildi. İVS kalınlığı; apikal dört boşluk pencereden, İVS'nin en iyi görülebildiği yerden ve orta hattan ölçüldü. Sol ventrikül enddiastolik çap (LVEDD); apikal dört boşluk pencereden, mitral kapak kapalı iken, orta hattan sol ventrikül posterior duvar ve İVS arası en uzak mesafe ölçülerek kayıt edildi. Sağ ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek için; PA akselerasyon zamanı (PAAT) ve triküspit yetersizliği (TY) ölçümü kullanıldı. PAAT, PH'nun ekokardiyografik belirleyicisidir^{57,100}. PAAT; parasternal pencereden PA akımına pulse wave Doppler konularak kaydedildi. Sistolik akım başlangıcından pik pulmoner akım hızına ulaşma süresi ölçülerek bulundu^{57,100}. TY, apikal dört boşluk pencereden, mitral ve triküspit kapakların en iyi görüldüğü yerden triküspit akımı renk ve continuous-wave Doppler ile değerlendirildi. Aynı sırada izlenen en büyük akım yetersizlik akımı olarak değerlendirildi. Sistolik sağ ventrikül, sağ atriyum basınç gradienti, Bernoulli denklemi ($P=4xTY^2$) ile hesaplandı.



a



b

Resim 3.4: Ekokardiyografik ölçümlerin alınması

3.6.3. Pulmoner Arter ve Aorta Basınç Ölçümleri

Sıçanlarda planlanan ölçümler alındıktan sonra genel anestezi altında spontan solunumları korunarak, cerrahi teknikle orta hat boyun diseksiyonu yapılarak trakeaya ulaşıldı. Trakea hafifçe açılarak 16 gauge kanül yerleştirildi. 3,0 ipek ile kanül trakeaya tespit edildi ve mekanik ventilatöre (Harvard apparatus 55-7059 inspira ASV ventilator, MA USA) bağlandı. Sıçanlar pik basıncı: 10 ± 2 cmH₂O, SS: 60 ± 5 /dk, FiO₂:%100 olacak şekilde solutulmaya başlandı (Resim 3.5). Sıçanlar mekanik ventilatöre bağlı iken sternotomi ile mediasten açılarak PA ve aorta bulundu. 26 gauge kanül ile önce PA'ye, sonra da aortaya kanülasyon yapıldı. PA ve sistemik arter basıncı, basınç transdüseri (GTA 303 Genaral transducer amplifier biopac systems MP150, Inc, USA) kullanılarak yazılım sistemi ile monitörize edildi. Basınçlar alındıktan sonra kalp PA ve aorta çıkışları da korunarak bütünüyle eksize edildi. Akciğer sağ orta lobu çıkarıldı. Kalp ağırlığı hassas tartı (Sartorius TE214S Data Weighing Sysrems Inc Elk Grove, IL, USA) ile ölçülerek kaydedildi. Çalışma boyunca sıçanların normotermik (37 °C) olması için, çalışma ortamının sıcaklığı ısıtıcı bir lamba ile sağlandı.



a



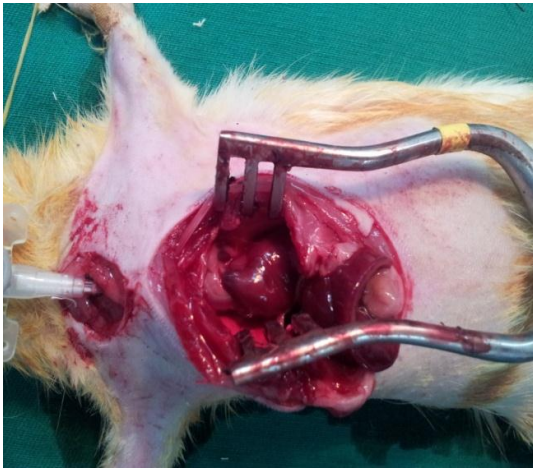
b



c



d



e



f

Resim 3.5: Orta hat boyun diseksiyonu yapılarak trakeaya ulaşılması ve mekanik ventilatöre bağlanması (a-c işlem basamakları). Sternotomi yaklaşımı ile kalbe ulaşılması ve intrakardiyak ölçümlerin alınması (d-f işlem basamakları).

3.6.4. Elektron Mikroskopik İnceleme

Disseke edilen akciğer, pulmoner arter ve kalp dokusu örnekleri, öncelikle 1mm³'lük parçalara bölündü ve yaklaşık 4–6 saat %2,5'lük gluteraldehit solüsyonunda fikse edildi. Ardından %1'lik OsO₄ ile postfiksasyon yapıldı. Daha sonra dehidratasyon işlemi yükselen derecelerde alkol kullanılarak gerçekleştirildi. Propilen oksitle şeffaflandırma ve resine alıştırma aşamalarından sonra, dokular resine (EMBed-812 Embedding Kit) gömüldü. 24 saatlik polimerizasyon işleminden sonra, bloklardan ultramikrotom (Leica Ultracut UCT125, Leica Avusturya-Viyana) ile öncelikle 1 µm kalınlığında yarı ince, sonra da 50-70 nm kalınlığında ince kesitler alındı. Yarı ince kesitler toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi ve hangi alandan ince kesit alınacağı belirlendi. Daha sonra alınan ince kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile kontrastlandı. Kontrastlanmış kesitler transmisyon elektron mikroskobu (Jeol JEM1011, Tokyo, Japonya) ile gruplara kör bir histolog tarafından incelendi ve mikroskoba eklenmiş dijital kamera (Megaview III, Olympus GmbH, Germany) ile fotoğrafları çekildi.

3.6.5. Patolojik Değerlendirme

Kalp dokusundan kapak düzeyinin hemen altında, 3 mm kalınlığında transvers dilim çıkarıldı. Bu dilimler her iki ventrikül boşluğunu, ventrikül duvarlarını ve septumu içerek özellikteydi. Alınan parçalar rutin doku takibi işlemine tabi tutuldu. Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen beş mikron kalınlığındaki kesitler rutin hematoksilin-eozin histokimyasal boyası ile boyandı. Preparatlar ışık mikroskobu ile (Olympus BX5, Japan) incelendi. Sağ ventrikül duvarının X40 büyütmede fotoğrafları çekildi. Adobe fotoshop CS5 extended programı kullanılarak sağ ventrikül duvar kalınlığı ölçüldü. Ayrıca preparatlarda numaralandırma kullanılarak, inflamasyon, miyokardit, konjesyon, intersitisyel ve perivasküler fibrozis varlığı gruplara kör bir patolog tarafından değerlendirildi. Ancak örnekleme yöntemi nedeniyle tüm ventrikül duvarını değerlendirmek mümkün olmadığından bu parametreler için skora yapılamadı.

3.7. İstatistiksel Yöntemler

Çalışma verileri ortalama ve standart sapma olarak özetlenmiştir. Çalışmada her grupta her değişken bakımından 1., 2. ve 3. ölçümleri tekrarlanan ölçümlü varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Karşılaştırmalarda başlangıç kilo ölçümleri bakımından gruplar arasında farklılık olduğu için, başlangıç kilo ölçümleri modelde kovaryant olarak alındı. Daha sonra gruplar arası farklılıklar post-hoc Tukey testi ile, tekrarlanan ölçümler arasındaki farklılıklar ise kontrast yöntemiyle belirlendi. Kalp ağırlığı için gruplar arası farklılıklar ise kovaryans analizi yöntemiyle değerlendirildi. Veriler SPSS 11.5 paket programı kullanılarak analiz edilmiş $p < 0.05$ olan anlamlılık düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 48 adet üç aylık sıçanların sekizi çeşitli nedenlerle öldü ve deney protokolü 40 sıçanla tamamlandı. SF grubu ve sildenafil tedavisi alan grupta deney süresince ölüm olmadı. Bosentan tedavisi alan gruptaki sekiz sıçandan üçü, tedavi aldığı dönemin son haftasında öldü. Bunlardan biri gavaj işlemi esnasında, biri anestezi uygulaması sırasında kaybedilirken, diğerinin kilo kaybı ve solunum sıkıntısı sonrasında öldüğü düşünüldü. MCT verilip de tedavi uygulanmayan gruptaki 10 sıçandan ikisi deneyin son haftasında öldü. Her ikisinin de kilo kaybı ve solunum sıkıntısı sonrasında öldüğü düşünüldü. Kombine tedavi alan gruptaki 13 sıçandan üçü deneyin dördüncü haftasında tedaviye başlanmadan önce öldü. Bu sıçanlardan biri anestezi uygulaması sırasında kaybedilirken diğer ikisinin kilo kaybı ve solunum sıkıntısı sonrasında öldüğü düşünüldü.

Sıçanların ilk vücut ağırlığı ölçüm ortalama değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark anlamlı idi. Bu nedenle sonuçların etkilenmemesi için istatistiksel analiz sırasında vücut ağırlığına göre düzeltme yapıldı. Sıçanların başlangıç ve deney sonlanmadan önceki ortalama vücut ağırlık ölçümleri karşılaştırıldı. SF grubunda kilo artışı; başlangıç vücut ağırlığı ortalaması ile son vücut ağırlık ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$). Bosentan, sildenafil ve kombine tedavi alan gruplarda da kilo artışı anlamlı saptanırken, MCT grubunda artış anlamlı bulunmadı. Sıçanların PH'a girdikleri dördüncü hafta vücut ağırlığı ortalaması ile son vücut ağırlık ölçüm ortlamaları karşılaştırıldığında; sadece bosentan tedavisi alan grubun vücut ağırlığında anlamlı derecede artış bulundu ($p=0.045$).

4.1. İndirekt Kan Basıncı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Deneyin başlangıç aşamasında ve sonunda indirekt kan basıncı ölçümü alındı. Sistolik arter basıncı ve ortalama arter basıncı değerleri açısından her iki ölçümde de gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

4.2. Elektrokardiyografik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Deneyin başlangıç aşamasında ve deney sonlanmadan önce tüm sıçanların elektrokardiyografik ölçümleri alındı. Elektrokardiyografide; P genlik,

QRS genlik, T genlik, PR intervali, RR intervali, QRS intervali, PR süresi, T depolarizasyon süresi, T repolarizasyon süresi, QT intervali ve ST intervali ölçümleri değerlendirildi (Şekil 4.1).

P genlik ve **QRS genlik** değerlerinde, her iki ölçümde de gruplar arasında anlamlı bir değişim bulunmadı.

T genlik değerinde, başlangıç aşamasında alınan ölçümlerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken (Tablo 4.1); deney sonunda alınan ölçümlerde, SF grubu ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruplarda T genliğinin SF grubuna göre anlamlı derecede arttığı saptandı ($p=0.038$) (Tablo 4.2).

RR intervalinde, başlangıç aşamasında alınan ölçümlerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken; deney sonunda alınan ölçümlerde RR intervali kombine tedavi alan grupta, MCT grubu ve Sildenafil tedavisi alan gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.012$).

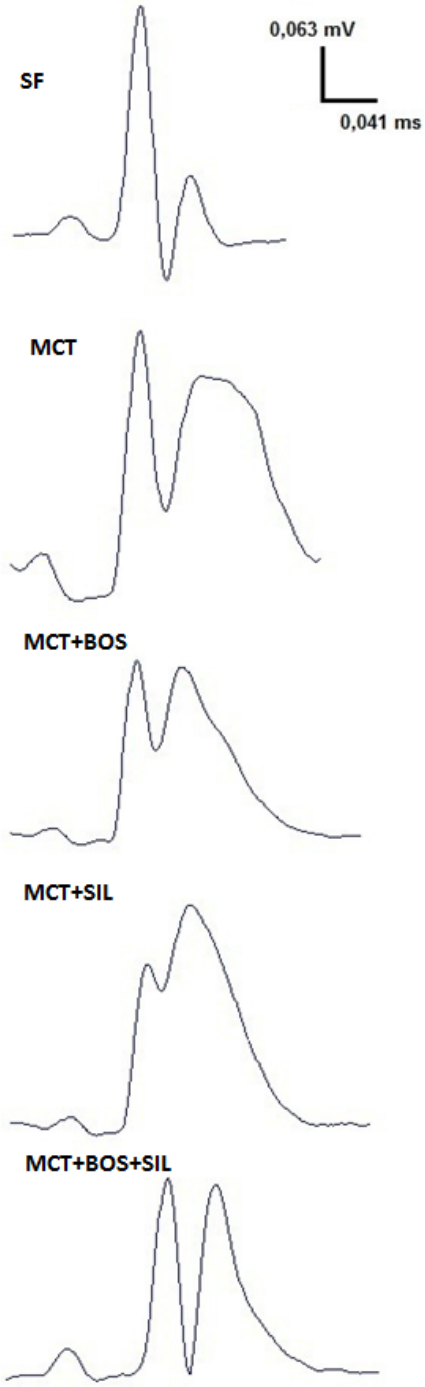
PR intervali, **PR segmenti** ve **QRS intervali** değerlerinde, her iki ölçümde de gruplar arasında anlamlı bir değişim bulunmadı. Bu parametrelerde bakılan grup içinde zamansal değişim de anlamlı değildi.

Tablo 4.1: Başlangıçta saptanan gruplara göre EKG ortalama ölçüm değerleri

	SF	MCT	BOS	Sildenafil	Kombine tedavi	P
T genlik (mV)	0.108±0.034	0.082±0.032	0.096±0.019	0.096±0.044	0.095±0.037	>0.05
T depolarizasyon süresi (ms)	0.013±0.005	0.010±0.002	0.011±0.002	0.009±0.002	0.010±0.002	>0.05
T repolarizasyon süresi (ms)	0.022±0.005	0.039±0.045	0.029±0.013	0.034±0.013	0.030±0.008	>0.05
QT intervali (ms)	0.074±0.006	0.084±0.045	0.071±0.024	0.080±0.012	0.076±0.009	>0.05
ST intervali (ms)	0.035±0.004	0.049±0.046	0.041±0.014	0.044±0.013	0.041±0.009	>0.05

(P değerleri gruplar arasındaki farkı göstermektedir)

T depolarizasyon süresi açısından başlangıç aşamasında alınan ölçümlerde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Deney sonunda alınan ölçümlerde SF grubunda T depolarizasyon süresi ortalama değeri en düşük iken, bosentan alan grupta en yüksek saptandı ve fark anlamlı bulundu ($p=0.045$) (Tablo 4.2). Sildenafil alan grupta T depolarizasyon süresi ortalama değeri, bosentan alan gruba göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0.05$).



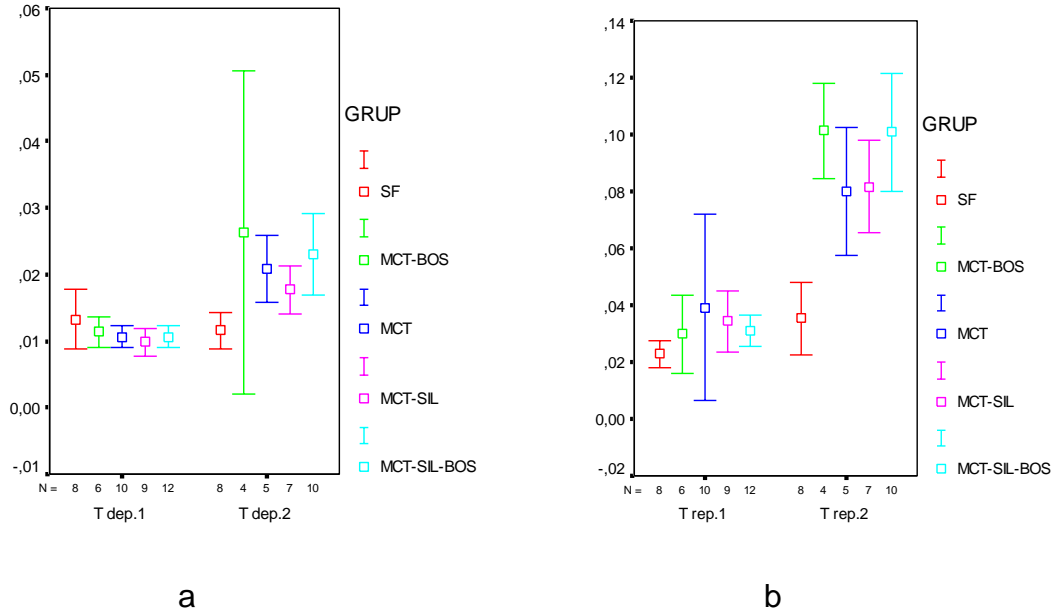
Şekil 4.1: Grupların tedavi sonrası değerlendirilen elektrokardiyografi kayıtları

T repolarizasyon süresinde başlangıç aşamasında alınan ölçümlerde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.1). Deney sonunda alınan ölçümlerde SF grubu ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruplarda T repolarizasyon süresinin SF grubuna göre anlamlı derecede uzadığı saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.2). SF grubunda T repolarizasyon süresi ortalama değeri en kısa iken; bosentan tedavisi alan grupta bu değer en uzun bulundu (Grafik 4.1).

Tablo 4.2: Tedavi sonrası gruplara göre EKG ortalama ölçüm değerleri

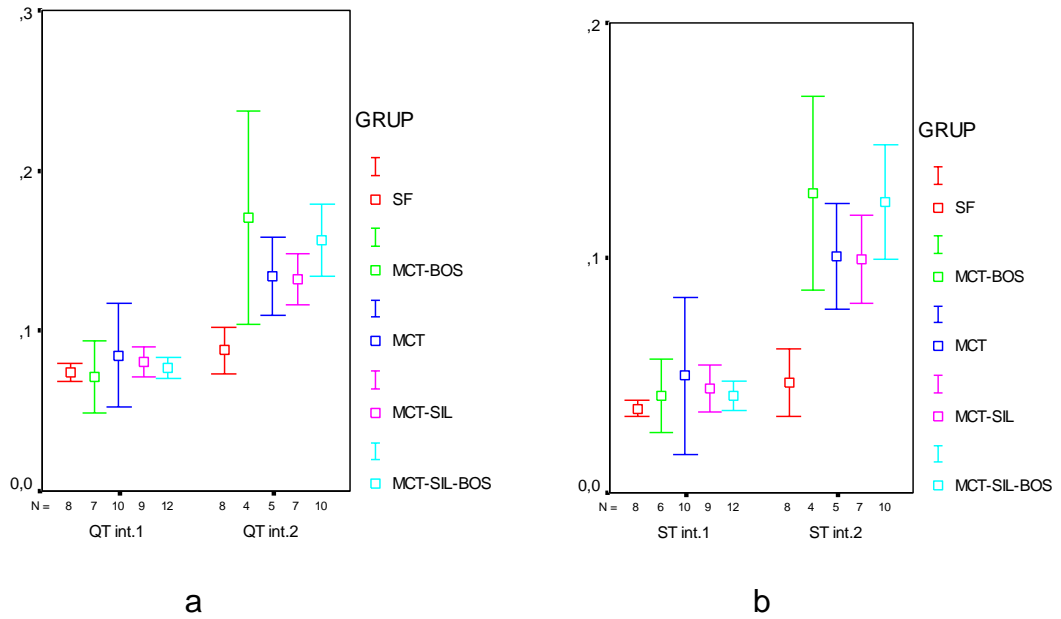
	SF	MCT	BOS	Sildenafil	Kombine tedavi	P
T genlik (mV)	0,104±0,032	0,227±0,048	0,209±0,099	0,235±0,099	0,228±0,77	0.038
T depolarizasyon süresi (ms)	0,011±0,003	0,020±0,004	0,026±0,015	0,017±0,003	0,023±0,008	0,045
T repolarizasyon süresi (ms)	0,035±0,015	0,080±0,017	0,101±0,010	0,081±0,017	0,100±0,028	<0,001
QT intervali (ms)	0,087±0,017	0,134±0,019	0,170±0,041	0,132±0,017	0,156±0,031	<0,001
ST intervali (ms)	0,046±0,016	0,100±0,018	0,127±0,025	0,099±0,020	0,123±0,034	<0,001

(P değerleri gruplar arasındaki farkı göstermektedir)



Grafik 4.1: Gruplara göre T depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerinin değişimi (a: T depolarizasyon süresi değişimi, b: T repolarizasyon süresi değişimi). (1:Başlangıç değerleri 2:Tedavi sonrası değerleri)

QT intervali ve **ST intervali** değerlendirmesinde; başlangıç aşamasında alınan ölçümlerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.1). Deney sonunda alınan ölçümlerde SF grubu ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruplarda QT intervali ve ST intervali süresi ortalama değerinin anlamlı derecede uzadığı saptandı (sırasıyla $p<0.001$; $p<0.001$) (Tablo 4.2). QT intervali ve ST intervali süresi ortalama değeri, SF grubunda en kısa iken, bosentan tedavisi alan grupta en uzun bulundu (Grafik 4.2).



Grafik 4.2: Gruplara göre QT intervali ve ST intervali sürelerinin değişimi (a: QT interval süreleri, b: ST interval süreleri). (1:Başlangıç değerleri 2:Tedavi sonrası değerleri)

4.3. Ekokardiyografik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Deneyin başında tüm sıçanlar EKO ile kardiyak açıdan değerlendirildikten sonra, SF grubu dışındaki tüm gruplara MCT sc uygulandı. Dört hafta sonrasında, PH bulgularını değerlendirmek için EKO cihazı ile aynı parametrelere tekrar bakıldı. Sonrasında SF ve MCT grubu dışındaki gruplara ilaç tedavisi başlandı. Yedi hafta sonunda tedavi sonuçlarını değerlendirmek amacıyla aynı parametreler tekrar EKO cihazı ile ölçüldü.

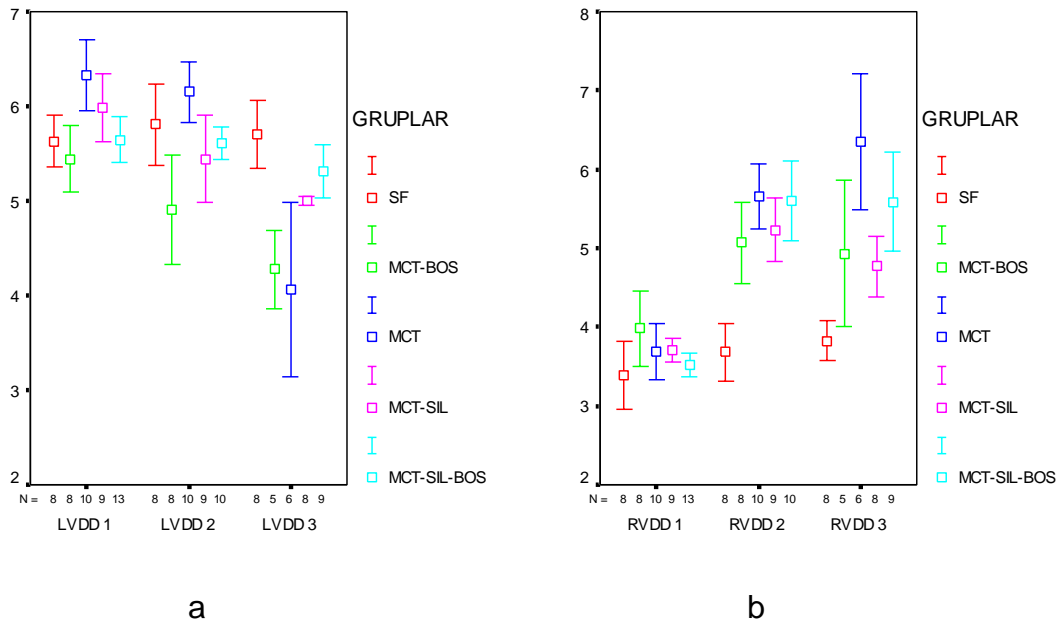
Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap

Deneyin başlangıç aşamasında alınan ölçümlerde gruplar arasında

anlamli bir fark bulunmadi. Sıçanlar PH'ya girdiklerinde alınan ikinci ölçümlerde, SF grubu ile karşılaştırıldığında diğer gruplarda LVDD genişliği anlamli derecede azalmış bulundu ($p<0.001$) (Resim 4.1 ve resim 4.2). Tedavi tamamlandıktan sonra alınan üçüncü ölçümde SF grubu, sildenafil ve kombine tedavi alan grubun LVDD'ı, MCT ve bosentan tedavisi alan gruba göre anlamli derecede geniş bulundu ($p<0.001$) (Grafik 4.3).

Sağ Ventrikül Diyastol Sonu Çap

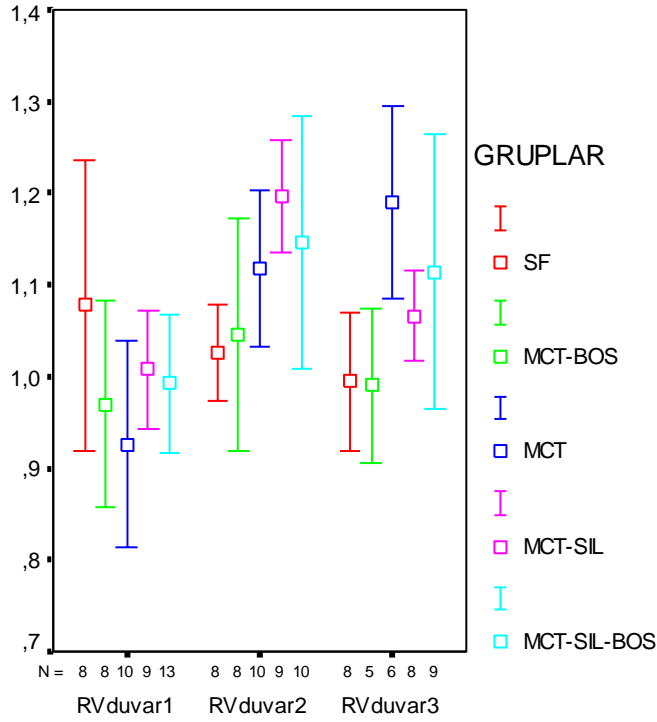
Başlangıç aşamasında alınan ölçümlerde gruplar arasında anlamli bir fark bulunmadi. Sıçanlar PH'a girdiklerinde yapılan EKO'da; SF grubuna göre diğer grupların RVDD'da anlamli derecede artış olduğu bulundu ($p<0.001$) (Resim 4.1 ve resim 4.2). Tedavi tamamlandıktan sonra bakılan üçüncü değerlendirmede, tedavi alan gruplarda RVDD değerinde bir miktar azalma olmakla birlikte, SF grubu ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruplarda RVDD ölçümü ortalama değeri halen anlamli olarak geniş bulundu ($p<0.001$) (Grafik 4.3).



Grafik 4.3: Gruplara göre LVDD ve RVDD ortalama ölçümlerinin değişimi (a: LVDD ortalama ölçüm değişimi, b: RVDD ortalama ölçüm değişimi). (1:Başlangıç değerleri, 2: PH oluştuğunda saptanan değerler 3:Tedavi sonrası değerleri)

Sağ Ventrikül Serbest Duvar Kalınlığı

SF grubunda ölçümler arasında ortalama RVWT değerinde anlamlı bir değişim bulunmadı. Diğer gruplarda PH girdikleri zaman alınan ikinci ölçümlerde ve tedavi sonrası bakılan üçüncü ölçümlerde ortalama RVWT'da anlamlı derecede artış vardı ($p<0.05$). Sadece sildenafil tedavisi alan grupta bakılan üçüncü ölçümde ortalama RVWT'da anlamlı incelmeye izlendi (Grafik 4.4).



Grafik 4.4: Gruplara göre sağ ventrikül duvar kalınlığı (RVWT) ortalama ölçüm değeri (RV: Sağ ventrikül, 1:Başlangıç değerleri 2: PH oluştuğunda saptanan değerler 3:Tedavi sonrası değerleri)



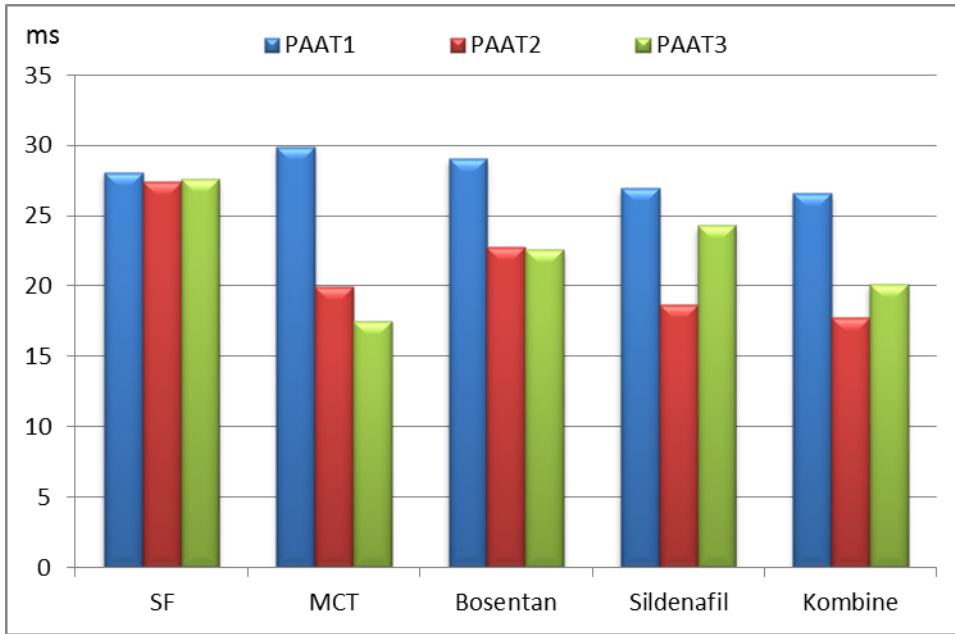
Resim 4.1: Sağlıklı bir sıçanın apikal dört boşluk görüntüsü.



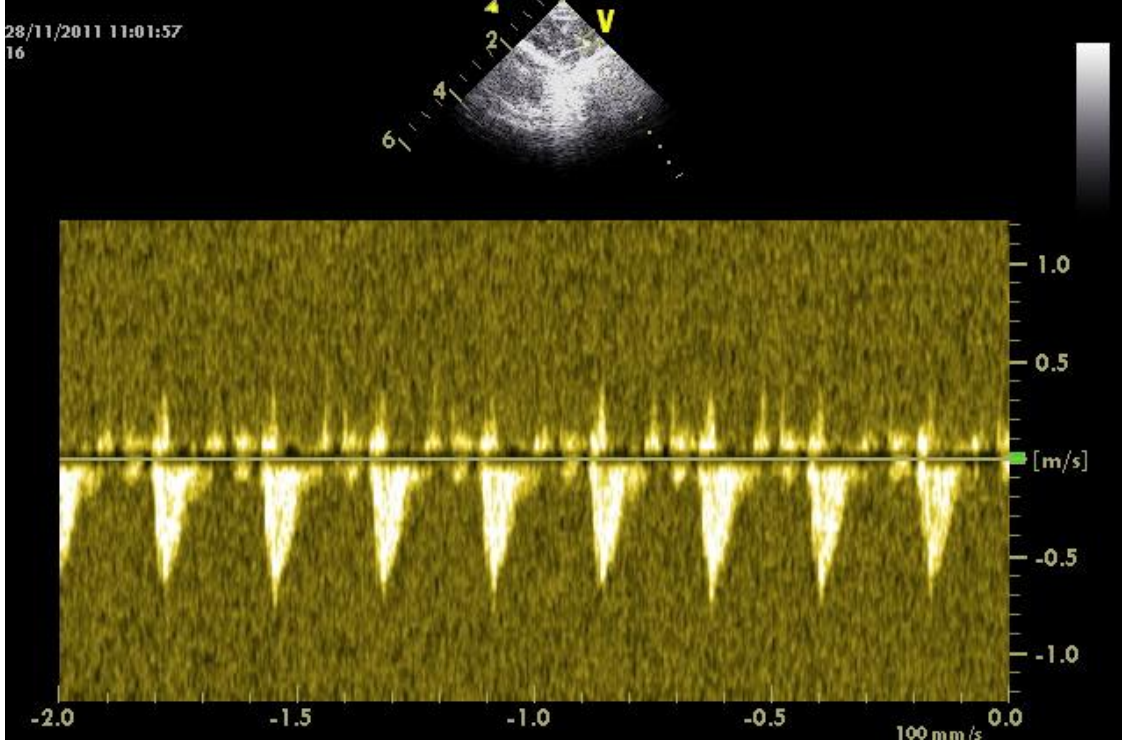
Resim 4.2: PAH gelişmiş bir sıçanın apikal dört boşluk görüntüsü.

Pulmoner Arter Akselerasyon Zamanı

Başlangıç aşamasında bakılan ortalama PAAT açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. PH oluştuktan sonra bakılan ikinci ölçümde, SF dışındaki gruplarda ortalama PAAT'da anlamlı derecede azalma saptandı ($p<0.001$). Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede diğer tüm gruplarda SF grubuna göre PAAT değeri anlamlı derecede kısa bulundu. Sildenafil, bosentan ve kombine ilaç tedavisi alan gruplarda PAAT'ın MCT grubuna göre daha uzun olduğu belirlendi ($p<0.001$) (Şekil 4.2). Ortalama PAAT, MCT grubunda en düşük, SF grubunda ise en uzun idi. PAH gelişmiş bir sıçanın EKO ile değerlendirilen PAAT görüntüsü Resim 4.3'te gösterilmiştir.



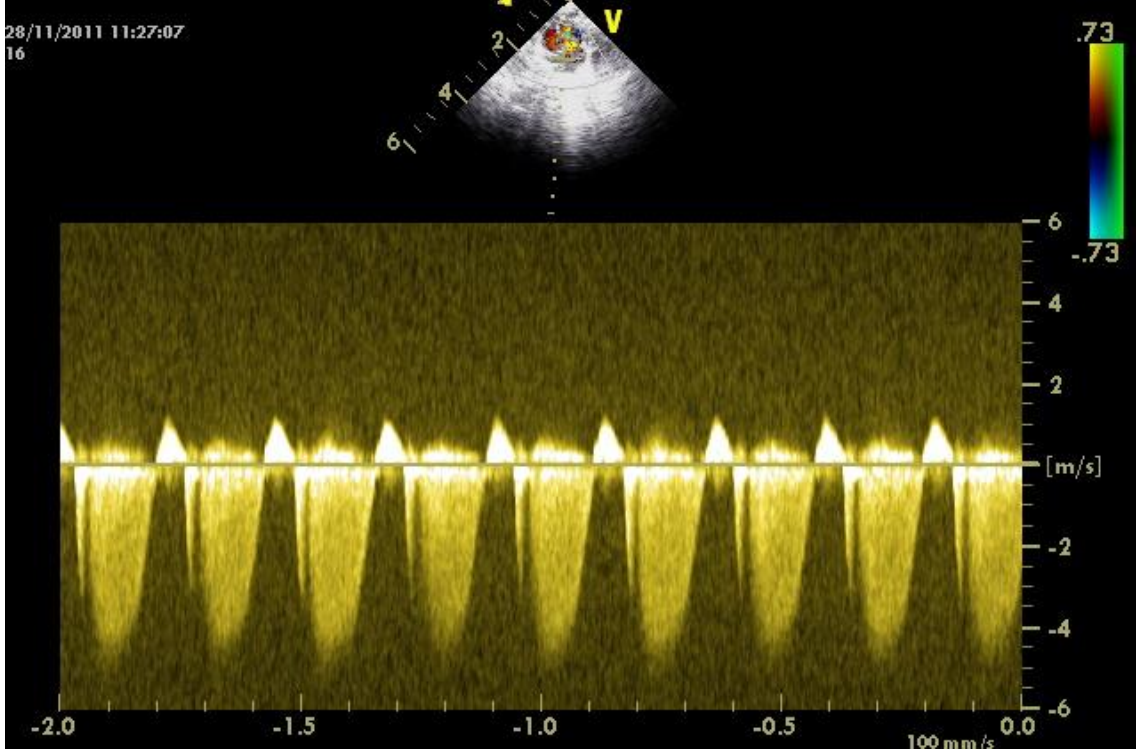
Şekil 4.2: Gruplara göre PAAT değerinde değişim. (PAAT1: Başlangıç ölçümleri, PAAT2: PAH girdiklerinde alınan ikinci ölçüm değerleri, PAAT3: Tedavi sonrası yapılan üçüncü değerlendirme)



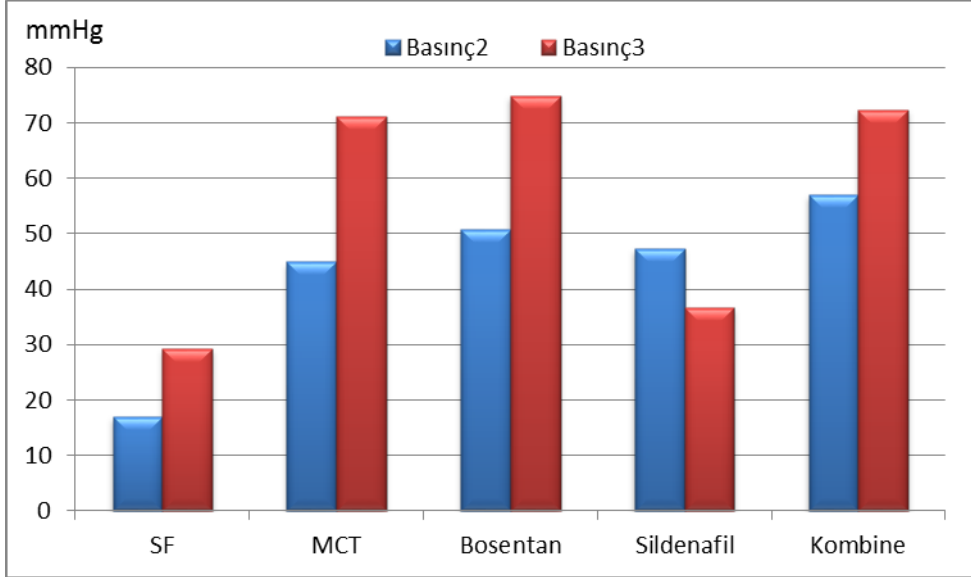
Resim 4.3: PAH gelişmiş bir sıçanın pulmoner arter akselerasyon zamanı görüntüsü.

Sağ Ventrikül Basıncı ve Ortalama Pulmoner Arter Basıncı

Başlangıçta grupların TY'den hesaplanan sağ ventrikül basınçları arasında anlamlı bir fark yoktu. Sıçanlar PH'a girdiklerinde alınan ikinci ölçümde, tüm gruplarda SF grubu ile karşılaştırıldığında, PA basıncını yansıtan sağ ventrikül basıncının anlamlı derecede arttığı saptandı ($p < 0.001$) (Resim 4.4). Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede, sadece sildenafil tedavisi alan grupta sağ ventrikül basıncında anlamlı derecede azalma bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 4.3).



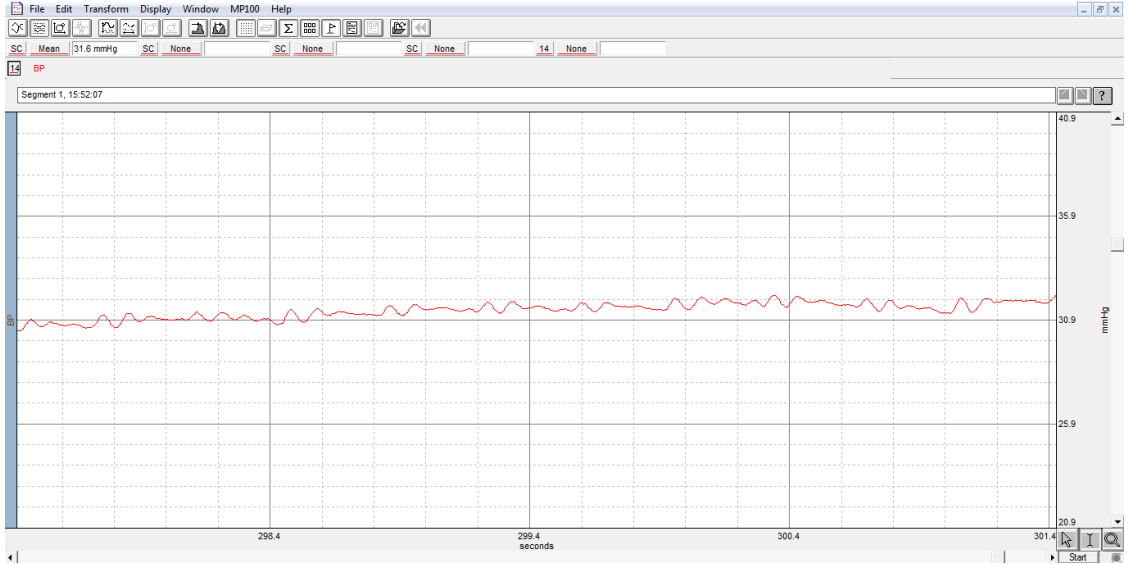
Resim 4.4: PH gelişmiş bir sıçanda saptanan triküspit yetersizliği.



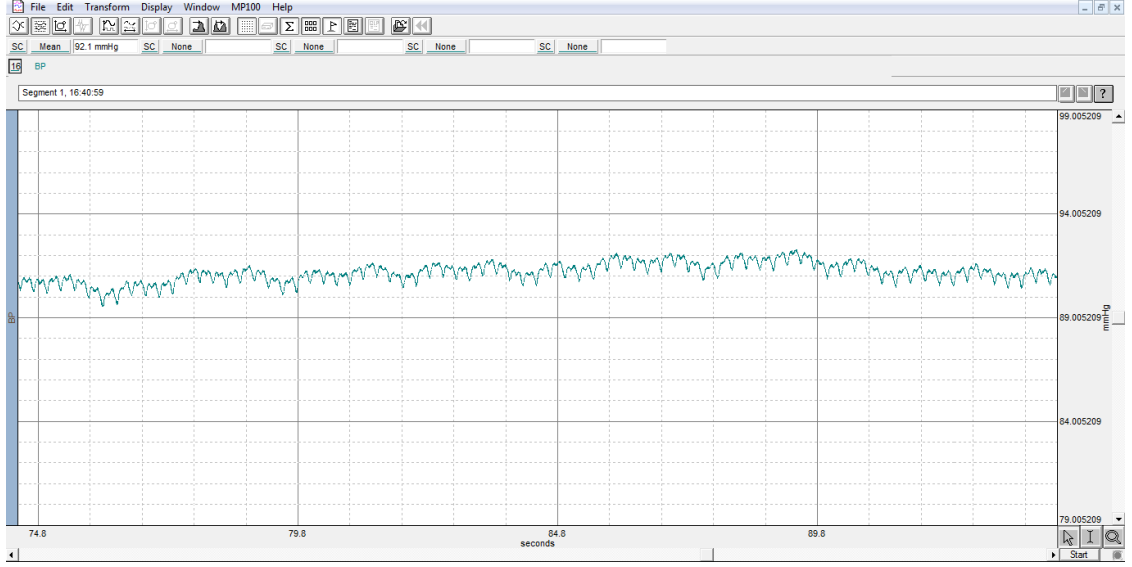
Şekil 4.3: Ekokardiyografik olarak sağ ventrikül basınç değişimi (Basınç 2: PAH geliştiği zaman alınan ölçüm değerleri, Basınç 3: Tedavi sonrası alınan ölçüm değerleri).

Deney sonunda anjiyotet yardımıyla ana pulmoner arter ve aorta basıncı ölçüldü. MCT alan tedavisiz sıçanlarda PA basıncı en yüksek iken, SF

grubunun PA basıncı en düşük bulundu ($p=0.044$). Tedavi alan grupların PAB'ında MCT grubuna göre azalma olmakla birlikte bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak bu azalma kombine tedavi ve sildenafil alan grupta, tek başına bosentan tedavisi alan gruba göre daha belirgindi. Ve bu iki grubun PAB değerleri çok yakındı (Kombine tedavi alan grupta: 30.88 mmHg; Sildenafil tedavisi alan grupta: 32.13 mmHg). Oysa ki bosentan tedavisi alan grubun PAB'ı (42 mmHg), tedavisiz MCT grubuna (42 mmHg) çok benzer bulundu. Ana pulmoner arter basıncı bakıldıktan sonra sıçanlarda kanama gerçekleştiğinden, bazı sıçanların aorta basıncı uygunsuz olarak düşük bulunduğu için değerlendirmeye alınmadı. Sıçandan alınan pulmoner arter ve aorta basınç kayıtları resim 4.5 ve resim 4.6'da gösterilmiştir.



Resim 4.5: Sıçandan alınan pulmoner arter basınç kaydı



Resim 4.6: Sıçandan alınan aort basınç kaydı

4.4. Sıçanların Kalp Ağırlıkları ve Patolojik İncelemesi

Deney sonunda PA ve aorta basıncı alındıktan sonra sıçanların kalbi damar çıkışlarının proksimalini içerecek şekilde çıkarıldı ve hassas tartı ile tartıldı. Ortalama kalp ağırlığı bakıldığında gruplar arasındaki fark anlamlıydı. Diğer tüm grupların kalp ağırlık ortalama ölçüm değerlerinin SF grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu belirlendi ($p < 0.001$). MCT grubunda kalp ağırlık ortalamasının en fazla olduğu görüldü. Sadece sildenafil tedavisi alan grupta kalp ağırlık ortalaması MCT grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu diğer gruplar ile MCT arasında anlamlı fark saptanmadı ($p < 0.001$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Sıçanların kalp ağırlığı ortalama değerleri

Gruplar	Kalp Ağırlığı (mg)
SF grubu	0,855±0,045
Sildenafil	1,086±0,159
Bosentan	1,224±0,082
Kombine tedavi	1,247±0,145
MCT	1,298±0,132

Kalp ağırlıkları değerlendirildikten sonra elektron mikroskopi için örnekler alındı. Sonrasında, sıçanların kalp dokusundan kapak düzeyinin hemen altında olacak şekilde, 3 mm kalınlığında transvers dilim çıkarıldı. Her iki ventrikül boşluğunu, ventrikül duvarlarını ve septumu içerecek şekilde olan bu dilimler ışık

mikroskobisinde incelendi.

Tedavisiz MCT grubunda diğer gruplar ile karşılaştırıldığında belirgin derecede yoğun olarak inflamatuvar hücreler görüldü. Ayrıca kontrakte hücreler ve miyofibriller izlendi. Bosentan tedavisi alan grupta miyofibriller ve inflamatuvar hücreler izlendi. Sildenafil tedavisi alan grupta arterler ve venüller konjesyone idi ve inflamatuvar hücreler izlendi. Diğer gruplardan farklı olarak perivasküler alanda miyofibrozis izlendi. Kombine tedavi alan gruptaki inceleme, sildenafil tedavisi alan gruba benzemekle birlikte, inflamatuvar hücreler ve perivasküler fibrozis daha az izlendi.

Ayrıca sağ ventrikül duvarının fotoğrafları çekilerek adobe fotoshop CS5 extended programında sağ ventrikül duvar kalınlığı ölçüldü. Duvar kalınlığının tedavisiz MCT grubu ve tedavi alan diğer gruplarda, SF grubuna göre anlamlı derecede arttığı bulundu ($p<0.001$). Sildenafil tedavisi alan grupta bu kalınlaşmanın, EKO bulgularına korele olarak, bosentan ve kombine tedavi alan gruplara göre daha az olduğu ancak istatistiksel fark olmadığı görüldü.

4.5. Sıçan Dokularının Elektron Mikroskobisi ile Değerlendirilmesi

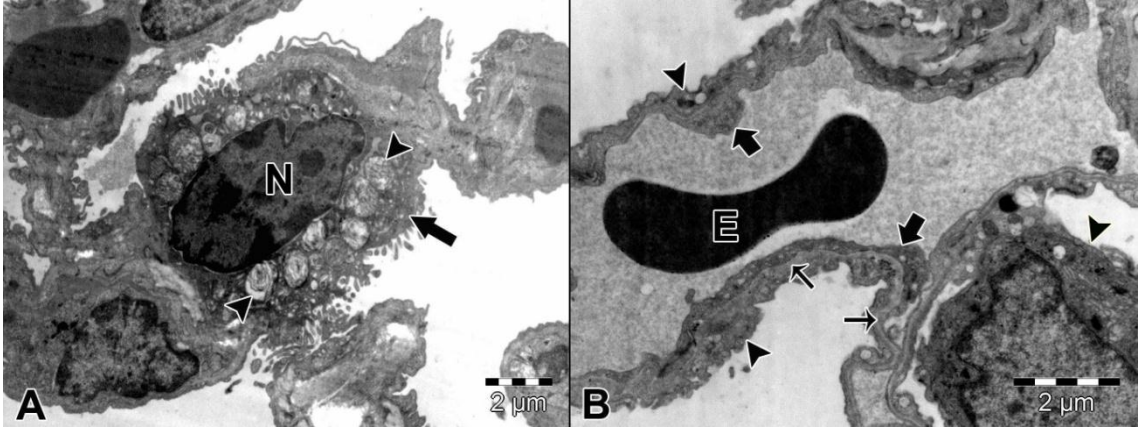
Yedinci haftalarını tamamlamış sıçanların, kalp ve akciğer dokuları bütünlükleri bozulmadan çıkarıldı. Çıkarılan akciğer ve sağ ventrikül örnekleri, 1mm^3 lük parçalara bölündü ve elektron mikroskobisi ile incelendi.

Akciğer Dokusunun Elektron Mikroskobik Bulguları

Akciğer dokusunun elektron mikroskobik incelemesinde SF (kontrol) grubuna ait alveoler epiteldeki tip II pnömositlerin normal büyüklük ve yapıda lamellar tarzda sürfaktan içeren veziküllere sahip olduğu belirlendi. Bu hücrelerin genel morfolojik özellikleri de normal yapıdaydı. Kan damarlarını döşeyen endotel hücreleri ve tip I pnömositler ile bu hücrelerin bazal laminaları da morfolojik olarak normaldi (Resim 4.7).

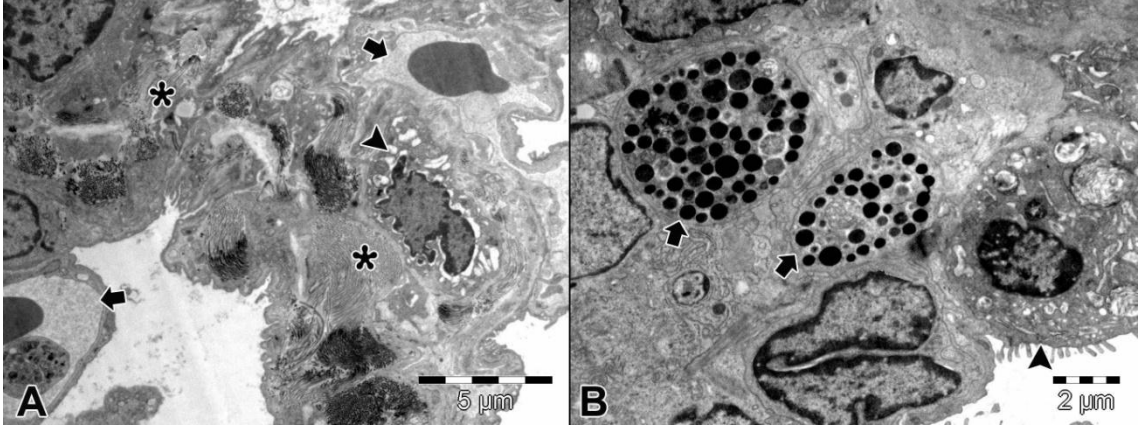
Tedavisiz MCT grubu ile bosentan tedavisi alan gruba ait örnekler benzer morfolojik özelliklere sahipti. Bu gruplarda tip I ve tip II pnömositler ile kan damarlarını döşeyen endotel hücreleri normal morfolojik özelliklere sahipken, interalveoler septumlarda belirgin bağ dokusu ve inflamatuvar hücre artışı izlendi (Resim 4.8 ve Resim 4.9). Sildenafil ve kombine tedavi alan grupta da tip

I ve tip II pnömositler ile kan damarlarını döşeyen endotel hücreleri normal morfolojik özelliklere sahipken interalveoler septumlarda belirgin bağ dokusu ve inflamatuvar hücre artışı saptandı (Resim 4.10 ve Resim 4.11). Ancak bu gruptaki bağ dokusu ve inflamatuvar hücre artışı monocrotaline ve bosentan gruplarına göre daha az yoğundu.

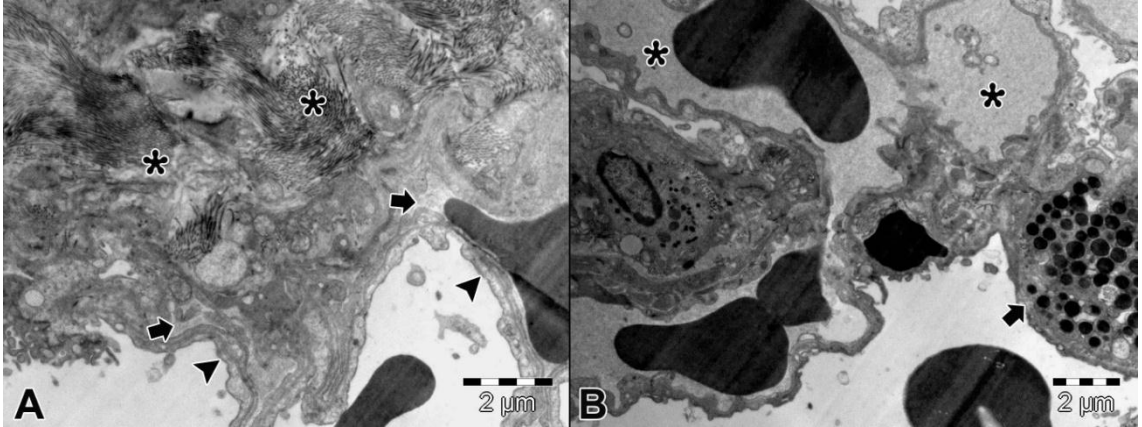


Resim 4.7: SF grubunda akciğer dokusunun normal morfolojik görünümü.

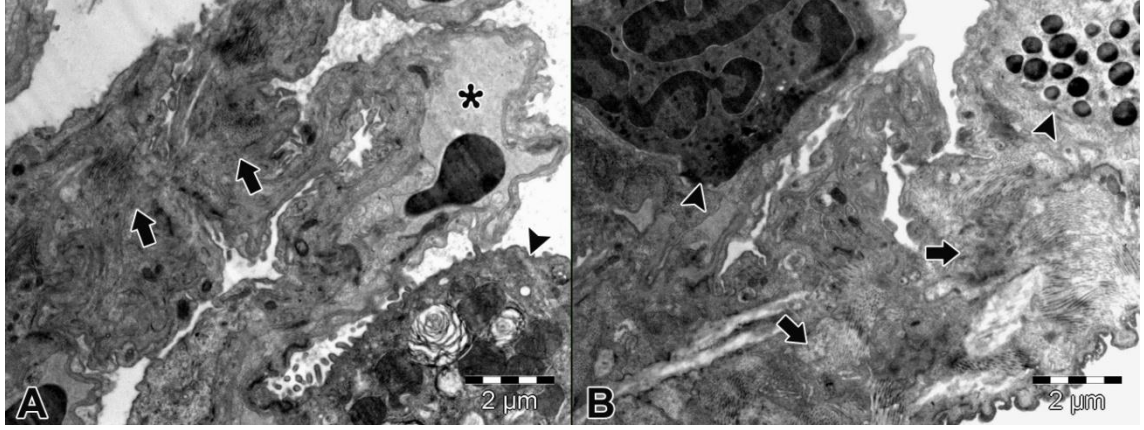
(A. Normal morfolojik özelliklere sahip tip II pnömosit (ok) izlenmektedir. Sürfaktan içeren veziküller (ok başı), nükleus (N). x7500. B. Kan damarlarını döşeyen endotel hücreleri (kalın ok) ve tip I pnömositler (ok başı) ile bu hücrelerin bazal laminalarının (ince ok) normal morfolojik özelliklere sahip oldukları gözlenmektedir. Eritrosit (E). x12000)



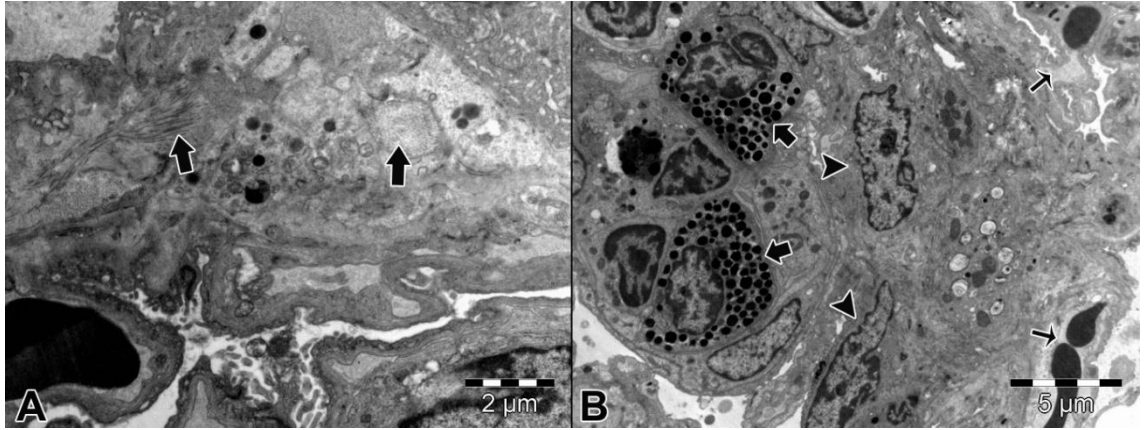
Resim 4.8: MCT grubu akciğer dokusuna ait elektron mikroskopik inceleme. (A. İnteralveoler septumlarda belirgin bağ dokusu artışı (yıldız) izlenmektedir. Bağ dokusu hücresi (ok başı), kan damarı (ok). x6000. B. İnteralveoler septumda inflamatuvar hücreler (ok) gözlenmektedir. Tip II pnömosit (ok başı). x7500)



Resim 4.9: Bosentan grubu akciğer dokusuna ait elektron mikroskopik inceleme. (A. İnteralveoler septumlarda belirgin bağ dokusu artışı (yıldız) izlenmektedir. Tip I pnömositler (ok başı), kan damarı (ok). x10000. B. İnteralveoler septumda inflamatuvar hücre (ok) gözlenmektedir. Kan damarı (yıldız). x7500)



Resim 4.10: Sildenafil grubu akciğer dokusuna ait elektron mikroskopik inceleme. (A. İnteralveoler septumlarda belirgin bağ dokusu artışı (ok) izlenmektedir. Tip II pnömosit (ok başı), kan damarı (yıldız). x10000. B. İnteralveoler septumda inflamatuvar hücreler (ok başı) ve belirgin bağ dokusu artışı (ok) gözlenmektedir. x10000)



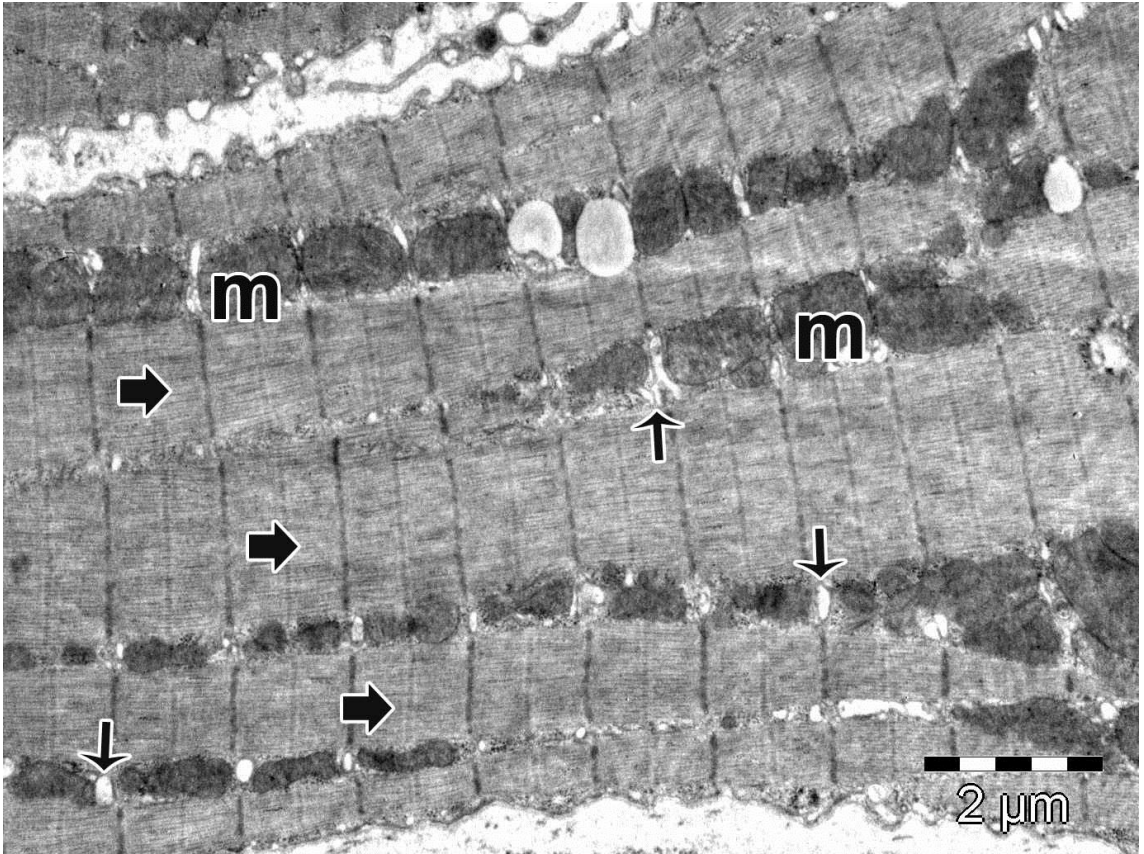
Resim 4.11: Kombine tedavi grubu akciğer dokusuna ait elektron mikroskopik inceleme. (A. İnteralveoler septumlarda belirgin bağ dokusu artışı (ok) izlenmektedir. x10000. B. İnteralveoler septumda inflamatuvar hücreler (kalın ok) gözlenmektedir. Kan damarı (ince ok), bağ dokusu hücresi (ok başı). x5000)

Sağ Ventrikül Elektron Mikroskopik Bulguları

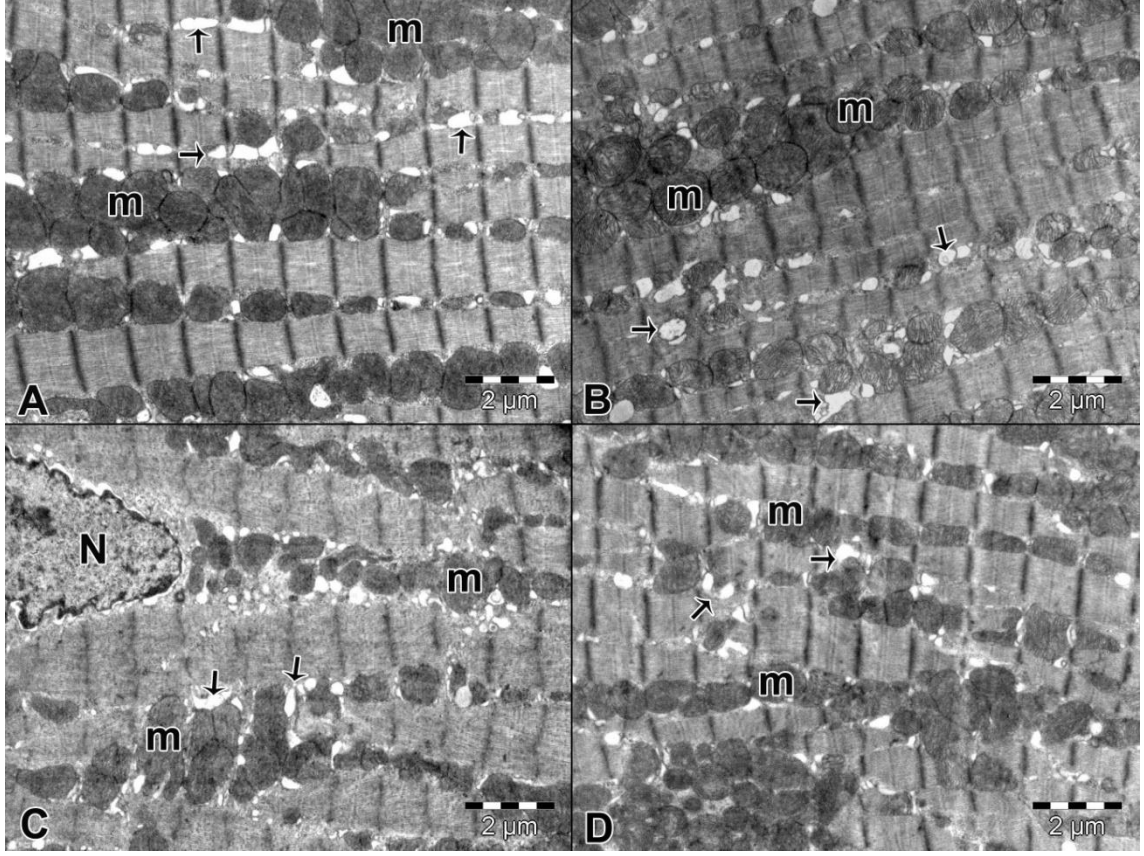
SF (kontrol) grubuna ait kalp kası hücrelerinin normal morfolojik özelliklere sahip olduğu saptandı. Sarkoplazmada bulunan miyofibrillerin düzenli

bir dizilim gösterdiği, sarkomer yapısının korunduğu, miyofibriller arasında bulunan mitokondriyonların ve diğer organellerin normal yapıda oldukları izlendi (Resim 4.12).

Tedavisiz MCT, bosentan, sildenafil ve kombine tedavi alan gruplarında da kalp kası hücreleri genel olarak normal morfolojik özelliklere sahipti. Miyofibrillerin düzenli bir dizilim gösterdiği, miyofibrillerin arasında yerleşen mitokondriyonların ve diğer organellerin normal yapıda oldukları saptandı. Bazı hücrelerde sarkoplazmik retikulum sisternalarında genişlemelerin olduğu gözlemlendi (Resim 4.13).



Resim 4.12: SF grubu kalp kası hücrelerinin normal morfolojik özelliklere sahip olduğu izlenmektedir. (Mitokondri (m), miyofibriller (kalın ok), sarkoplazmik retikulum sisternaları (ince ok). x10000)



Resim 4.13: Grupların kalp kası hücrelerine ait elektron mikroskopik incelemesi. (A. Monocrotaline grubu. B. Bosentan grubu. C. Sildenafil grubu. D. Kombine tedavi grubu. Gruplarda genel olarak normal morfolojik özelliklere sahip kalp kası hücreleri gözlenmektedir. Sarkoplazmik retikulum sisternalarında genişleme (ok), mitokondri (m), nükleus (N). x10000)

5. TARTIŞMA

İnsan PH gruplarının tüm klinikopatolojik özelliklerini, hayvan modellerinde göstermek olanaksız olsa da çeşitli hayvan modelleri ile PAH'ın daha iyi anlaşılması ve tedavi seçeneklerinin kıyaslanması mümkündür⁹⁸. PAH tedavisinde bugüne kadar onay alan ilaçlar endotelin reseptör antagonistleri, PDE-5 inhibitörleri ve prostasiklin analoglarıdır⁹⁴. Bu çalışmada da deneysel olarak PAH oluşturulan sıçanlarda bosentan, sildenafil ve kombine tedavinin etkileri araştırıldı.

Deneysel modellerde en sık kullanılan ilaç olan MCT doğrudan endotel hasarı ile PH oluşturmaktadır⁹⁸. Bu çalışmada da deneysel PAH oluşturmak için MCT kullanıldı. Clozel ve ark. Wistar cinsi erkek sıçanlarda 60 mg/kg sc MCT ile PAH oluşturarak bosentan ve sildenafilin PAB üzerine en etkili olan dozlarını belirlemişlerdir. Bu dozlar bosentan için 300 mg/kg/gün, sildenafil için 100 mg/kg/gün olarak bildirilmiştir⁹⁹. Bu çalışmada da, bu modelden yola çıkılarak benzer dozlar kullanılmıştır.

Pulmoner hipertansiyonda sağkalımı öngördüren temel faktör sağ ventrikül fonksiyonlarıdır. Sıçanlarda MCT ile oluşturulan PAH'ta sağ ventrikülde hipertrofi ve yetersizlik geliştiği bilinmektedir^{100,101}. Bu sıçanlarda sağ ventrikül yetersizlik bulguları; kilo kaybı, kulaklarda siyanoz ve solunum sıkıntısıdır¹⁰⁰. Bizim çalışmamızda da MCT verilen tüm sıçanlarda farklı düzeylerde kilo kaybı, solunum sıkıntısı, halsizlik, baş boyun bölgesinde siyanoz gibi klinik değişiklikler görüldü. Tedavi alan sıçanlarda bu bulgular bir miktar gerilerken, tedavisiz MCT grubunda artarak devam etti. MCT grubunda iki sıçan, sağ ventrikül yetersizliği bulguları ile kaybedildi. SF ve tedavi alan tüm gruplarda kilo kaybı olmadı aksine vücut ağırlığı deney süresince anlamlı derecede arttı. Hatta PH geliştikten sonra bile bosentan grubunda kilo artışı anlamlıydı. Sadece MCT grubunda belirgin kilo kaybı görüldü. Bu da bosentan, sildenafil ve kombine tedavilerin hepsinin klinik olarak sıçanlarda iyileşme sağladığını düşündürdü.

Deneysel modellerde MCT sonrası PH gelişimini monitörize etmek için bazı EKO parametreleri kullanılmaktadır. Hardziyenka ve ark. deneysel PAH modelinde RVWT ile sağ ventrikül hipertrofisi, RVDD ile sağ ventrikül dilatasyonu ve TAPSE ile de sağ ventrikül kontraktilesini değerlendirmişlerdir.

Hatta, aynı çalışmada, MCT verildikten ortalama 22 gün sonra ilk etkilenen EKO parametrelerinin RVWT ve PAAT olduğu, 27 gün sonra RVDD artışı ve 28 gün sonra TAPSE değerinde azalma olduğu bildirilmiştir¹⁰⁰. Literatürde bu EKO parametre değişikliklerini gösteren birçok çalışma vardır^{99,100}. Çalışmamızda da, benzer şekilde, MCT sonrası ölçümlerde PAH gelişimi ile PAAT'nin azaldığı, RVWT ve RVDD'nin arttığı belirlendi.

Deneysel PAH modellerindeki tedavilerin EKO parametreleri üzerine etkileri de araştırılmıştır. Mouchaers ve ark. PH oluşturulan sıçanlarda yaptıkları çalışmalarında sadece kombine tedavi alan grupta RVDD ölçümlerinde azalma olduğu, sildenafil grubunda da azalma olmakla birlikte istatistiksel anlam içermediği ve bosentan grubunda azalma olmadığını bildirmişlerdir¹⁰². Bizim çalışmamızda da, istatistiksel fark olmasa da, sildenafil ve bosentan grubunda bir miktar azalma olduğu ancak kombine grupta belirgin azalma olmadığı gözlemlendi. Bosentanın kardiyomiyozitlerin hipertrofinde etkili bir inhibitör olduğu ve sildenafilin ise cGMP'yi artırarak miyokard hipertrofini azalttığı bilinmektedir^{103,104}. Çalışmamızda, sağ ventrikül hipertrofini yansıtan RVWT ölçümünde tedavi alan gruplarda bir miktar azalma olmakla birlikte sadece sildenafil tedavisi alan grupta bu azalma anlamlı idi. EKO ölçümlerini destekler şekilde, sağ ventrikül duvarının fotoshop ile yapılan ölçümlerinde de RVWT'nin PAH'a giren gruplarda, SF grubuna göre anlamlı derecede arttığı saptandı. Bu ölçümlerde tedavi grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen, sildenafil grubunda RVWT'nin en düşük olduğu bulundu. Clozel ve ark. ise PAH oluşturdukları sıçanlarda bosentan, sildenafil ve kombine tedavi alan tüm gruplarda sağ ventrikül hipertrofinde azalma olduğunu bildirmişlerdir⁹⁹. Ek olarak, çalışmamızda, sildenafil, bosentan ve kombine ilaç tedavisi alan gruplarda PAAT'ın MCT grubuna göre anlamlı derecede tekrar uzadığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar, çalışmamızda tedavi etkinliğini göstermede en iyi EKO parametresinin PAAT olabileceğini ve sildenafil tedavisinin de sağ ventrikül duvar kalınlığı üzerine en etkili ilaç olabileceğini düşündürmüştür.

PH'lu sıçanlarda sağ ventrikülün aksine LVDD değerlerinin de azaldığı bildirilmektedir. Bunun nedeninin, sağ ventrikül basınç artışı ile septumun sol ventriküle doğru itilmesi olduğu düşünülmektedir. Mouchaers ve ark. deneysel PAH oluşturulan sıçanlarda LVDD değerlerinin azaldığını, sildenafil alan grupta

arttığını, bosentan alan grupta ise artmadığını bildirmişlerdir¹⁰². Bizim çalışmamızda da benzer şekilde LVDD değerleri MCT verildikten sonra anlamlı olarak azaldı. Sildenafil ve kombine tedavi alan grupta, MCT grubuna göre anlamlı derecede artış olduğu ancak bosentan tedavisi alan grupta artmadığı belirlendi. Çalışmamızda sağ ventrikül duvar kalınlığı üzerine en etkili ilaç sildenafil gibi görüldüğünden, bağlantılı olarak LVDD değerleri de bu grupta yüksek bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda, PH gelişen sıçanlarda, literatüre benzer şekilde, hem EKO ile ölçülen sağ ventrikül basınçları hem de invaziv PAB değerleri SF grubuna göre anlamlı derecede yüksekti⁹⁹⁻¹⁰¹. Tedavi edilen gruplarda sağ ventrikül basınçları ve invaziv PAB değerlerinin MCT grubuna göre bir miktar azaldığı izlendi. Ancak, sadece sildenafil tedavisi alan grupta EKO ile ölçülen sağ ventrikül basıncındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi. Çalışmamıza benzer şekilde, PAH oluşturulan wistar cinsi sıçanlarda yapılan bir çalışmada, bosentan, sildenafil ve kombine tedavi ile tedavisiz grup arasında invaziv sağ ventrikül basınçları arasında belirgin fark saptanmamıştır¹⁰². İstatistiksel anlam içermese de, bizim çalışmamıza benzer şekilde, sildenafil ve kombine tedavi alan grubun sağ ventrikül basınçlarının bir miktar azaldığı, bosentan alan grubun ise MCT grubuna yakın olduğu bildirilmiştir. Clozel ve ark. ise farklı olarak, tedavi alan gruplarda PAB değerlerinde azalma olmakla birlikte bu azalmanın kombine tedavi (bosentan ve sildenafil) alan grupta en fazla olduğunu bildirmişlerdir⁹⁹. Sonuçlarımız, invaziv PAB ölçümlerinde fark olmasa da ekokardiyografik olarak sildenafilin pulmoner basınç üzerinde daha etkili olduğunu düşündürmektedir.

Deneysel PAH oluşturularak sık kullanılan ilaçların yanısıra BNP ve fasudil gibi ajanların etkinliği de karşılaştırılmıştır. Deneysel PAH oluşturulan ve 14. gün tedavi başlanan bir çalışmada bosentan, sildenafil ve fasudilin sağ ventrikül sistolik basıncını ve PVD azalttıkları ancak bu azalmanın fasudil tedavisi alan grupta daha belirgin olduğu bulunmuştur. Ek olarak sadece fasudil tedavisi alan grupta sağ ventrikül hipertrofisinde ve pulmoner remodelingde anlamlı derecede azalma saptanmıştır¹⁰⁵. Ancak bu çalışmada düşük doz MCT ile hafif PAH oluşturulduğundan bosentan ve sildenafilin PAB üzerine olan etkilerinin iyi değerlendirilemediğini vurgulamışlardır. Carlino ve ark. deneysel

PAH oluşturdıkları bir çalışmada, sildenafil ve BNP'nin tek başına verildiğinde sağ ventrikül basıncında anlamlı derecede azalma oluşturduğunu ancak, birlikte kullanıldığında belirgin etki saptanmadığını göstermişlerdir¹⁰⁶. Buna karşın insanlarda BNP infüzyonu ve oral sildenafil tedavisinin birlikte kullanımında ortalama PAB ve PVD değerlerinde azalma olduğu da bildirilmiştir¹⁰⁷. Bu sonuçlar deneysel çalışmalar ile insanlardaki tedavilerde farklı etkiler gözlenebileceğini desteklemektedir.

PAH hastalarındaki klinik araştırmalarda, bosentan, sildenafil ve kombine tedavide sadece klinik parametrelerin değerlendirildiği çalışmalarda genellikle kombine tedaviye ilişkin olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Hooper ve ark İPAH tanısı alan DSÖ-FSIII ve IV grubundaki dokuz hastaya bosentan tedavisi alırken 6 dakikalık yürüme mesafesinde kısalma olması üzerine sildenafil eklemiştirler. Kombine tedavi başladıktan sonra yürüme mesafesinde artış olduğu gösterilmiştir¹⁰⁸. Mathai ve ark, idiyopatik ve skleroderma ile ilişkili PAH hastalarına, bosentan tedavisi alırken klinik bozulma olması üzerine sildenafil tedavisi eklemiştirler. Kombine tedavi sonrası yapılan değerlendirmede, İPAH grubunda yürüme mesafesi ve klinik sınıflamada anlamlı iyileşme görülmesine rağmen, skleroderma ile ilişkili PAH grubunda fark bulunamamıştır¹⁰⁹. PAH tanısıyla izlenen 123 hastada yapılan başka bir klinik çalışmada, bosentan tedavisi alan hastaların, 2 yıl sonunda %40'nın bosentan ve sildenafil kombinasyon tedavisine ihtiyaç duydukları, hatta %20 sinin bu tedaviye ek olarak prostanoidlere gereksinim duydukları rapor edilmiştir¹¹⁰.

Klinik değerlendirmenin yanısıra invaziv değerlendirmelerin de yapıldığı daha detaylı araştırmalarda bulunmaktadır. DSÖ-FSII hasta grubu alınarak yapılan tek çalışma olan EARLY çalışmasında hastalara bosentan ve plasebo verilmiştir⁸. Bosentan başlanan hastalarda, plaseboya göre hemodinamik ve klinik olarak anlamlı düzeyde iyileşme gözlenmiştir. Ayrıca EARLY çalışmasına katılan ve daha önce sildenafil tedavisi kullanan DSÖ-FSII alt grup hastalara bosentan tedavisi eklenerek hemodinamik değerlendirme yapılmıştır. Bu kombine tedavinin tek başına bosentan alan gruptan farklı olmadığı rapor edilmiştir⁸. COMPASS-1 çalışmasında ise uzun dönem bosentan kullanan olgulara 25 mg sildenafil verilerek, akut etkilere bakılmıştır. Sildenafil verildikten bir saat sonra PVR'de %15 oranında bir azalma görülmüştür⁹⁴. Başka

çalışmalarda ise tek başına sildenafil kullanımı ile PVR'de %12-22 oranında azalma olduğu bildirilmiştir^{13,111-114}. Bu çalışmaların hepsinde PAH tedavisinde doz ve kurgu farklılıklarına rağmen sadece sildenafil kullanıldığını ve sonuçların COMPASS-1 çalışması ile karşılaştırıldığında kombine tedaviye benzer hatta bazılarının daha iyi olduğunu görmekteyiz. Sonuç olarak, klinik çalışmalarda da çelişkili sonuçlar olduğu görülmekle birlikte genel olarak sildenafilin PVD üzerine etkisi konusunda yapılan çalışmalar olumludur.

PH'da EKG'nin sağ ventrikül hipertrofisi için özgüllüğü ve özellikle de duyarlılığı çok düşük olmakla birlikte, bu hastalarda aritmiler önemli sorundur^{47,115,116}. Son yıllarda deneysel olarak oluşturulan PAH ve RVH modellerinde, sağ ventrikülde oluşan yeniden yapılanmaya bağlı, QTc süresinde uzama ve T dalga değişimi gibi elektrofizyolojik değişiklikler bildirilmiştir¹¹⁷. Sağ ventrikül hipertrofisi geliştirilen kemirici hayvan modellerinde, PAH eşlik etsin etmesin sağ ventrikül monofazik aksiyon potansiyeli süresinde ve QTc intervalinde uzama gösterilmiştir¹¹⁷. Mekanik olarak bu etki, sağ ventrikül miyositlerinde repolarizasyondan sorumlu voltaj kapılı K kanallarının (Kv1.5 ve Kv4.2) azalması sonucu görülür¹¹⁷. Yine MCT verilerek PAH oluşturulan sıçanlarda, T dalga süresinin uzadığı, T dalga değişiminin belirgin olduğu, aksiyon potansiyelinde değişim uyumsuzluğu ve miyositlerde kalsiyum artışı gösterilmiştir¹¹⁸. Klinik olarak da PAH tedavisi alan 202 hastada yapılan bir çalışmada QTc intervalinde artış ve QRS süresinde uzama izlenmiştir. Uzamış QTc intervali, sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede önemli bir biyo-belirteç olan BNP düzeyleri ve klinik kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçların deneysel olarak PAH oluşturulan modellerde gösterilen aksiyon potansiyeli süresindeki değişime bağlı olabileceği rapor edilmiştir^{115,119,120}. QTc intervalinde artış ve QRS süresinde uzama sağ ventrikül fonksiyon bozukluklarında önemlidir. Bizim çalışmamızda diğerlerinden farklı olarak QRS süresinde uzama saptanmadı. Ancak, literatür ile uyumlu olarak PAH'a giren sıçanların QT ve ST süreleri uzamıştı. Çalışmamızda, diğerlerinden farklı olarak, tedavi alan grupların da EKG kayıtları değerlendirildi. Sildenafil tedavisi alan sıçanlarda, QT ve ST sürelerinin, anlamlılık içermese de, diğer tedavi gruplarına göre daha kısa olduğu görüldü. Yine, T depolarizasyon ve repolarizasyon süreleri de literatür ile uyumlu olarak PAH'a giren gruplarda

uzamıştı. Bu ölçümlerde de, sildenafil tedavisi alan grupta uzamanın kombine ve özellikle de bosentan tedavisi alan sıçanlara göre daha kısa olduğu görüldü. Hatta, T depolarizasyon süresinde istatistiksel olarak fark da saptandı. Sonuç olarak, sildenafil tedavisi alan grubun, EKG kayıtlarının diğer gruplara kıyasla bir miktar daha iyi olduğu görüldü. Bu sonuçlar sildenafilin, muhtemelen PAH üzerine daha etkili olarak, EKG intervallerindeki uzamayı bir miktar düzelttiğini düşündürdü.

PAH'da en önemli patofizyolojik değişiklik olan pulmoner damarlarda yeniden düzenlenme, kan damarları duvarının her üç tabakasında hipertrofi ve hiperplazi ile oluşan kalınlaşmadır¹²¹⁻¹²². Çalışmamızda çıkarılan akciğer örnekleri elektron mikroskopisi ile değerlendirildiğinde, SF grubu dışındaki tüm gruplarda interalveoler septumlarda belirgin bağ dokusu ve inflamatuvar hücre artışı saptandı. Ancak, sildenafil ve kombine tedavi alan gruplardaki bu artışın yoğunluğu tek başına bosentan tedavisi alan gruba göre daha azdı. Sağ ventrikül değerlendirilmesinde, tüm gruplarda kalp kası hücreleri genel olarak normal morfolojik özellikte görüldü. Ancak bazı hücrelerde SF grubundan farklı olarak sarkoplazmik retikulum sisternalarında genişlemelerin olduğu görüldü. Kalp kasında bulunan sarkoplazmik retikulum sisternaları kalsiyum depolayan bölgelerdir PAH'da sağ ventrikül miyositlerinde repolarizasyondan sorumlu voltaj kapılı Kv kanallarının (Kv1.5 ve Kv4.2) azalması sonucunda, hücre içi kalsiyum seviyesinin arttığı gösterilmiştir^{117,118}. Genel olarak PAH gelişen sıçanlarda gözlediğimiz sarkoplazmik retikulum sisternalarında genişlemelerin kalbin kasılabilirliğini arttırmak için kalsiyum depolarını artırmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Sonuçta, histopatolojik olarak sildenafil ve kombine tedavi alan gruplardaki iyileşmenin, bosentan grubuna göre daha iyi olduğu belirlendi.

PAH hızlı ilerleyen, hayatı tehdit eden, tedavi edilmediğinde kötü seyirli olan bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi uzun vadede klinik ve hemodinamik gelişmeleri olumlu etkiler. Farklı patolojik süreçlerde etkili ilaçların kullanımını hedefleyen kombinasyon tedavisi sık tercih edilen bir seçenek durumuna gelmiştir. Ancak, bu ilaçların seçimi, zamanlaması ve birlikte kullanıldığında ne kadar etkin olabileceği gibi birçok soru yanıt beklemektedir. Bosentan ve sildenafilin kombine kullanımında farmokokinetik etkileşim olduğu bilinmektedir.

Bosentan, kombine kullanımda sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP3A4 ve CYP2C9'un aktivitelerini artırarak sildenafil düzeylerini azaltmaktadır. Sildenafil ise bosentan düzeyini, organik anyon transport polipeptidleri OATP1B1 ve OATPB3'ün hepatik alımlarını inhibe ederek arttırır¹²³. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda, bu etkileşimin güvenlikte azalma ile bağlantılı olduğunu kanıtlayan bir bulgu elde edilememiştir¹²⁴. Buna rağmen sildenafilin klinik etkinliğinde azalma olup olmadığı tartışmalıdır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, onaylanmış dozlarda bosentan ve sildenafil kombinasyon tedavisinde bosentanın maksimum konsantrasyonunda %42 oranında artış ve sildenafilin maksimum konsantrasyonunda ise %55 oranında azalma olduğu rapor edilmiştir¹²⁵. Bu gözlemler, bosentan ile sildenafil arasındaki farmokinetik etkileşiminin daha iyi araştırması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca, bazı İPAH hastalarının hemodinamik bulguları kullanılan tedavi yöntemleri ile neredeyse normal düzeye gelebilirken, bazı hastalar tedaviye yanıtız kalmaktadır. Bunun nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte farklı fenotipik özellikler ve tanı konulduğunda hastalarda zaten remodeling gelişmiş olabileceği üzerinde de durulmaktadır. Ayrıca gelişmiş olan remodeling ilerleyicidir ve bu hastalar tedavi edici ajanlara karşı oldukça dirençlidir¹²⁶. EARLY çalışmasında da ne kadar erken tedaviye başlanırsa o kadar etkin olduğu ortaya konulmuştur⁸.

Sonuç olarak, bu deneysel çalışmada PAH gelişen sıçanlarda özellikle sildenafil ve kombine tedavinin bir miktar daha etkili olduğu belirlendi. Diğer yandan, bosentan tedavisi alan grubun EKO, EKG ve hemodinamik sonuçlarında belirgin bir iyileşme olmamasına karşın, sıçanlarda klinik olarak iyileşme ve hatta kilo artışı olduğu görüldü. Ancak, deneysel ve klinik sonuçlar tam olarak karşılaştırılmayacağı için bu konuda yorum yapmak zordur. Bugüne kadar yapılan klinik ve deneysel çalışmaların sonuçlarına göre, tedavi seçeneği olarak uygun görülse de, sildenafilin tek başına veya bosentan ile birlikte kullanıldığında etkilerinin farklı olup olmadığı hakkında da karar vermek mümkün değildir. PAH'da mevcut tedavi seçenekleri ile sağkalım ve hemodinamik bulgular kısmen iyileşse de ölüm oranı halen yüksektir. Bu nedenle çeşitli biyopatolojik mekanizmaları hedefleyen, hastalığın klinik ve pronozunu daha olumlu etkileyecek tedavi seçenekleri araştırılmalıdır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. MCT verilen tüm sıçanlarda takipne, siyanoz, halsizlik ve kilo kaybı gibi PAH'ın klinik bulguları gelişti. Tedavi alan gruplarda klinik bulgularda iyileşme ve kilo artışı izlenirken, tedavisiz MCT grubunda kilo kaybı ve klinik kötüleşme devam etti.
2. MCT verilen sıçanların ekokardiyografik incelemesinde; RVDD'da genişleme, RVWT'de kalınlaşma, PAAT ve LVDD ölçümünde de azalma olduğu görüldü (Sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$). Ayrıca, triküspit yetersizliğinden ölçülen sağ ventrikül basıncında da anlamlı artış saptandı ($p<0.001$). PAH gelişen sıçanlarda sağ ventrikül fonksiyonlarının EKO ile değerlendirilebileceği gösterildi.
3. Tedavi sonunda EKO ile RVWT ölçümlerinde tedavi alan gruplarda bir miktar azalma olmakla birlikte, sadece sildenafil tedavisi alan grupta bu azalma anlamlı bulundu ($p<0.05$). Ayrıca patoloji preparatlarından elde edilen sağ ventrikül duvarının fotoğrafları çekilerek yapılan RVWT ölçümlerinde de PAH'a giren tüm gruplarda artış saptandı ($p<0.001$), ancak tedavi grupları arasında fark yoktu. Bununla birlikte sildenafil tedavisi alan grupta RVWT değerlerinin en ince olduğu görüldü. Bu sonuçlar, sildenafil tedavisinin sağ ventrikül duvar kalınlığı üzerine en etkili ilaç olabileceğini düşündürdü.
4. Tedavi sonrası LVDD değerleri, sildenafil ve kombine tedavi alan gruplarda, MCT grubuna göre anlamlı derecede artış gösterirken ($p<0.001$), bosentan tedavisi alan grupta bu artışın olmadığı belirlendi. RVDD değerinde ise tedavi alan gruplarda bir miktar azalma olmakla birlikte MCT grubundan anlamlı derecede farklı olmadığı belirlendi.
5. Tedavi sonrası PAAT değerleri tedavi alan gruplarda, MCT grubuna göre anlamlı derecede uzamıştı ($p<0.001$). Bu da tüm ilaçların tedavide bir miktar etkili olduğunu desteklemektedir.
6. Tedavi sonrası sağ ventrikül basıncı hem EKO hem de invaziv olarak değerlendirildi. Tedavi gruplarında EKO ile ölçülen sağ ventrikül basıncı bir miktar azalırken, sadece sildenafil tedavisi alan grupta bu azalma anlamlı idi

($p < 0.001$). İnvaziv olarak ölçülen PAB değerleri, tedavisiz MCT grubunda en yüksek idi ($p = 0.044$). İstatistiksel fark olmasa da PAB değerleri sildenafil ve kombine tedavi alan grupta daha düşüktü.

7. PAH oluşan sıçanlarda QT ve ST interval süreleri ile T depolarizasyon ve T repolarizasyon süreleri SF grubuna göre anlamlı derecede uzun bulundu (Sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.045$, $p < 0.001$). Bu ölçümlerde, sildenafil tedavisi alan grupta uzamanın kombine ve özellikle de bosentan tedavisi alan sıçanlara göre daha kısa olduğu görüldü. T depolarizasyon süresinde istatistiksel fark da saptandı ($p < 0.05$). Bu bulgular sildenafil tedavisinin EKG intervallerindeki uzamayı bir miktar düzelttiğini düşündürdü.
8. Sıçanların akciğer örnekleri elektron mikroskopisi ile değerlendirildiğinde, sildenafil ve kombine tedavi alan gruplarda, interalveoler septumlarda belirgin bağ dokusu ve inflamatuvar hücre artışı olduğu ancak yoğunluğun, bosentan ve MCT grubuna göre daha az olduğu saptandı. Akciğerin histopatolojik inceleme sonuçları, sildenafil ve kombine tedavi alan gruplardaki iyileşmenin, bosentan grubuna göre daha iyi olduğunu destekler nitelikteydi.
9. Histopatolojik sağ ventrikül değerlendirilmesinde, tüm gruplarda kalp kası hücreleri genel olarak normal morfolojik özelliklerini korurken, bazı hücrelerde SF grubundan farklı olarak sarkoplazmik retikulum sisternalarında kalsiyum seviyesi artışına bağlı genişlemelerin olduğu görüldü.
10. Bütün değerlendirme yöntemlerine bakıldığında sonuçların, sildenafil ve kombine tedavi alan gruplarda daha iyi olduğu düşünüldü. Hatta bazı sonuçların (RVWT ölçümünde ve EKG bulgularında olduğu gibi) tek başına sildenafil tedavisi alan grupta daha iyi olduğu saptandı. Bunun nedeninin, kombine kullanımda bosentan ile sildenafil etkileşimi olabileceği düşünüldü.
11. Bosentan tedavisi alan grubun EKO, EKG ve hemodinamik sonuçlarında belirgin bir iyileşme olmamasına karşın sıçanlarda klinik olarak iyileşme ve hatta kilo artışı olduğu görüldü. Deneysel çalışmalar ve insanlardaki tedavilerde farklı etkiler gözlenebileceği düşünüldü.

12. Sonuç olarak, bu deneysel çalışmada PAH gelişen sıçanlarda özellikle sildenafil ve kombine tedavinin bir miktar daha etkili olduğu belirlendi. Ancak, deneysel ve klinik sonuçlar tam olarak karşılaştırlamayacağı için bu konuda yorum yapmak zordur. PAH'da mevcut tedavi seçenekleri ile sağkalım ve hemodinamik bulgular kısmen iyileşe de ölüm oranı halen yüksektir. Bu nedenle çeşitli biyopatolojik mekanizmaları hedefleyen, hastalığın klinik ve pronozunu daha olumlu etkileyecek tedavi seçenekleri araştırılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registr. *Ann Intern Med* 1991; 115:343–349.
2. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352:719-725.
3. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107:216-223.
4. Kalogeropoulos AP, Vega D, Smith AL, Georgiopoulou VV. Pulmonary hypertension and right ventricular function in advanced heart failure. *Congest Heart Fail.* 2011; 17:189-198.
5. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012; 379:537-546.
6. Andersen A, Nielsen JM, Peters CD, et al. Effects of phosphodiesterase-5 inhibition by sildenafil in the pressure overloaded right heart. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:1158-1165.
7. Rich S. Primary pulmonary hypertension: Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension 1998. World Health Organization, Geneva 1998.
8. Galie` N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:2093–2100.
9. Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and a new observations. *Chest* 2000; 162:1964-73.
10. Rubin LJ, Badesch DB. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med.* 2005 Aug 16; 143(4):282-92.

11. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896–903.
12. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119–1123.
13. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. The Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2005; 353:2148–2157.
14. Lang G, Klepetko W. Lung transplantation for end-stage primary pulmonary hypertension. *Ann Transplant* 2004; 9:25-32.
15. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension *Eur Heart J* 2004; 25:2243-2278.
16. Gorcsan JIII, Edwards TD, Ziady GM, et al. Transesophageal Echocardiography to Evaluate Patients With Severe Pulmonary Hypertension for Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:717-722.
17. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force 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). *Eur Heart J* 2009; 30:2493-2537.
18. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
19. Simonneau G, Galie` N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:S5–S12.
20. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG et al. Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54: 32-42.

21. Friedman, WF. Proceedings of National Heart, Lung, and Blood Institute pediatric cardiology workshop: pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 1986; 20:811-910.
22. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023-1030.
23. Higenbotam T. Pathophysiology of Pulmonary Hypertension. *Chest* 1994; 105:7-12.
24. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30:104–109.
25. McLaughlin VV, Davis M, Cornwell W. Pulmonary arterial hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2011; 36:461-517.
26. Oka M, Homma N, Taraseviciene-Stewart L, et al. Rho kinase-mediated vasoconstriction is important in severe occlusive pulmonary arterial hypertension in rats. *Circ Res.* 2007; 100:923-929.
27. Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *J Mol Cell Cardiol.* 2008 Jan; 44:14-30.
28. Gaine S. Pulmonary hypertension. *JAMA* 2000; 284:3160-3168.
29. Sunman H, Ergün BK. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda genetik ve moleküler mekanizma. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2011; 3:267-273.
30. Said SI. Mediators and modulators of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006 Oct; 291:L547-58.
31. Machado RD, Koehler R, Glissmeyer E et al. Genetic association of the serotonin transporter in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:793-797.
32. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345:325–334.
33. Alan B, Nalbantgil S. Genetic, cellular and molecular mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10 Suppl 1:9-13.

34. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:889–894.
35. Sztrymf B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Idiopathic pulmonary hypertension: what did we learn from genes? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22 Suppl 1:91-100.
36. Austin ED, Loyd JE, Phillips JA. Genetics of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30:386-389.
37. Fessel JP, Loyd JE, Austin ED. The genetics of pulmonary arterial hypertension in the post-BMPR2 era. *Pulm Circ* 2011; 1:305-319.
38. Morell ED, Tsai BM, Crisostomo PR, et al. Therapeutic concepts for hypoxic pulmonary vasoconstriction involving ion regulation and the smooth muscle contractile apparatus. *J Mol Cell Cardiol* 2006 Jun; 40:751-60.
39. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S10–S19.
40. Morrell N, Adnot S, Archer S, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S20–S31.
41. Sakao S, Tatsumi K, Voelkel NF. Reversible or irreversible remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; vol 43:629-634.
42. Yıldırım Z, Akgedik R. Pulmoner arteriyel hipertansiyon patogenezi ve genetik. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2010; 7-10.
43. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2008; 118:2372-2379.
44. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005 Jun 14; 111:3105-11.
45. Raiesdana A, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *Annals of Medicine*. 2006; 38:95-110.
46. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:S40–S47.

47. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002; 122:524-527.
48. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179:615–621.
49. Barnard D, Alpert JS. Right ventricular function in health and disease. *Curr Probl Cardiol* 1987; 12:417-449.
50. Weyman AE, Wann S, Feigenbaum H, Dillon JC. Mechanism of abnormal septal motion in patients with right ventricular volume overload: a cross-sectional echocardiographic study. *Circulation* 1976; 54:179-186.
51. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9:838-847.
52. Armour JA, Randall WC. Structural basis for cardiac function. *Am J Physiol* 1970; 218:1517-1523.
53. Maslow AD, Regan MM, Panzica P, et al. Precardiopulmonary bypass right ventricular function is associated with poor outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular systolic dysfunction. *Anesth Analg* 2002; 95:1507–1518.
54. Ito K, Ichiki T, Ohi K, et al. Pulmonary capillary hemangiomas with severe pulmonary hypertension. *Circ J* 2003; 67:793-795.
55. Humbert M, Maitre S, Capron F, et al. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomas. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1681.
56. Dufour B, Maitre S, Humbert M, et al. High resolution CT of the chest in four patients with pulmonary capillary hemangiomas or pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171:1321.
57. Hoeper MM, Halank M, Marx C, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25:502–508.
58. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44:1502–1510.

59. Seoane L, Shellito J, Welsch D, et al. Pulmonary hypertension associated with HIV infection. *South Med J* 2001; 94:935-639.
60. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48:680-684.
61. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007; 28:1187-1189.
62. Schannwell CS, Steiner S, Strauer B. Diagnostics in pulmonary hypertension. *J Physiology and Pharmacology* 2007; 58:591-602.
63. Alam S, Palevsky HI. Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28:91-115.
64. Weissmann N, Tadic A, Hanze J, et al. Hypoxic vasoconstriction in intact lungs: a role for NADPH oxidase-derived H₂O₂? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279:L683-690.
65. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S78–S84.
66. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114:787–792.
67. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:76–81.
68. 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. *Mol Pharmacol* 1995; 48:890–896.
69. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:296–302.

70. Mc Laughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106:1477-1482.
71. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:425-434.
72. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:800–804.
73. Badesch DB, Mc Laughlin VV, Delcroix M, et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:56-61.
74. Hallioglu O, Dilber E, Celiker A. Comparison of acute hemodynamic effects of aerosolized and intravenous iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92:1007-1009.
75. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322–329.
76. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1496–1502.
77. Cacoub P, Dorent R, Nataf P, Crayon A. Endothelin-1 in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 329:1967-1968.
78. Jasmin JF, Lucas M, Cernacek P, Dupuis J. Effectiveness of a nonselective ET(A/B) and a selective ET(A) antagonist in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 103:314-318.
79. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1212–1217.

80. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114:48–54.
81. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73:372-382.
82. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68:948-955.
83. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2049–2056.
84. Galie N, Hoeper MM, Gibbs JS, Simonneau G. Liver toxicity of sitaxentan in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 37:475-476.
85. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117:3010–3019.
86. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:105–113.
87. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1488–1496.
88. Chau EM, Fan KY, Chow WH, et al. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2007; 301-305.
89. Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil

therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006; 151:851-855

90. Schermuly RT, Kreisselmeier KP, Ghofrani HA, et al. Chronic sildenafil treatment inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Jan 1; 169:39-45.
91. Liu H, Liu ZY, Guan Q. Oral sildenafil prevents and reverses the development of pulmonary hypertension in monocrotaline-treated rats. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007 Oct; 6(5):608-13.
92. Galie N, Brundage B, Ghofrani A, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119:2894–2903.
93. Hoeper MM, Dinh-Xuan AT. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: stil more questions than answers. *Eur Respir J* 2004; 24:339-340.
94. Gruenig E, Michelakis E, Vachieri JL, et al. Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension results of the COMPASS-1 study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49:1343-1352.
95. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60:107–112.
96. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, et al. TRIUMPH I: efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 177:A965.
97. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986; 55:449–458.
98. Stenmark K.R, Meyrick B, Galie N, McMurty I.F. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure. *Am J Physiol* 2009; 297:1013-1032.
99. Clozel M, Hess P, Rey M, Iglarz M. Bosentan, Sildenafil, and Their Combination in the Monocrotaline Model of Pulmonary Hypertension in Rats. *Exp Biol Med* 2006; 231:967-973.
100. Hardziyenka M, Campian ME, Bruin-Bon HA, Michel MC. Sequence of echocardiographic changes during development of right ventricular

failure in rat. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:1272-1279.

101. Jones JE, Mendes L, Rudd MA, Russo G, Loscalzo J, Zhang YY. Serial noninvasive assessment of progressive pulmonary hypertension a rat model. *Am J Physiol* 2002; 283:H364-371.
102. Mouchaers KT, Schalij I, Versteilen A.M, et al. Endothelin receptor blockade combined with phosphodiesterase-5 inhibition increases right ventricular mitochondrial capacity in pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297:200-207.
103. Kaddoura S, Firth JD, Boheler KR, Sugden PH, Poole-Wilson PA. Endothelin-1 is involved in norepineprine-induced ventricular hypertrophy in vivo. Acute effects of bosentan, an orally active, mixed endothelin ETA and ETB receptor antagonist. *Circulation* 1996; 93:2068-2079.
104. Hassan MA, Ketat F. Sildenafil citrate increases myocardial cGMP content in rat heart, decreases its hypertrophic response to isoproterenol and decreases myocardial leak of creatine kinase and troponin T. *BMC Pharmacol* 2005; 5-10.
105. Mouchaers KT, Schalij I, Boer MA, et al. Fasudil reduces monocrotaline-induced pulmonary hypertension: comparison with bosentan and sildenafil. *Eur Respir J* 2010; 36:800-807.
106. Carlino C, Tobias JD, Schneider R, et al. Pulmonary hemodynamic response to acute combination and monotherapy with sildenafil and brain natriuretic peptide in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J Med Sci* 2010; 339:55-59.
107. Klinger JR, Thaker S, Houtchens J, et al. Pulmonary hemodynamic response to brain natriuretic peptide and sildenafil in patient with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 129:417,425.
108. Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24:1007-1010.
109. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29:469-475.
110. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial

- hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26:858-863.
111. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation*. 2002; 105:2398-2403.
 112. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:1139-1141.
 113. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2004; 125:580-586.
 114. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 2002; 136:515-522.
 115. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J*. 2010; 35:1079-1087.
 116. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008; 117:1717-1731.
 117. Piao L, Fang YH, Cadete VJ, et al. The inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves impaired cardiac function and electrical remodeling in two models of right ventricular hypertrophy: resuscitating the hibernating right ventricle. *J Mol Med* 2010; 88:47-60.
 118. Benoist D, Stones R, Drinkhill MJ, et al. Cardiac arrhythmia mechanisms in rats with heart failure induced by pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; doi:10.1152/ajpheart.01084.2011.
 119. Rich JD, Thenappan T, Reed B, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.071>..
 120. Fischer R, Dechend R, Gapelyuk A, et al. Angiotensin II-induced

sudden arrhythmic death and electrical remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293:h1242-1253.

121. Humbert M, Sitbon O, Simoneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *GN Engl J Med* 2004; 351:1425-1436.
122. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:13-24.
123. Treiber A, Schneiter R, Hausler S, Stieger B. Bosentan is a substrate of human OATP1B1 and OATP1B3: inhibition of hepatic uptake as the common mechanism of its interactions with cyclosporine A, rifampicin, and sildenafil. *Drug Metab Dispos.* 2007; 35:1400-1407.
124. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 30:338-344.
125. Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, Dingemans J. Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64:43-50.
126. Reeves JT, Groves BM, Turkevich D. The case for treatment of selected patients with primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:342-346.

8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	Serotonin, 5-hidroksitriptamin
ACCP	Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji
ALK-1	Aktivin reseptörü benzeri kinaz
ANA	Antinükleer antikolarlar
ANP	Atriyal natriüretik peptid
APAH	Diğer hastalıklarla bağlı pulmoner hipertansiyon
BAS	Balon atriyal septostomi
BDH	Bağ dokusu hastalığı
BMP	Kemik morfogenetik protein
BNP	Beyin natriüretik peptid
BMPR2	Kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2
cGMP	Siklik guanizin monofostat
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DSÖ-FS	DSÖ fonksiyonel sınıf
EKG	Elektrokardiyografi (ECG)
EKO	Ekokardiyografi (ECHO)
ERA	Endotelin reseptör antagonistlerinin
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
ET	Ejeksiyon zamanı
ET-1	Endotelin-1

ETA/ETB	Endotelin A ve B
HİV	İnsan bağışıklık virüs enfeksiyonunun
İPAH	İdiyopatik pulmoner hipertansiyon
İV	İntravenöz
İVCT	İzovolümetrik kontraksiyon süresi
İVRT	İzovolümetrik relaksasyon süresi
İVS	İntraventriküler septum
KD	Kalp debisi
KFT	Karaciğer fonksiyon testi
KHT	Kalıtsal hemorajik telenjiyektazi
KKB	Kalsiyum kanal blokörleri
KMR	Kardiyak manyetik rezonans
KTEH	Kronik tromboembolik hastalık
KTEPH	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
Kv	Potasyum kanal
LVDD	Sol ventrikül diyastol sonu çap
LVEDD	Sol ventrikül enddiastolik çap
MAP	Mitojen aktive eden protein
MCT	Monocrotaline
MG	Miligram
MMP	Matriks metalloproteinaz
MPI	Miyokardiyal performans indeksi
NO	Nitrik oksit

PA	Pulmoner arter
PAAT	Pulmoner arter akselerasyon zamanı
PAB	Pulmoner arter basıncı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PDE5	Fosfodiesteraz tip 5
PGI2	Prostasiklinin
PH	Pulmoner hipertansiyon
PKUB	Pulmoner kapiller uç basıncı
PVD	Pulmoner vasküler dirençte
PVOH	Pulmoner venooklüzif hastalık
PW	Pulse Wave
ROS	Reaktif oksijen molekülleri
RVDD	Sağ ventrikül diyastol sonu çap
RVEDD	Sağ ventrikül enddiastolik çap
RVWT	Sağ ventrikül duvar kalınlığı
sc	Subkutan
SERT	Serotonin transporter yolağı
SF	Serum fizyolojik
SFT	Solunum fonksiyon testi
SKK	Sağ kalp kateterizasyonu
SVFAD	Sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi
TAPSE	Trikuspit anüler plan sistolik hareket mesafesi
TBG	Transpulmoner basınç gradyanı

TÇBT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
Tei indeksi	Miyokard performans indeksi
TGF-β	Transforme edici büyüme faktör
TÖE	Transözofageal ekokardiyografi
Tromboksan A2	TXA2
TTE	Transtorasik ekokardiyografi
TY	Triküspit yetmezliği
US	Ultrason
VIP	Vazoaktif intestinal peptid
V/Q taraması	Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa no
Şekil 2.1: (PAH patofizyolojisi)	16
Şekil 2.2: (BMR2 mekanizması)	18
Şekil 2.3: (PAH'ın genetik mekanizması)	18
Şekil 2.4: (Pulmoner arteriyel hipertansiyonda endotelin mekanizması)	20
Őekil 2.5: (Hipokside pulmoner arter dűz kaslarında geliŐen vazokonstriksiyonun mekanizması)	21
Şekil 2.6: (Pulmoner arteriyel hipertansiyonda patogenezi)	22
Şekil 2.7: (Pulmoner hipertansiyonun patobiyolojisi)	23
Şekil 2.8: (Tanısal algoritma)	27
Şekil 2.9: (PAH tedavisinde hedeflenen mekanizmalar)	43
Şekil 2.10: (PAH hastalarında kanıta dayalı tedavi algoritması)	44
Şekil 3.1: (Deney uygulama takvimi)	50
Şekil 4.1: (Grupların tedavi sonrası değerlendirilen elektrokardiyografi kayıtları)	60
Őekil 4.2: (Gruplara gűre PAAT deđerinde deđerŐim)	66
Őekil 4.3: (Ekokardiyografik olarak sađ ventrikűl basınç deđerŐimi)	68

10. RESİMLER DİZİNİ

Resimler	Sayfa no
Resim 3.1: (Primer PAH oluşturmak için; MCT'nin sc olarak enjekte edilmesi)	48
Resim 3.2: (Sıçanların indirek kan basıncı kayıtlarının ölçümü)	51
Resim 3.3: (Elektrokardiyografik ölçümlerin alınması)	52
Resim 3.4: (Ekokardiyografik ölçümlerin alınması)	53
Resim 3.5: (Orta hat boyun diseksiyonu yapılarak trakeaya ulaşılması ve mekanik ventilatöre bağlanması. Sternotomi yaklaşımı ile kalbe ulaşılması ve intrakardiyak ölçümlerin alınması)	55
Resim 4.1: (Sağlıklı bir sıçanın apikal dört boşluk görüntüsü)	65
Resim 4.2: (PAH gelişmiş bir sıçanın apikal dört boşluk görüntüsü)	65
Resim 4.3: (PAH gelişmiş bir sıçanın pulmoner arter akselerasyon zamanı görüntüsü)	67
Resim 4.4: (PH gelişmiş bir sıçanda saptanan triküspit yetersizliği)	68
Resim 4.5: (Sıçandan alınan pulmoner arter basınç kaydı)	69
Resim 4.6: (Sıçandan alınan aort basınç kaydı)	70
Resim 4.7: (SF grubunda akciğer dokusunun normal morfolojik görünümü)	72
Resim 4.8: (MCT grubu akciğer dokusuna ait elektron mikroskopik inceleme)	73
Resim 4.9: (Bosentan grubu akciğer dokusuna ait elektron mikroskopik inceleme)	73
Resim 4.10: (Sildenafil grubu akciğer dokusuna ait elektron mikroskopik inceleme)	74
Resim 4.11: (Kombine tedavi grubu akciğer dokusuna ait elektron mikroskopik inceleme)	74

Resim 4.12: (SF grubu kalp kası hücrelerinin normal morfolojik özelliklere sahip olduğu izlenmektedir)	75
Resim 4.13: (Grupların kalp kası hücrelerine ait elektron mikroskopik incelemesi)	76

11. GRAFİKLER DİZİNİ

Grafikler	Sayfa no
Grafik 4.1: (Gruplara göre T depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerinin değişimi)	61
Grafik 4.2: (Gruplara göre QT intervali ve ST intervali sürelerinin değişimi)	62
Grafik 4.3: (Gruplara göre LVDD ve RVDD ortalama ölçümlerinin değişimi)	63
Grafik 4.4: (Gruplara göre sağ ventrikül duvar kalınlığı (RVWT) ortalama ölçüm değeri)	64

12. TABLOLAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa no
Tablo 2.1: (Pulmoner Hipertansiyon Tanımları)	12
Tablo 2.2: (Gözden geçirilmiş pulmoner hipertansiyon klinik sınıflandırması)	13
Tablo 2.3: (Pulmoner hipertansiyonun işlevsel sınıflandırması)	25
Tablo 4.1: (Başlangıçta saptanan gruplara göre EKG ortalama ölçüm değerleri)	59
Tablo 4.2: (Tedavi sonrası gruplara göre EKG ortalama ölçüm değerleri)	61
Tablo 4.3: (Sıçanların kalp ağırlığı ortalama değerleri)	70