



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONDA OKSİDATİF
DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat ŞEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Fatih AKSOY

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından 9196 nolu proje ile desteklenmektedir.**

ISPARTA – 2025

BEYAN

“Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Oksidatif Durumun Değerlendirilmesi” adlı Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hazırlayan

Dr. Murat ŞEN

Danışman

Doç. Dr. Fatih AKSOY

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecinde her konuda ilgi ve desteğini gördüğüm, bilimselliği ve arkadaşça yaklaşımıyla mesleğimi sevdiren, bilgi ve tecrübelerini aktaran, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Fatih AKSOY'a

Uzmanlık eğitimim sürecinde büyük katkıları olan, mesleki ve hayat tecrübelerinden sürekli faydalandığım, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet ALTINBAŞ, Prof. Dr. Ercan VAROL, Prof. Dr. Mustafa KARABACAK, Doç. Dr. Mevlüt Serdar KUYUMCU, Doç. Dr. Bayram Ali UYSAL, Doç. Dr. Ali BAĞCI, Dr. Öğr. Üyesi Zehra KÜÇÜKTEPE'ye

Uzmanlık eğitimim sürecinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Oğuz AYDIN, Uzm. Dr. Ahmet PEYNİRCİ, Dr. Adnan ŞAHİN, Dr. Ömer ÖZDİL, Dr. Selim Süleyman SERT, Dr. Ahmet VURAL, Dr. Kadir ŞEKER, Dr. Hüseyin Emre CEBECİ, Dr. Mahmut Hikmet YILDIRIM, Dr. Muhammet Ali EKİZ, Dr. Sefa KORKMAZ, Dr. Ömer EROL, Dr. Onur Kuruçay, Dr. Muhammed Musa YILDIZ, Dr. Bayram Ali KILINÇ'a

Uzmanlık eğitimim sürecinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım kardiyoloji kliniğimizin tüm hemşirelerine, sekreterlerine, personellerine,

Her zaman yanımda olan, bu zorlu süreçte en büyük destekçim ve mutluluk kaynağım, nişanlım, müstakbel eşim Merve KANÇELTİK'e

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim canım ailem; babam Cemal ŞEN'e, annem Rukiye ŞEN'e ve kardeşim Nail ŞEN'e,

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat ŞEN

ISPARTA-2025

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pulmoner Hipertansiyon.....	3
2.1.1. Pulmoner Hipertansiyon Tanımları	3
2.1.2. Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırma	3
2.1.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
2.2. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon	6
2.2.1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Patofizyolojisi	6
2.2.2. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tanısı ve Klinik Bulgular.....	7
2.2.3 Tanısal Yöntemler	9
2.2.4. PAH'lı Hastalarda Hastalık Şiddeti ve Prognozun Belirlenmesi.....	13
2.2.5. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi	15
2.2.5.1. Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB)	16
2.2.5.2. Endotelin Reseptör Antagonistleri (ERA)	17
2.2.5.3. Fosfodiesteraz 5 (PDE5) İnhibitörleri ve Guanilat Siklaz Uyarıcıları.....	17
2.2.5.4. Prostatiklin Analogları ve Prostatiklin Reseptör Agonistleri.....	18
2.3. İskemi Modifiye Albumin	19
2.3.1. İMA Oluşumunu Açıklayan Bazı Mekanizmalar	22
2.3.2. Akciğer Hastalıklarında İMA	23
2.4. Paraoksonaz ve Arilesteraz.....	23
2.4.1. PON 1 Enzimi	24
2.4.2. Akciğer Hastalıklarında Paraoksonaz ve Arilesteraz	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
3.1. Etik Kurul	26
3.2. Hasta Alımı ve Dışlama Kriterleri.....	26

3.3. Genel Değerlendirme ve Ölçümler.....	27
3.4. Sağ-Sol Kalp Kateterizasyonu.....	27
3.5. Serum Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması	27
3.5.1. Paraoksonaz 1 Aktivitesinin Ölçülmesi.....	28
3.5.2. Arilesteraz Aktivitesinin Ölçülmesi	28
3.5.3. İskemi Modifiye Albumin Aktivitesinin Ölçülmesi	29
4. İSTATİKSEL ANALİZ ve BULGULAR	30
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	30
5. TARTIŞMA	52
5.1. Çalışmamızın Sınırlamaları	59
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	60
ÖZET.....	62
KAYNAKÇA	66
EKLER.....	77
Ek 1. Etik Kurul Kararı	77

KISALTMALAR DİZİNİ

6 DYM	: 6 dakika yürüme testi
ACB	: Albumin kobalt bağlama
ARES	: Arilesteraz
BNP	: Beyin natriüretik peptid
BPTA	: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CRP	: C reaktif protein
DKH	: Doğumsal kalp hastalıkları
EKG	: Elektrokardiyogram
ERA	: Endotelin Reseptör Antagonistleri
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ET-1	: Endotelin-1
GGT	: Gama-glutamilttransferaz
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HSA	: İnsan serum albümin
İMA	: İskemi modifiye albumin
İv	: İntravenöz
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
K-PAH	: Kalıtsal PAH
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
NO	: Nitrik oksit
NT-proBNP	: N-terminal B tipi natriüretik peptid
NTS	: N-terminal ucu
oPAB	: Ortalama pulmoner arter basınç
PA	: Pulmoner arter
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PAKB	: Pulmoner arter kama basıncı
PDD	: Pulmoner damar direnci
PDE5	: Fosfodiesteraz 5
PH	: Pulmoner hipertansiyon
PON 1	: Paraoksonaz 1
SaA	: Sağ atriyum
SaV	: Sağ ventrikül
sGC	: Çözünebilir guanilat siklaz
SKK	: Sağ kalp kateterizasyonu
SoKH	: Sol kalp hastalıkları
TRH	: Triküspit regürjitasyon hızı
WHO-FC	: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıfı
WU	: Wood ünite

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda pulmoner arterin remodelingi.....	6
Şekil 2.2. PAH patogenezinin ve tedavisinin; NO yolağı, prostasiklin yolağı ve endotelin yolağı üzerinden özetlendiği bir şema	7
Şekil 2.3. Pulmoner hipertansiyon değerlendirilmesinde kullanılan transtorasik ekokardiyografi parametreleri	11
Şekil 2.4a. İnsan serum albümin (HSA) yapısı.....	20
Şekil 2.4b. İnsan serum albümin (HSA) yapısı	20
Şekil 2.5. Dipeptit bölünmesi yoluyla İMA oluşumu	22
Şekil 2.6. İMA oluşumunun oksidatif stresle tetiklenen mekanizması.....	22
Şekil 2.7. İnsan PON1 enziminin yapısı	24
Şekil 4.1. Paraoksonaz düzeylerinin hasta ve sağlıklı grup arasındaki dağılımı	36
Şekil 4.2. Arilesteraz düzeylerinin hasta ve sağlıklı grup arasındaki dağılımı	37
Şekil 4.3. İMA düzeylerinin hasta ve sağlıklı grup arasındaki dağılımı.....	37
Şekil 4.4. BNP düzeylerinin hasta ve sağlıklı grup arasındaki dağılımı.....	37
Şekil 4.5. GGT düzeylerinin hasta ve sağlıklı grup arasındaki dağılımı	38
Şekil 4.6. Arilesteraz düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi	45
Şekil 4.7. Paraoksonaz düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi	45
Şekil 4.8. İskemi modifiye albumin düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi	46
Şekil 4.9. BNP düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi	46
Şekil 4.10. Ürik asit düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi	47
Şekil 4.11. Direkt bilirubin düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi	47
Şekil 4.12. Üre düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi.....	48
Şekil 4.13. GGT düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi.....	48
Şekil 4.14. ALP düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi.....	49
Şekil 4.15. Albumin düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi	49

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Pulmoner hipertansiyon hemodinamik sınıflandırma	3
Tablo 2.2. Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflandırma.....	4
Tablo 2.3. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkili ilaçlar ve toksinler	5
Tablo 2.4. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda hastaların şikayetleri	8
Tablo 2.5. Pulmoner hipertansiyonlu hastaların klinik bulgular	8
Tablo 2.6. Pulmoner hipertansiyonda tipik EKG bulguları.....	9
Tablo 2.7. 2022 ESC klavuzu ekokardiyografi önerileri.....	10
Tablo 2.8. Sağ kalp kateterizasyonu sırasında elde edilen hemodinamik parametreler	13
Tablo 2.9. PAH hastalarında risk sınıflaması (3 gruplu model).....	14
Tablo 2.10. PAH’da basitleştirilmiş 4 gruplu risk değerlendirme modeli	15
Tablo 2.11. ESC PAH için genel tedbirler ve özel durumlara ilişkin öneriler.....	15
Tablo 2.12. Erişkinlerde PAH ilaçlarının dozları.....	16
Tablo 2.13. Yüksek İMA düzeyi ile ilişkili hastalıklar	23
Tablo 4.1. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri	31
Tablo 4.2. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistik sonuçları	31
Tablo 4.3. Hasta ve sağlıklı gruplar arasındaki çalışma verilerinin analizi	35
Tablo 4.4. Hasta ve sağlıklı gruplar arasındaki SKK sonuçlarının analizi.....	39
Tablo 4.5. Bağımsız değişkenlerin gruplara göre etkisinin binary lojistik regresyon incelemesi	40
Tablo 4.6. Tekli regresyonda anlamlı saptanan parametreler arasında çoklu regresyon analizi model 1	41
Tablo 4.7. Tekli regresyonda anlamlı saptanan parametreler arasında çoklu regresyon analizi model 2	41
Tablo 4.8. Tekli regresyonda anlamlı saptanan parametreler arasında çoklu regresyon analizi model 3	42
Tablo 4.9. Ortalama PAB ile çalışma verilerinin korelasyon tablosu	42
Tablo 4.10. BNP ile çalışma verilerinin korelasyon tablosu	44
Tablo 4.11. Çalışma verilerinin ROC analiz verileri.....	50

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) pulmoner arteriyel vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme ve düz kas hücre proliferasyonu ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. Pulmoner vasküler dirençte ortaya çıkan artış; sağ ventrikül ard yükünde artışa, hipertrofiye ve nihayetinde sağ kalp yetmezliğine bağlı ölüme yol açabilen hızlı ilerleyici ciddi bir hastalıktır. Semptomların genellikle belirsiz bir başlangıç göstermesi, hastalığın sinsi bir seyir izlemesi ve spesifik olmayan belirtilerle kendini göstermesi tanının gecikmesine yol açarak hastalığın daha ileri evrelerde teşhis edilmesine ve dolayısıyla tedavi yönetiminin zorlaşmasına neden olmaktadır. PAH'ın altta yatan patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da prostasiklin, nitrik oksit (NO) ve endotelin yolaklarında ortaya çıkan patofizyolojik değişiklikler rol oynamaktadır ve mevcut tedavilerin birçoğu bu yolları hedef almaktadır (1).

Pulmoner vasküler endotel disfonksiyonu, NO'nun biyoyararlanımının azalması ve oksidatif stres nedeniyle NO'nun bozunmasının artması ile ilişkilidir. Oksidatif stres, endotelin 1 gibi endotel kaynaklı kasılma faktörlerinin sentezinde ve salınımında artış ve vazodilatör faktörlerde (NO gibi) azalma ile birlikte endotel disfonksiyonunu şiddetlendirebilir. Oksidatif stres PAH'ın gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (2-4).

Hipoksinin akciğer hastalıklarında endotel bağımlı pulmoner arter gevşemesini azalttığı gösterilmiştir (5). İskemi Modifiye Albumin (İMA); hipoksi, asidoz, inflamasyon veya oksidatif strese bağlı oluşan bir albumin türüdür. İMA' nın yükselmesi hipoksi sırasında oluşan serbest radikallerle doğrudan ilişkilidir (6, 7). İskemi sırasında, albuminin yapısı serbest radikallerin oluşumu ve buna bağlı serbest demir ve bakır salınımı nedeniyle değişir. Sonrasında İMA'nın metalleri bağlama kapasitesinde azalma meydana gelir ve bağlı olan bakır iyonunu salar(8). Koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı gibi oksidatif stresin arttığı birçok çalışmada İMA düzeyleri yüksek saptanmıştır (9, 10).

Aynı gen ailesi tarafından kodlanan Paraoksonaz (PON 1) ve Arilesteraz (ARES) kalsiyum bağımlı izoenzimlerdir. Başlıca faydaları, lipoproteinleri lipit

oksidasyonundan korumak ve böylece ateroskleroz oluşumuna karşı savunma sağlamaktır (11). Oksidatif stres, vücutta aşırı oksidan oluşumu, antioksidan miktarında azalma veya bu durumların bir kombinasyonu sonucu oluşur. Oksidatif stresi artıran faktörler, PON1 ve ARES gibi bazı antioksidan enzimlerin aktivitesini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12, 13). Aynı gen tarafından kodlanan PON 1 ve ARES enzimlerinin en belirgin özelliği antioksidan özellik göstermeleridir (14, 15).

Literatür değerlendirildiğinde, PAH tanısı alan hastalarda oksidatif stres ile düzeyleri değişiklik gösterdiği ortaya konan İMA, PON1 ve ARES düzeylerinin beraber değerlendirildiği bir araştırma yapılmamıştır. Bu çalışmamızın amacı Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Mart 2023- Aralık 2023 tarihleri arasında PAH şüphesi ile sağ kalp kateterizasyonu yapılan ve sonucunda PAH tanısı alan hastalarla sağlıklı kişilerin İMA, PON 1 ve ARES düzeyleri ve diğer laboratuvar parametreleri düzeylerinin ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Hipertansiyon

2.1.1. Pulmoner Hipertansiyon Tanımları

Pulmoner Hipertansiyon (PH) tanımları, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen hemodinamik değerlendirilmeye göre yapılmaktadır. PH istirahat halindeki ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB)'ın 20 mmHg olması olarak tanımlanır (16).

Pulmoner arter basıncı yüksekliği çeşitli nedenlere bağlı olarak meydana gelebilir. PH sınıflamasında bu nedenleri ayırt etmek için pulmoner damar direnci (PDD) ve pulmoner arter kama basıncı (PAKB) değerlendirmek gerekmektedir. PDD'nin üst sınırı 2 Wood Ünitedir (WU). 2 üzeri değerler artan damar direnci olarak yorumlanmaktadır. PDD yaşa ve vücut yüzey alanına göre değişmektedir. PDD yaşlı sağlıklı bireylerde daha yüksek değerlere sahiptir. Prekapiller ve postkapiller pulmoner hipertansiyonu ayırt etmek için Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) PAKB için 15 mmHg değerinin referans alınmasını önermiştir. Bu nedenle prekapiller PH için PAKB eşliğinin 15 mmHg ve altı, postkapiller PH için PAKB eşliğinin 15 mmHg üzeri değerler önerilmektedir (16).

2.1.2. Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırma

Tablo 2.1. Pulmoner hipertansiyon hemodinamik sınıflandırma (17)

Tanım	Hemodinamik Özellikler
PH	oPAB>20 mmHg
Prekapiller PH	oPAB>20 mmHg PAKB ≤15 mmHg PDD>2 WU
İzole postkapiller PH (İpK-PH)	oPAB>20 mmHg PAKB >15 mmHg PDD ≤2 WU
Kombine postkapiller ve prekapiller PH (KpK-PH)	oPAB>20 mmHg PAKB>15 mmHg PDD>2 WU
Egzersize bağlı PH	Dinlenme ve egzersiz arasındaki oPAB/KD eğimi >3 mmHg/L/dk

KD: Kalp debisi, PAKB: Pulmoner arter kama basıncı, PH: Pulmoner hipertansiyon, PDD: Pulmoner damar direnci, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, WU: Wood ünite.

Tablo 2.2. Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflandırma (17)

1. Grup Pulmoner arteriyel hipertansiyon(PAH)
1.1 İdiyopatik
1.1.1 Vazoreaktivite testine yanıt vermeyenler
1.1.2 Vazoreaktivite testine yanıt verenler
1.2 Kalıtsal
1.3 İlaçlar ve toksinlerle ilişkili
1.4 Diğer ilişkili durumlar:
1.4.1 Bağ dokusu hastalığı
1.4.2 HIV enfeksiyonu
1.4.3 Portal hipertansiyon
1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı
1.4.5 Şistozomiyazis
1.5 Venöz/kapiller (PVOH/PKH) tutulum özelliklerinin eşlik ettiği PAH
1.6 Yenidoğanda ısrarcı PAH
2. Grup Sol kalp hastalığına bağlı PH
2.1 Kalp yetmezliği
2.1.1 Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu
2.1.2 Düşük veya hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu
2.2 Kalp kapak hastalığı
2.3 Postkapiller PH ile sonuçlanan doğumsal/edinsel kardiyovasküler durumlar
3. Grup Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH
3.1 Obstrüktif akciğer hastalığı veya amfizem
3.2 Restriktif akciğer hastalığı
3.3 Karışık restriktif/obstrüktif bozukluk yapan akciğer hastalığı
3.4 Hipoventilasyon sendromları
3.5 Akciğer hastalığının eşlik etmediği hipoksi (örn. Yüksek irtifa)
3.6 Gelişimsel akciğer bozuklukları
4. Grup Pulmoner arter tıkanıklıklarına bağlı PH
4.1 Kronik tromboembolik PH (KTEPH)
4.2 Diğer pulmoner arter tıkanıklıkları
5. Grup Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH
5.1 Hematolojik bozukluklar
5.2 Sistemik bozukluklar
5.3 Metabolik bozukluklar
5.4 Hemodiyaliz ile tedavi edilen ve edilmeyen kronik böbrek yetmezliği
5.5 Pulmoner tümör trombotik mikroanjiyopatisi
5.6 Fibrozan mediastinit

HIV: İnsan yetmezlik virüsü, PVOH: Pulmoner veno-oklüziv hastalık, PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis PH: Pulmoner hipertansiyon

2.1.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Küresel bir sağlık sorunu olan PH tüm yaş gruplarını etkilemektedir. Mevcut tahminler, global PH prevalansını ~%1 olarak göstermektedir (18). 65 yaş üstü bireylerde kardiyak ve pulmoner komorbiditelere bağlı olarak PH prevalansı daha

yüksektir. Tüm dünyada PH'nin en sık nedeni sol kalp hastalıkları (SoKH)'dır. İkinci en yaygın nedeni kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'dır. PH gelişimi altta yatan nedenden bağımsız olarak semptomların kötüleşmesi ve mortalite artışı ile ilişkilidir. Gelişmekte olan ülkelerde doğumsal kalp hastalıkları (DKH), yüksek irtifa ve bazı enfeksiyöz hastalıklar (insan immün yetmezlik virüsü (HIV), şistozomiyazis) önemli PH nedenleri arasında yer almaktadır (19).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, PH'nin en iyi tanımlanmış alt grubudur. Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerden elde edilen son kayıt verileri, PAH insidansı ve prevalansının sırasıyla ~6 ve 48-55 vaka/milyon yetişkin olduğunu göstermektedir (20). PAH'ın daha önceleri genellikle gençleri ve çoğunlukla kadın cinsiyeti etkilediği düşünülüyordu. Artık bu durum sadece kadın/erkek oranının 2 kat olduğu kalıtsal PAH (K-PAH) için geçerlidir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yapılan son çalışmalarda PAH'ın sıklıkla yaşlı hastalarda teşhis edildiği ve cinsiyet dağılımının daha dengeli olduğu gösterilmiştir (18). Çoğu PAH çalışmasında en sık alt tipin idiyopatik PAH (İd-PAH) olduğu ve tüm olguların %50-60'ını oluşturduğu görülmüştür. Bunu bağ doku hastalığı ve portal hipertansiyon ilişkili PAH (PoPH) izlemektedir (21).

Bir grup ilaç ve toksin PAH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Aşağıdaki tabloda bu etkileşim kesin ve olası ilişki olarak 2 şekilde sınıflandırılmıştır (22, 23).

Tablo 2.3. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkili ilaçlar ve toksinler (17)

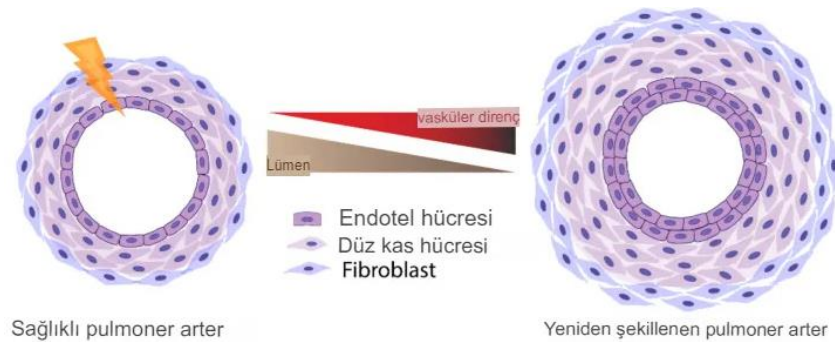
Kesin ilişki	Olası ilişki
Dasatinib Fenfluramin Deksfenfluramin Benflores Metamfetaminler Toksik kanola yağı	Alkilleyici ajanlar (siklofosamid, mitomisin C) İnterferon alfa ve beta Amfetaminler Bosutinib Kokain Diazoksit Direkt etkili antiviral hepatit C ilaçları (sofosbuvir) Indirubin (Çin bitkisi Qing-Dai) Leflunomid Ponatinib L-triptofan Fenilpropanolamin Seçici proteazom inhibitörleri (karfilzomib) Solventler (trikloretilen) Sarı kantaron

2.2. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

2.2.1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Patofizyolojisi

Pulmoner arteriyel hipertansiyon; pulmoner arteriyel vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme ve düz kas hücre proliferasyonu ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. Pulmoner damar direncinde ortaya çıkan artış, sağ ventrikül ard yükünde artışa, hipertrofiye ve nihayetinde sağ kalp yetmezliğine bağlı ölüme yol açar (24).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun temel mekanizmalarından biri pulmoner arterdeki endotel disfonksiyonudur. Oksidatif stres, pulmoner endotel disfonksiyonuna neden olarak PAH'ın gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar (25). Pulmoner arter duvarının iç tabakasını örten endotel; vasküler tonusu, inflamasyonu, hücre proliferasyonunu ve trombozisi düzenler. Normal endotel tabakası vazodilatasyonu sağlayan NO ve prostasiklin gibi vazodilatör maddeler ile vazokonstriksiyonu sağlayan Endotelin-1 (ET-1) gibi vazokonstriktör maddeler arasındaki dengeyi sağlar. PAH'da bu dengenin bozulduğu görülmüştür. ET-1 gibi konstriktör maddelerin sentezi ve salınımında artış, NO gibi vazodilatör maddelerin azalması pulmoner arterlerin anormal daralmasına ve artmış damar direncine neden olur. Ayrıca pulmoner endotel disfonksiyonu, düz kas hücrelerinde anormal hücre proliferasyonu, fibrosis ve vasküler remodelinge neden olur. Bu değişiklikler pulmoner arterin kalınlaşmasına, elastikiyetinin azalmasına ve pulmoner arter basıncının artmasına neden olur (26-28). Bu patofizyolojik mekanizmalar zamanla sağ kalp yetmezliğine yol açabilir ve bu da PAH'ın en ciddi komplikasyonlarından biridir (29).



Şekil 2.1. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda pulmoner arterin remodelingi (30)

Temel olarak pulmoner vaskülopatiye bağlı sağ ventrikül yetmezliği gelişene kadar tanısı gecikir. Bu durum da erken tanıyı ve tedaviye başlamayı geciktirir (33).

Tablo 2.4. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda hastaların şikayetleri (17)

Şikayetler - Eforla ortaya çıkan dispne - Hızlı tükenme ve bitkinlik - Öne eğilmeyle ortaya çıkan dispne - Çarpıntı - Egzersize bağlı batin distansiyonu ve bulantı - Sıvı tutulmasına bağlı kilo alımı - Senkop
Pulmoner arter genişlemesine bağlı şikayetler - Eforla ortaya çıkan göğüs ağrısı (Sol koroner artere bası) - Ses kısıklığı (Sol larengeal sinire bası) - Nefes darlığı, hışıltı, öksürük (bronşlara bası)

Tablo 2.5. Pulmoner hipertansiyonlu hastaların klinik bulgular (17)

PH bulguları	Sağ ventrikül art-yetersizlik bulguları
• Santral, periferik, mix siyanoz • 2.kalp sesinin zayıflamış pulmoner bileşeni • SaV 3. Kalp sesi • Triküspit yetmezliğine ait sistolik üfürüm • Pulmoner yetersizliğe ait diyastolik üfürüm	• Dolgun juguler venler • Batin distansiyonu • Hepatomegali • Asit • Periferik ödem
PH da altta yatan nedene işaret eden bulgular	Sağ ventrikül ön yetersizlik bulguları
• Parmaklarda çomaklaşma: Siyanotik DKH, fibrotik akciğer hastalığı, PVOH, bronşiektazi • Ayırıcı çomaklaşma/siyanoz: PDA/ Eisenmenger sendromu • Oskültasyon bulguları (raller veya hışıltı, üfürümler): Akciğer veya kalp hastalığı • DVT, venöz yetmezlik sekeli: KTEPH • Telenjiektazi: KHT veya SS • Sklerodaktili, Raynaud fenomeni, dijital ülserasyon, GÖRH, SS	• Periferik siyanoz • Baş dönmesi • Solukluk • Soğuk ekstremiteler • Uzamış kapiller dolum

DKH: Doğuştan kalp hastalığı, DVT: Derin ven trombozu, GÖRH: Gastroözofajiyal reflü hastalığı, KHT: Kalıtsal hemorajik telanjiektazi, KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, PDA: Patent duktus arteriozus, PH: Pulmoner hipertansiyon, PVOH: Pulmoner veno-oklüziv hastalık, SaV: Sağ ventrikül, SS: Sistemik skleroz

Tanısal Algoritma (11)

Adım 1 (Şüphe)

Açıklanamayan dispnesi ve PAH şüphesi olan hastalara çok adımlı sistemik bir yaklaşım önerilir. PAH hastaları hastalığa özgü olmayan semptomları için genellikle aile hekimleri olmak üzere, birinci basamak hekimleri tarafından görülür. İlk değerlendirmede detaylı bir tıbbi öykü, fizik muayene, EKG, BNP/NT-proBNP ve oksijen satürasyonu yer almalıdır (11).

Adım 2 (Tespit)

2. adımda ekokardiyografi, akciğer röntgeni ve solunum fonksiyon testleri gibi non-invaziv testler yapılır. Ekokardiyografi, PAH şüphesinin yanı sıra diğer kardiyak patolojileri de belirleyebilir (11).

Adım 3 (Teyit)

Eğer başlangıç değerlendirmesi PAH olasılığını düşük gösteriyorsa uygun tedavi yönlendirmesi yapılır. Ancak PAH riski yüksekse ve diğer risk faktörleri belirlendiğinde, hastalar daha ileri tetkikler için uzmana yönlendirilir (11).

2.2.3 Tanısal Yöntemler

Elektrokardiyogram (EKG): EKG'deki anormal bulgular PAH şüphesini arttırabilir. Normal bir EKG, PAH varlığını dışlamaz (34).

Tablo 2.6. Pulmoner hipertansiyonda tipik EKG bulguları (35)

- P pulmonale (II derivasyonunda $P > 0.25$ Mv)
- Sağ veya sagittal aks sapması (QRS eksen $> 90^\circ$ veya ölçülemiyor)
- Sağ ventrikül (SaV) hipertrofisi ($R/S > 1$, V1'de $R > 0.5$ mV; V1'de R + V5 te S > 1 mV)
- Sağ dal bloğu- tam veya inkomplet (V1'de qR veya rS)
- SaV strain paterni (Sağ prekordiyal V1-4 ve inferior II, III, aVF derivasyonlarında ST çökmesi/T dalgası inversiyonu)
- Uzun QTc (Düzeltilmiş QT) aralığı

Göğüs radyografisi: PAH hastalarının çoğunda anormal bulgular gösterir, ancak normal bir röntgen PAH'ı dışlamaz. Radyografik PAH bulguları: Sağ kalp

genişlemesi, pulmoner arterde genişleme, periferik damarlarda budanma, kalp silüetinde su şişesi görünümü olarak saptanabilir (36, 37).

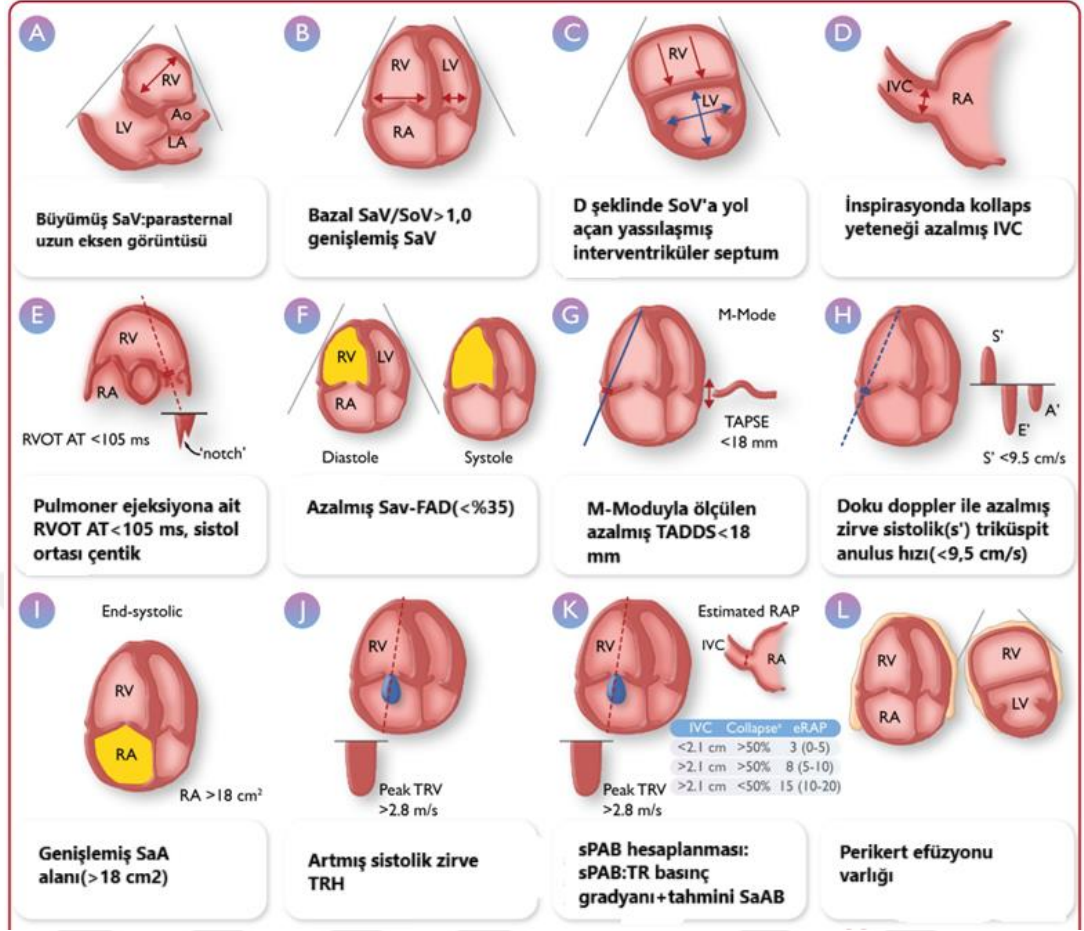
Solunum fonksiyon testleri (SFT) ve Arteriyel kan gazı (AKG): SFT ve AKG, pulmoner hipertansiyon gruplarını ayırt etmek, ek hastalıkları ve oksijen ihtiyacını belirlemek için kullanılır. PAH hastalarında SFT'ler normal, obstrüktif, hafif restriktif veya karma paternler gösterebilir (38, 39).

Ekokardiyografi: PAH etiyolojiden bağımsız ekokardiyografi ile tespit edilen sağ ventrikül basınç yüklenmesine ve işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Ekokardiyografi sağ ve sol kalp morfolojisi, sağ ventrikül ve sol ventrikül işlevi, kapak anomalileri ve hemodinamik parametrelerin tahmini hakkında bilgi vermektedir. Ekokardiyografi özellikle DKH ve SoKH'ne bağlı PH tanısı tespit etmek için önemli bir araçtır. Ekokardiyografi PAH tanısını doğrulamak için tek başına yeterli değildir, şüphe edilen hastalarda kesin tanı için SKK yapılması gerekir (40-42).

Pulmoner hipertansiyonun heterojen yapısı ve sağ ventrikülün kendine özgü anatomisi olması nedeniyle, PAH etyolojisi ve durumu hakkında tek bir ekokardiyografi parametre güvenilir değildir (17). 2022 ESC klavuzunda PAH'ın ekokardiyografik olasılığının belirlenmesinde en önemli parametrenin TRH (Triküspit regürjitasyon hızı) olması önerilir. TRH'nin $>2,8$ m/s olması PH'yi düşündürebilir, ancak tek başına PH'nin varlığı ve yokluğu belirlemez (43).

Tablo 2.7. 2022 ESC klavuzu ekokardiyografi önerileri (17)

Öneriler	Öneri Sınıfı	Öneri Düzeyi
Şüpheli PH'da ilk basamak, non-invaziv tanısal tetkik olarak ekokardiyografi yapılması önerilir (40, 42).	I	B
Pulmoner hipertansiyon olasılığının normal TRH değerine ve PH'yi düşündüren diğer ekokardiyografi bulgularının varlığına dayanarak ekokardiyografik düzeyde (tablo 9) tayin edilmesi önerilir (40, 42, 43)	I	B
Ekokardiyografik PH olasılığı için güncellenmiş hemodinamik tanıma göre mevcut TRH eşik değerinin $>2,8$ m/s olması önerilir.	I	C



Şekil 2.3. Pulmoner hipertansiyon değerlendirilmesinde kullanılan transtorasik ekokardiyografi parametreleri (17)

SaV: Sağ ventrikül, SoV: Sol ventrikül, RVOT-AT: Sağ ventriküler çıkım yolu ivmelenme süresi, Sav-FAD: Sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi, TADSS: Triküspit anüler düzlem sistolik sapması, SaA: Sağ atriyum, SaAB: Sağ atriyal basınç, TR: Triküspit regürjitasyon

Akciğer Ventilasyon ve Perfüzyon Sintigrafisi: Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisinin PAH şüphesi olan hastalarda başlangıç testi olarak kullanılmasını öneren bir veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, mevcut kılavuzlar açıklanamayan PAH'ı olan tüm hastalarda KTEPH'yi değerlendirmek için akciğerlerin V/Q sintigrafisini önermektedir (44). V/Q sintigrafisinin yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü KTEPH tespiti için yararlıdır (45).

Kontrastlı ve kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi: Bilgisayarlı tomografi (BT) açıklanamayan dispne veya şüpheli PAH bulunan hastalar için önemli bilgiler verir. PH düşündüren BT bulguları; artmış pulmoner arter (PA) çapı >30mm, PA/aort çap oranının >0,9 olması, genişlemiş sağ atriyum ve sağ ventrikül, SaV çıkım yolu duvar kalınlığı $6 \geq$ mm (37, 46). Bilgisayarlı tomografi pulmoner

anjiyografi (BPTA) temel olarak KTEPH'deki dolun defektleri, PA genişlemesi /retraksiyonu, PA'lardaki ağ ve bantlar, mozaik perfüzyon ve genişlemiş bronşiyal arter bulgularının saptanmasında kullanılır. BTPA'nın KTEPH'deki duyarlılığı %76 özgüllüğü % 96'dır (47, 48).

Kan testleri ve İmmünoloji

Kan testleri ve immünoloji PAH tanısı alan hastalara ilk tanısıal değerdendirirmedi, eşlik eden hastalıkları ve olası nedenleri belirlemeyi amaçlar. Yapılması gereken laboratuvar testleri: Kan sayımı (hemoglobin dâhil), böbrek fonksiyonu (kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, üre), elektrolit düzeyleri (sodyum, potasyum), ürik asit, karaciğer değerdleri (gama glutamil transpeptidaz, alkalen fosfataz, bilirubin), serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, BNP/NT-proBNP, TSH, serolojik çalışmada hepatit virüsleri, HİV testleri. İmmünolojik tetkikler: Antinökleer antikorlar, anti-sentromer antikorlar ve anti-RO için tarama testleri içermelidir (17).

Sağ Kalp Kateterizasyonu

Sağ kalp kateterizasyonu PAH tanı ve sınıflamasında altın standarttır. SKK ile PAB, PAKB, PDD ve kardiyak debi gibi parametreler elde edilir. Elde edilen invaziv hemodinamik verilerin yorumlanması; klinik tablo ve diğerd tanısıal incelemeler bağlamında yapılmalıdır (44). Deneyimli merkezlerde yapıldığında işlemlle ilgili mortalite (% 0,055) ve ciddi advers olay (%1,1) sıklığı düşüktür. SKK'nin en korkulan komplikasyonu pulmoner arter perforasyonudur. SKK kontrendikasyonları; SaV veya SaA'da trombüs varlığı, mekanik triküspit kapak, yakın zamanda yerleştirilmiş kalp pilidir (49).

Doğru bir kardiyopulmoner hemodinami değerdendirilmesi için Tablo 2.8'deki tüm ölçümlerin yapılması ve hesaplanması zorunludur.

Tablo 2.8. Sağ kalp kateterizasyonu sırasında elde edilen hemodinamik parametreler

Ölçülen değişkenler	Normal aralık
Sağ atriyum basıncı (SaAB)	2-6 mmHg
Pulmoner arter basıncı sistolik (sPAB)	15-30 mmHg
Pulmoner arter basıncı diyastolik (dPAB)	4-12 mmHg
Pulmoner arter basıncı ortalama (oPAB)	8-20 mmHg
Pulmoner arteriyel kama basıncı (PAKB)	≤15 mmHg
Kalp debisi (KD)	4-8 L/dk
Karışık venöz oksijen saturasyonu (SvO2)	% 65-80
Arteriyel oksijen saturasyonu (SaO2)	% 95-100
Sistemik kan basıncı	120/80 mmHg
Hesaplanmış parametreler	
Pulmoner damar direnci (PDD)	0,3-2,0 WU
Pulmoner damar direnci indeksi (PDDİ)	3-3,5 WU*m ²
Total pulmoner direnç (TPD)	<3 WU
Kardiyak indeks (Kİ)	2,5-4,0 l/dk*m ²
Atım hacmi (AH)	60-100 ml
Atım hacmi indeksi (AHİ)	33-47 ml/m ²
Pulmoner arteriyel kompliyans (PAK)	>2,3 ml/mmHg

Vazoreaktivite testi: Vazoreaktivite testinin amacı, PAH'da yüksek doz kalsiyum kanal blokleri (KKB) tedavisi verebilmek için teste pozitif yanıt veren hastaların belirlenmesidir (50, 51). Vazoreaktivite testi için inhale NO, intravenöz (iv) epoprostenol veya inhale iloprost kullanılması önerilir (51-53). Testte pozitif yanıt KD'nin değişmediği ve arttığı durumda oPAB'da mutlak değerin 40 mmHg ve altına indiği ≥10 mmHg dan düşüş olarak tanımlanır (51).

2.2.4. PAH'lı Hastalarda Hastalık Şiddeti ve Prognozun Belirlenmesi

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında tanı sonrası ve tedavi başlangıcı sonrası kontrollerde klinik parametreler (göğüs ağrısı epizodları, hemoptizi, aritmiler, senkop ve sağ kalp yetmezliği bulguları, WHO-FC (Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıfı) ve fizik muayene (kan basıncı, ritim, juguler venöz dolgunluk, ödem, asit ve plevral efüzyon) hasta değerlendirmenin önemli bileşenleridir (54-56).

Bunun yanında yukarıda sayılan parametreler ek olarak kardiyak MR bulguları, SKK sonucundaki hemodinamik parametreler, ekokardiyografi, egzersiz

kapasitesi (6 dakika yürüme testi (6DYM) ve biyokimyasal belirteçlere (BNP; NT-proBNP) bakılarak prognoz belirlenmeye çalışılır (55-64).

PAH hastaları tanı anında risk kategorisini belirlemek için hemodinamik parametreler dahil mevcut tüm verilerin hesaba katıldığı 3 gruplu modelin (düşük (<%5), orta (%5-20) ve yüksek (>%20) kullanılması önerilir (Tablo 2.9). Amaç tedavi ile hastayı düşük ölüm riski grubunda tutmaktır (60).

Tablo 2.9. PAH hastalarında risk sınıflaması (3 gruplu model)(18)

Prognoz belirleyici faktörler	Düşük risk(<%5)	Orta risk(%5-20)	Yüksek risk(>%20)
Klinik gözlemler ve değiştirilebilir faktörler			
Kalp yetersizliği bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların ve klinik tablonun ilerlemesi	Hayır	Yavaş	Hızlı
Senkop	Hayır	Ara ara senkop	Tekrarlayan senkop
WHO-FC	I, II	III	IV
6 DYM	>440	165-440 m	<165 m
KPET	Pik VO ₂ >15 mL/dk/kg (>%65 tahmin), VE/VCO ₂ eğimi <36	Pik VO ₂ 11-15 mL/dk/kg (%35-65 tahmin), VE/VCO ₂ eğimi 36-44	Pik VO ₂ <11 mL/dk/kg (<35% tahmin) VE/VCO ₂ eğimi >44
BNP veya NT-proBNP	BNP<50 nanogram (ng)/L, NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50-800 ng/L, NT-proBNP 300-1100 ng/L	BNP >800 ng/L, NT-proBNP >1100 ng/L
Ekokardiyografi	SaA alanı <18 cm ² , TAPSE/SPAB >0,32 mm/mmHg. Perikardiyal efüzyon yok	Sağ atrium alanı 18-26 cm ² , TAPSE /SPAB 0.19-0,32 mm/mmHg Minimal Perikardiyal efüzyon	Sağ atrium alanı >26 cm ² , TAPSE/SPAB<0,19 mm/mmHg Orta veya büyük perikardiyal Efüzyon
KMRG	SağV EF >%54 SVI>40mL/m ² SaVSSHİ<42mL/m ²	SağV EF %37-54 SVI 26-40 mL/m ² SaVSSHİ 42-54 mL/m ²	SağV EF <%37 SVI <26 mL/m ² SaVSSHİ >54 mL/m ²
Hemodinamik durum	SaAB< 8 mmHg Kİ ≥2,5 L/dk/m ² AHİ >38mL/m ² SvO ₂ >%65	SaAB 8-14 mmHg Kİ 2,0-2,4 L/min/m ² AHİ 31-38 mL/m ² SvO ₂ =%60-65	SaAB>14 mmHg Kİ <2,0 L/min/m ² AHİ <31 mL/m ² SvO ₂ < %60

6 DYM: 6 dakikalık yürüme mesafesi, BNP: Beyin natriüretik peptidi, KI: Kardiyak indeksi, KMRG: Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, ng/L: nanogram/litre, KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi, KY: Kalp yetmezliği, NT-proBNP: N-terminal B tipi natriüretik peptid, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, SaAB: Sağ atriyal basınç, SPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, SvO₂: Karışık venöz oksijen doygunluğu, SaVSSHİ: Sağ ventrikül sistol sonu hacim indeksi, SağV EF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVI: Stroke volüm indeksi, TAPSE: Triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi, VE/VCO₂: Karbondioksit için ventilasyon eşdeğerleri, VO₂: Oksijen alımı, WHO-FC: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı.

Tablo 2.10. PAH’da basitleştirilmiş 4 gruplu risk değerlendirme modeli (18)

Prognostik faktörler	Düşük risk	Düşük-orta risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Atfedilen puan	1	2	3	4
WHO-FC	I veya II	-	III	IV
6 DYM	>440	320-440	165-319	<165
BNP veya NT-proBNP	<50 <300	50-199 300-649	200-800 650-1100	>800 >1100

6 DYM: 6 dakikalık yürüme mesafesi, BNP: Beyin natriüretik peptidi, WHO-FC: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı.

Dört gruplu modelde 1 yıllık mortalite oranları %0-3, %2-7, %9-19 ve %20 olarak gözlenmiştir. 4 gruplu modelin 3 gruplu modele göre temel avantajı, orta riskli grup içinde daha iyi ayırım yapabilmesi ve bu sayede tedavi kararlarını yönlendirmesidir. Bu nedenle 4 gruplu model güncellenen tedavi algoritmasında yer almaktadır (18).

2.2.5. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi

Hemodinamik kriterlere göre oPAB >20 mmHg ve PDD >2 WU olan hastalara PAH tanısı konabilir. PAH spesifik ilaçların etkinliği yalnızca oPAB >25 mmHg ve PDD >3 WU olan hastalarda gösterilmiştir. oPAB< 25 mmHg ve PDD <3 WU olan hastalarda bu ilaçların etkinliğine dair veri yoktur (18).

Tablo 2.11. ESC PAH için genel tedbirler ve özel durumlara ilişkin öneriler (18)

Öneriler	Sınıf	Düzey
İlaç tedavisi altındaki PAH hastalarına gözetim altında egzersiz eğitimi verilmesi önerilir (65-67).	I	A
PAH hastalarına psikososyal destek verilmesi önerilir (68).	I	C
PAH hastalarının SARS-CoV 2, influenza ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı aşılarmaları önerilir.	I	C
Sağ ventrikül yetersizliği bulguları ve sıvı tutulumu gösteren PAH hastalarına diüretik tedavisi verilmesi önerilir (69).	I	C
Arteriyel kan basıncı en az iki ölçümde <8 kPa (60 mmHg) olan PAH hastalarında uzun dönem oksijen tedavisi önerilir (70).	I	C
PAH hastalarında demir eksikliği anemisi varsa demir durumunun düzeltilmesi önerilir (71, 72).	I	C
PAH hastalarında genel olarak antikoagülasyon önerilmemekle birlikte bireysel hasta bazında düşünülebilir (73, 74).	II b	C
PAH hastalarında eşlik eden hastalıklar (HT, Koroner arter hastalığı, Sol kalp yetmezliği, Aritmi) gerektirmediği sürece ACEİ, ARB, ARNİ, SGLT-2İ, beta bloker veya ivabradin kullanımı önerilmez.	III	C

Tablo 2.12. Erişkinlerde PAH ilaçlarının dozları (18)

	Başlangıç dozu	Hedef Doz
Kalsiyum kanal blokerleri		
Amlodipin	5 mg, günde 1 kez	15-30 mg, günde 1 kez
Diltiazem	60 mg, günde 2 kez	120-360 mg, günde 2 kez
Felodipin	5 mg, günde 1 kez	15-30 mg, günde 1 kez
Nifedipin	10 mg, günde 3 kez	20-60 mg, günde 2 veya 3 kez
Endotelin reseptör antagonistleri (oral uygulama)		
Ambrisentan	5 mg, günde 1 kez	10 mg, günde 1 kez
Bosentan	62.5 mg, günde 2 kez	125 mg, günde 2 kez
Masitentan	10 mg, günde 1 kez	10 mg, günde 1 kez
Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (oral uygulama)		
Sildenafil	20 mg, günde 3 kez	20 mg, günde 3 kez
Tadalafil	20 veya 40 mg, günde 1 kez	40 mg, günde 1 kez
Prostasiklin analogları (oral uygulama)		
Beraprost sodyum	20 ug, günde 3 kez	40 ug'a kadar maksimum tolere edilebilir doz, günde 3 kez
Beraprost sodyum uzun salınlı	60 ug, günde 2 kez	180 ug'a kadar maksimum tolere edilebilir doz, günde 2 kez
Treprostinil	0.25 mg, günde 2 kez veya 0.125 mg günde 3 kez	Maksimum tolere edilebilir doz
Prostasiklin reseptör agonisti (oral uygulama)		
Seleksipag	200 ug, günde 2 kez	1600 ug'a kadar maksimum tolere edilebilir doz, günde 2 kez
Çözünür guanilat siklaz stimülatörü (oral uygulama)		
Riosiguat	1 mg, günde 3 kez	2.5 mg günde 3 kez

Özgül İlaç Tedavisi

2.2.5.1. Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB)

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda KKB'leri tipik olarak yalnızca akut vazoreaktivite testine pozitif yanıt veren hastalar için önerilir (50, 51). Bu yanıt verenler için uzun süreli KKB kullanımı pulmoner basıncı düşürmeye ve semptomları iyileştirmeye yardımcı olabilir. PAH da en sık kullanılan KKB'leri nifedipin, diltiazem, amlodipin ve felodipindir (50, 51). Amlodipin ve felodipin, uzun yarı ömürlü ve iyi tolere edilmeleri nedeniyle daha sık tercih edilirler. PAH için

KKB kullanan hastaların hipotansiyon ve ödem gibi potansiyel yan etkiler açısından yakından izlenmesi gerekir (75).

2.2.5.2. Endotelin Reseptör Antagonistleri (ERA)

Endotelin-1, pulmoner arter düz kas hücreleri üzerindeki endotelin A ve B reseptörlerine bağlandığında vazokonstriksiyon ve hücre proliferasyonu meydana gelir (76). Endotelin B reseptörleri, en fazla pulmoner endotelial hücrelerde bulunur ve prostasiklin ve NO üretiminin artmasıyla vazodilatasyona yol açar. Bununla birlikte, seçici endotelin A reseptör blokajı ile nonselektif endotelin A ve B reseptör blokajının, PAH tedavisindeki etkisinin benzer olduğu gözlemlenmiştir (76). Ayrıca teratojenik etkileri nedeniyle endotelin reseptör antagonistlerinin gebelikte kullanılması önerilmez (77).

Ambrisentan, endotelin A reseptörünü seçici olarak bloke eden bir oral ERA'dır. Yetişkinler için önerilen doz, günlük 5 ve 10 mg'dır. PAH hastalarında semptomları azaltmakta, egzersiz kapasitesini artırmakta ve hemodinamik durumu iyileştirmekte etkili olduğu gösterilmiştir (78).

Bosentan, oral yolla alınan bir nonselektif endotelin reseptör antagonistidir. Egzersiz kapasitesinde artış sağlarken, WHO-FC sınıfında iyileşme ve hemodinamik parametrelerde düzelmeyi destekler (79). Ayrıca klinik kötüleşmeyi engelleme özelliği vardır. Yetişkinler için önerilen doz, günde iki kez 125 mg'dır (80).

Masitentan, oral yolla alınan bir diğer nonselektif endotelin reseptör antagonistidir. Egzersiz kapasitesini artırır ve klinik kötüleşmeyi azaltan dual bir oral ERA'dır. Yetişkinler için önerilen doz, günlük 10 mg'dır (81).

2.2.5.3. Fosfodiesteraz 5 (PDE5) İnhibitörleri ve Guanilat Siklaz Uyarıcıları

Çözünebilir guanilat siklaz (sGC), NO ile aktive olduğunda hücre içinde ikinci mesajcı olarak görev yapan siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini artırır. Bu mekanizmanın dengelenmesi, cGMP'nin çeşitli fosfodiesteraz enzimleri, özellikle de pulmoner damar sisteminde yüksek konsantrasyonda bulunan PDE5 tarafından parçalanmasıyla gerçekleşir. PDE5 inhibitörleri, bu etkisi sayesinde

cGMP seviyelerinin artmasına yol açar (82). PDE5 inhibitörleri ve sGC stimülatörleri birlikte kullanıldıklarında veya nitrat bileşenleri ile kombinasyon tedavilerinde sistemik hipotansiyon riskini artırabilecekleri için kombine edilmemelidir (83).

Sildenafil, PDE5 enzimini inhibe eden oral bir ilaçtır ve PAH hastalarında özellikle egzersiz kapasitesi ve klinik semptomlar üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Önerilen günlük doz günde 3 kez 20 mg'dır (84-86).

Tadalafil, günde tek doz olarak kullanılan başka bir PDE5 inhibitörüdür. 406 PAH hastasında yürütülen bir araştırma, tadalafilin egzersiz kapasitesi ve diğer klinik ölçütler üzerinde olumlu sonuçlar sağladığını göstermiştir. Önerilen günlük doz 40 mg'dır (87).

Riosiguat, nitrik oksit-cGMP yolunu etkileyen ve cGMP üretimini doğrudan artıran bir çözünebilir guanilat siklaz (sGC) stimülatörüdür (88). 443 PAH hastasında gerçekleştirilen bir çalışma, riosiguatın çeşitli klinik parametreler üzerinde olumlu etkiler yarattığını ortaya koymuştur. Önerilen başlangıç dozu günde 3 kez 1 mg, hedef doz günde 3 kez 2,5 mg'dır (89).

2.2.5.4. Prostatiklin Analogları ve Prostatiklin Reseptör Agonistleri

Prostatiklin metabolizması, PAH hastalarında bozulmuştur; bu durum, pulmoner arterlerde daha düşük prostatiklin sentaz ekspresyonuna ve idrarda azalmış prostatiklin metabolit seviyelerine yol açmaktadır (90). Prostatiklin analogları ve prostatiklin reseptör agonistleri, güçlü vazodilatörler olarak görev yapar, trombosit agregasyonunu engeller, sitoprotektif ve anti-proliferatif özellikler gösterirler (91).

Epoprostenolün, en belirgin farmakokinetik özelliklerinden biri kısa yarı ömürlü olmasıdır (3-5 dakika). Bu nedenle ilacın sürekli iv infüzyonla uygulanması gereklidir (92). Bu durum, bir infüzyon pompası ve kalıcı tünelli kateter kullanımı zorunluluğunu ortaya çıkarır. Çalışmalarda egzersiz kapasitesi, hemodinamik parametreler ve mortalitede önemli iyileşmeler elde edilmiştir (93).

İloprost, inhalasyon için onaylanmış bir prostatiklin analogudur (94).

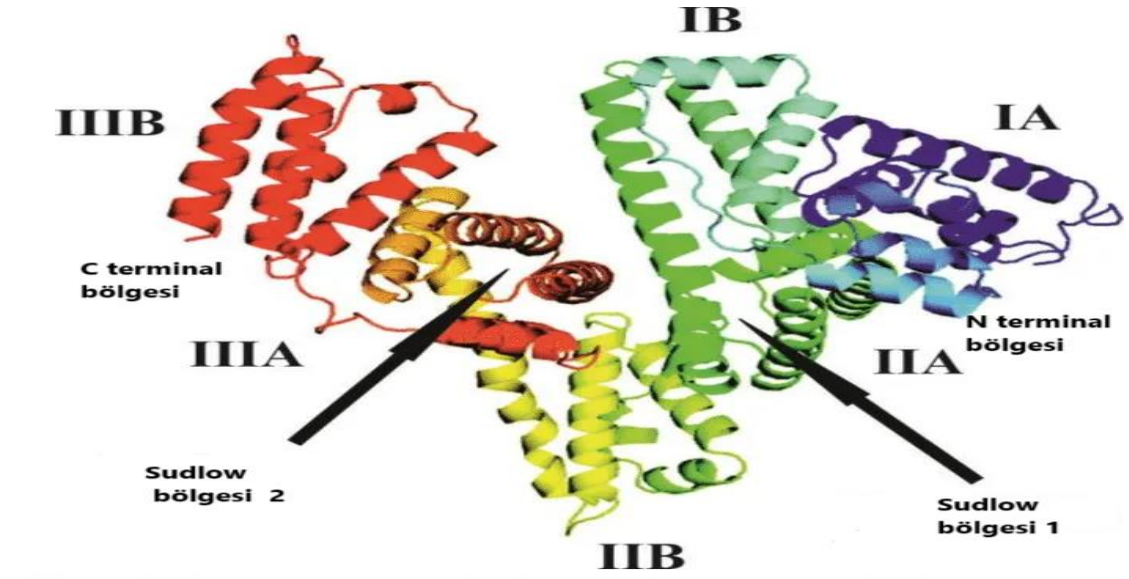
Treprostinil, subkutan, intravenöz, inhalasyon ve oral yolla uygulanabilen bir tedavi seçeneğidir. Subkutan yolla uygulanan treprostininin PAH hastalarında egzersiz kapasitesi, hemodinamik veriler ve semptomların iyileşmesine neden olduğu gösterilmiştir (95).

Beraprost, kimyasal olarak stabil olan ve oral yolla aktif şekilde etki gösteren bir prostasiklin analogudur. İki randomize kontrollü çalışmada PAH hastalarında kısa vadede egzersiz kapasitelerinde iyileşme sağladığı ortaya konmuştur; ancak bu ilaç da henüz Avrupa ve Türkiye'de onay almamıştır (96, 97).

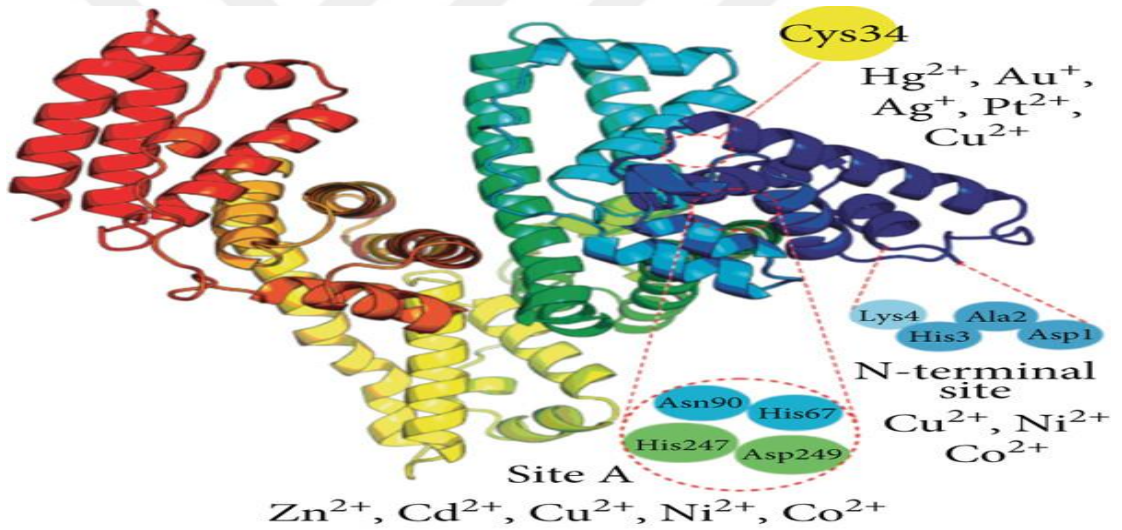
Seleksipag, oral yolla alınabilen, selektif bir prostasiklin reseptör agonistidir ve farmakolojik olarak prostasiklinlerden farklılık göstermektedir. 1156 hastada yürütülen bir Faz 3 randomize kontrollü çalışmada, seleksipag kullanımı, tek başına veya endotelin reseptör antagonistleri ve PDE5 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında kompozit morbidite/mortalite oranlarını %40 oranında azaltmıştır (98, 99).

2.3. İskemi Modifiye Albumin

Albumin, vücutta en bol bulunan proteinlerden biridir ve kan dolaşımında yaklaşık %40 oranında bulunur. Ayrıca, lenf, interstisyel ve beyin-omurilik sıvısı gibi çoğu ekstraselüler sıvının önemli bir bileşenidir (100). Bu proteinin sürekli yeniden dağılımı, intravasküler ve ekstraselüler boşluklar arasındaki dinamik değişim ile başarılmaktadır (101). Albumin, karaciğerde günde 10-12 gram üretim hızıyla sentezlenir ve toplam proteinlerin yaklaşık %25'ini oluşturur (102). Bu çok işlevli globüler protein 585 aminoasit kalıntısından oluşur, yaklaşık 6,5 kDa molekül ağırlığında olup yarı ömrü 19-20 gündür (25, 103).



Şekil 2.4a. İnsan serum albumin (HSA) yapısı (104)



Şekil 2.4b. İnsan serum albumin (HSA) yapısı (104)

İnsan serum albumini (HSA) tek bir polipeptit zincirinden oluşur ve 585 amino asit kalıntısı içerir. Bu zincir, 17 intramoleküler disülfid bağı ile bağlı dokuz halkadan oluşmaktadır. HSA, her biri A ve B alt alanlarına ayrılmış üç homolog alan (I, II ve III) içerir. Albuminin çok işlevselliği, birden fazla bağlanma bölgesinin varlığından kaynaklanmaktadır. HSA, hidrofobik moleküllerin taşınmasında önemli bir rol oynayan Sudlow bölgeleri 1 ve 2'yi (**Şekil 2.4a**) içerir, ayrıca yedi yağ asidi bağlanma yeri (FA1-7), hem'e bağlanma yeri, çok sayıda küçük ligand bağlanma yeri ve A ile B bölgeleri, N-terminal ucu (NTS) ve Cys34 dahil olmak üzere 4 metal bağlanma yeri bulundurmaktadır (**Şekil 2.4b**)(105-107).

Özellikle N-terminal bölgesi, kobalt (Co^{2+}), nikel (Ni^{2+}) ve bakır (Cu^{2+}) gibi geçiş metal iyonları ile etkileşime giren bir bağlanma yeri sunar (108). Bu özelliği sayesinde HSA, fizyolojik koşullar altında bir dizi organik molekülü bağlama ve taşıma konusunda benzersiz bir kapasiteye sahiptir. HSA sadece geçiş metallerini bağlamakla kalmaz aynı zamanda hidrofobik moleküllerin taşınmasında, yağ asitlerinin bağlanmasında, metal iyonlarının taşınmasında ve küçük ligandlarla etkileşimde büyük rol oynar (109). N-terminal bölgesi serbest oksijen radikallerini nötralize etme yeteneğine sahiptir, bu da albuminin vücuttaki hücrel hasara karşı koruyucu bir rol üstlenmesini ve antioksidan özellik kazanmasını sağlar (104).

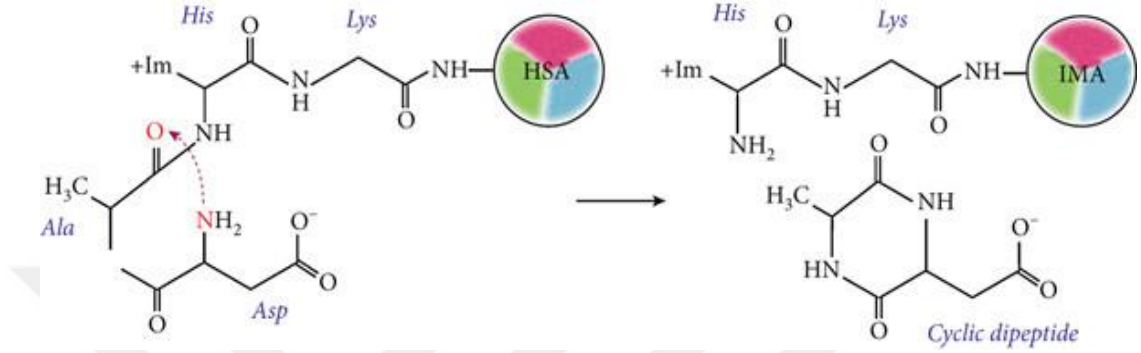
Albuminin özellikleri, oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve asidoz gelişimi ile ilişkili iskemik ataklar altında bazı değişiklikler gösterir (110, 111). HSA'nın N-terminal dizisi (Asp1-Ala2-His3-Lys4), oksidatif stres tarafından indüklenen biyokimyasal değişikliklere ve bozulmaya oldukça duyarlıdır. Sonuç olarak, N-terminal dizinin geçiş metaline, özellikle kobalt ile olan afinitesi azalır. Bu albumin varyantına İMA denir (112, 113).

Oksidatif stres biyobelirteçleri spektrumunda, iskemi ile modifiye edilmiş albumin, oksidatif stresin umut verici bir biyobelirteci olarak ortaya çıkmıştır (114). İMA, albumin kobalt bağlama (ACB) testi kullanılarak spektrofotometri ile ölçülebilen proteinlerin N-terminal bölgesinde yapısal değişikliklere neden olan ROS'un etkisine bağlı olarak serum albuminin değişimini yansıtır (115). Geleneksel HSA'ya kıyasla metallerle olan afinitesinin azalması ile karakterize edilen değiştirilmiş bir HSA şeklidir.

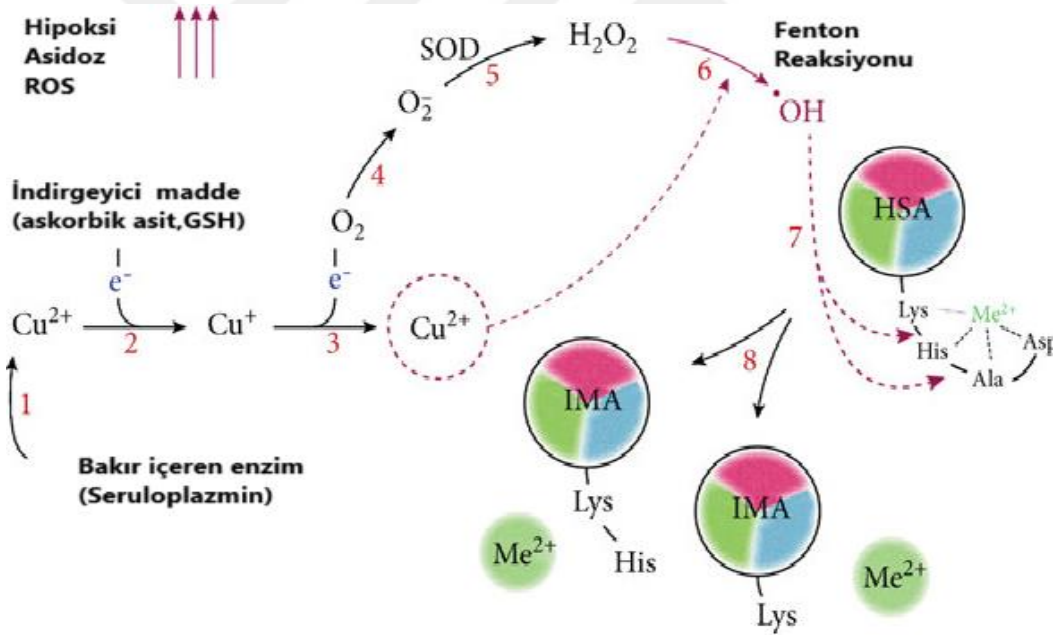
Kardiyak iskemi sırasında dolaşımdaki yüksek İMA seviyelerinin ilk keşfi Bar-Or ve ark., İMA ölçümü için ACB testini tanıtmıştır (115). Sonraki araştırmalar bu bulguyu genişleterek oksidatif strese bağlı çeşitli patolojik durumlarda serum İMA konsantrasyonlarının arttığını ortaya koymuştur. Sonuç olarak, sadece iskeminin bir biyobelirteci olarak değil, aynı zamanda çeşitli patolojik bağlamlarda oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (116, 117).

2.3.1. İMA Oluşumunu Açıklayan Bazı Mekanizmalar

İMA oluşumu, dipeptid bağının kopmasıyla gerçekleşir. α -amino azotunun, Ala2-His3 peptid bağının karbonil grubuna nükleofil saldırısı bağı keser ve siklik dipeptidi serbest bırakır. Kısmi N-terminal dizisi (NTS) geçiş metal iyonlarına bağlanamaz (118).



Şekil 2.5. Dipeptit bölünmesi yoluyla İMA oluşumu (118)



Şekil 2.6. İMA oluşumunun oksidatif stresle tetiklenen mekanizması (118, 119)

Doku hipoksisi ve anaerobik glikolizisin aktivasyonu asidozu tetikler ve bakır içeren proteinlerden, örneğin seruloplazminden Cu^{2+} iyonlarının salınmasına neden olur. Redüktör ajanların varlığında, örneğin askorbik asit, Cu^{2+} Cu^+ 'a indirgenir, ardından süperoksit anyonu O_2^- 'nin oluşumu gerçekleşir. Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit O_2^- 'nin hidrojen peroksit H_2O_2 dönüştürülmesini katalizler. Bu Cu^{2+} varlığında, Fenton tepkimesine girerek hidroksil radikalleri ($\cdot\text{OH}$) oluşturur.

Bu radikaller, NTS'nin bozulmasına ve Cu²⁺ ile diğer metal iyonlarını bağlayamayan İMA'nın oluşumuna katkıda bulunur (118, 119).

Tablo 2.13. Yüksek İMA düzeyi ile ilişkili hastalıklar (104, 108, 120, 121)

- Akut koroner sendrom
- Serebrovasküler olay (SVO)
- Hipoksik iskemik ensefalopati
- Diyabetes Mellitus ve komplikasyonları
- İntraserebral kanama
- Major depresif bozukluk
- Hiperemezis gravidarum, Preeklampsi
- Meme ve kolon kanseri
- Sepsis
- Akut mezenterik iske mi
- Sistemik skleroz
- Egzersiz sonrası iskelet kası iskemileri
- Periferik vasküler hastalıklar
- Pulmoner emboli

2.3.2. Akciğer Hastalıklarında İMA

Akciğer hastalıkları ve İMA ilişkisi üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. İske mi modifiye albumin, genellikle oksidatif stresin ve doku hipoksisinin bir biyomarkeri olarak kabul edilir. Pulmoner hipertansiyon ve diğer akciğer hastalıklarında İMA seviyeleri, daha fazla oksidatif stres ve hücre sel hasar ile ilişkilendirilebilir (122).

Çeşitli çalışmalarda, İMA seviyelerinin akciğer hastalığı bulunan bireylerde normal bireylere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Örneğin; KOAH hastalarının yanı sıra pulmoner emboli gibi durumlarda da İMA seviyelerinin artışı dikkate değer bulgular sunmaktadır. Bu veriler, İMA'nın akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde potansiyel bir hedef olduğunu göstermektedir (123, 124).

2.4. Paraoksonaz ve Arilesteraz

PON 1 ve ARES, aynı gen tarafından kodlanan ve benzer aktif merkezlere sahip olan enzimlerdir. Her ne kadar iki ayrı enzim olarak algı lansalar da, insan

serumunda tek bir gen ürünü olan enzim hem PON1 hem de ARES aktivitesine sahiptir (125). PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinirken, ARES genetik polimorfik bir değişim göstermez. Her iki enzimin doğal substratları farklıdır; ancak PON1, ARES'in doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz etme yeteneğine sahiptir (13, 126, 127).

2.4.1. PON 1 Enzimi

İnsanda 7. kromozomun q21-22 bölgesinde yer alan paraoksonaz multigen ailesi, PON 1, PON 2 ve PON 3 olarak adlandırılan üç farklı üyeden oluşmaktadır (128). Antioksidan bir enzim olarak bilinen PON 1, 43 kDa molekül ağırlığına sahip 354 amino asitten oluşur ve PON1 geni tarafından kodlanır. PON 1'in yapısal özellikleri incelendiğinde, ağırlığının %15.8'ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur (129). PON 1'in amino asit bileşenleri arasında yüksek lösin içeriğine sahip olduğu gözlemlenmiş; ancak "kringle" yapısına sahip olabilmesi için gerekli olan miktarda sistein bulunmadığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte 42, 284 ve 353. pozisyonlardaki sistein kalıntıları, PON 1'in hem yapısal hem de fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunmaktadır (130).



Şekil 2.7. İnsan PON 1 enziminin yapısı (131)

PON 1, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolaz olup, hem paraoksonaz hem de arilesteraz aktivitelerine sahiptir. Bu enzim, başlıca karaciğerde sentezlenir ve serum dolaşımında bulunur. Ayrıca organofosfatlar, arilesterler ve laktonlar gibi çeşitli substratlar üzerinde hidrolitik etki gösterir (132).

PON 1'in tam fizyolojik rolü hâlâ tam olarak aydınlatılmamış olsa bile, son araştırmalar HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol ile bağlantılı olduğunu ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterolün oksidatif modifikasyonuna karşı koruyucu bir işlev üstlendiğini ortaya koymuştur. Bu özellikleri sayesinde PON 1, lipid peroksidasyonunu önleyerek antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler sergileyebilmektedir. Enzim, hücre membranları ve lipoproteinlerin serbest radikaller tarafından neden olduğu lipid peroksidasyonuna karşı da koruma sağlamaktadır (133, 134).

Oksidatif hasarın artışıyla karakterize olan hastalıklar, HDL'nin peroksidasyona daha yatkın hale gelmesine neden olurken, bu durum azalmış PON 1 aktivitesi ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, PON 1'in özelliği ve aktivitesi, birçok sağlık sorunuyla bağlantılı olarak önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir (135).

2.4.2. Akciğer Hastalıklarında Paraoksonaz ve Arilesteraz

Akciğer hastalıkları, oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı durumlardan biridir. Oksidatif stres, serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin hücrelerdeki oksidatif dengeyi bozması sonucu ortaya çıkar ve bu durum, inflamasyon, hücre hasarı ve doku remodelingi gibi bir dizi patolojik duruma yol açabilir (2-4).

Yüksek oksidatif stres düzeyleri, hem PON 1 hem de ARES seviyelerini düşürebilir (136), bu da akciğerlerdeki damarların hasar görmesine ve hem mekanik hem de inflamatuvar değişikliklere yol açarak PH'nin ilerlemesini hızlandırabilir. PON 1 ve ARES, PH'de oksidatif strese yanıt veren önemli enzimlerdir. Bu veriler, PON 1 ve ARES'in akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde potansiyel bir hedef olduğunu göstermektedir (137).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan “Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Oksidatif Durumun Değerlendirilmesi” isimli çalışmamız 06.03.2023 tarih ve 4 /36 sayılı karar ile onay alınmıştır. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

3.2. Hasta Alımı ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya 01/03/2023 ile 01/12/2023 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde PH şüphesi ile SKK yapılan, SKK sonucu PAH tanısı alan 46 hasta ve sağlıklı gelen 38 hasta dahil edilmiştir.

Dahil Etme Kriterleri:

- Grup 1 Pulmoner Hipertansiyon hastaları
- Normal Pulmoner Arter Basıncı saptanan hastalar
- Çalışmaya katılmak için onam veren hastalar

Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:

- Grup 2,3,4 Pulmoner Hipertansiyon hastaları
- Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastaları
- Ciddi kalp kapak hastalığı bulunması
- Koroner arter hastalığı bulunması
- Kronik böbrek yetmezliği olması (GFR<60)
- Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
- Geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü olanlar
- Geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü olanlar
- 18 yaş altı, 70 yaşından büyük hastalar

3.3. Genel Değerlendirme ve Ölçümler

Çalışmaya katılan hastaların detaylı anamnezi alındı, demografik bilgileri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların başvurusu sırasında, antekubital venden alınan kanlarda bakıldı. Hemogram; hemoglobin, beyaz kan hücresi, platelet, nötrofil/lenfosit oranı, biyokimyasal parametreler; kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, alkalen fosfotaz, gama glutamil transferaz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, B tipi natriüretik peptit, sensitif CRP, albumin, total protein, serum demir, serum Fe bağlama kapasitesi, ferritin, D-dimer, fibrinojen ve bilirubin değerlerine Hasta Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden ulaşılarak sonuçlar kayıt altına alındı.

Hastalardan rutin olarak istenen ve yapılan tetkikler dışında ekstra tetkik istenmedi. Hastalara yatış sırasında rutin detaylı ekokardiyografi yapıldı ve elektrokardiyografi (EKG) çekildi. Çalışmaya dahil olmama kriterleri olan hastalar çalışmadan dışlandı.

3.4. Sağ-Sol Kalp Kateterizasyonu

Hastalar en az 6 saatlik bir açlık döneminin ardından kateter laboratuvarına alındı. Hastaların sağ femoral ven ve arterine Seldinger yöntemi ile 6 F sheat yerleştirildi. Swan-ganz katateri kullanılarak pulmoner kama basıncı düzeyine kadar ilerleme yapıldı ve bu noktaya ulaştıktan sonra geri çekilerek sırasıyla pulmoner kama basıncı, pulmoner arter sistolik ve diyastolik basıncı, sağ ventrikül ve sağ atriyum basınçları ölçüldü. Arteriyel yolla pigtail kateterle sol ventrikülün sistolik, diyastolik ve diyastol sonu basınç değerleri ölçüldü. Hastaların boy, kilo, hemoglobin düzeyi, yaş, kalp hızı, arteriyel ve venöz oksijen saturasyonları gibi parametreleri de kullanılarak Fick yöntemi ile kardiyak debi, pulmoner damar direnci, stroke volüm ve stroke volüm indeksi hesaplandı (138).

3.5. Serum Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

Çalışmamızda SKK yapılan oluru alınmış gönüllü kişilerin femoral venöz kateterinden 10 ml kan alındı ve jel vakumlu biyokimya tüplerine yerleştirildi. Alınan kan örnekleri 20 dakika (dk) oda ısısında bekletildi ve daha sonra 10 dk

4000/dk devirde santrifüj edildi. Santrifüj sonrası plazma örnekleri eppendorf tüplerine konularak -80 °C’de çalışma gününe kadar saklandı. Hedef örneklem büyüklüğüne ulaşıldığında üretici firmanın talimatları doğrultusunda serum örnekleri soğuk zincir eşliğinde Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı’na gönderildi. Analiz öncesi tüm serum örnekleri eş zamanlı olarak çözünerek oda ısısına getirildi. Daha sonra tüm serum örnekleri vorteks cihazı yardımı ile karıştırıldı ve biyokimyasal analize hazır hale getirildi. Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında kolorimetrik yöntemle, Paraoksonase 100 Test Rel Assay Marka, Arylesterase 100 Test Rel Assay Marka ve İMA (İschemia Modifiye Albumin) 100 Test Rel Assay Marka kitler kullanım kılavuzunda belirtilen kurallara uygun olarak çalışmaları gerçekleştirildi.

3.5.1. Paraoksonaz 1 Aktivitesinin Ölçülmesi

Plazma örneklerinde paraoksonaz 1 aktivitesi, Rel Assay Diagnostics (Mega TNp, Gaziantep, Türkiye) tarafından geliştirilen otomatik bir yöntemle incelendi. Paraoksonaz aktivitesi NaCl (bazal paraoksonaz aktivitesi) ve NaCl (tuzu uyarılmış paraoksonaz aktivitesi) kullanılarak hesaplandı. 37 °C’de 412 nm dalga boyunda absorbans artışı gözlemlendikten sonra, paraoksonun (dietil-p-nitrofenilfosfat) hidrolizi gerçekleşir. Elde edilen p-nitrofenol miktarı, pH 8’de molar emilim katsayısı $17,000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ kullanılarak hesaplanacaktır. Enzim aktivitesinin net oranı, bazal aktivite değerinin tuzla uyarılan aktivite değerinden çıkarılmasıyla elde edildi. Sonuçlar, 1 mikromol substratın 1 dk ve 1 litrede hidrolizine eşittir (139).

3.5.2. Arilesteraz Aktivitesinin Ölçülmesi

Plazma örneklerinin arilesteraz aktivitesi, Rel Assay Diagnostics (Mega TNp, Gaziantep, Türkiye) tarafından geliştirilmiş bir tam otomatik yöntemle incelendi. Bu yöntemde, fenilasetat arilesteraz aktivitesinin ölçümü için bir substrat olarak kullanılır ve bu bileşiğin hidrolizi sonucu fenol ve asetik asit oluşur. Elde edilen fenol, 4-aminoantipirin ile potasyum ferrisiyanürle reaksiyona girerek renkli bir kompleks oluşturur ve bu ilişki kolorimetrik yöntemle incelenir. Arilesteraz enzim aktivitesi, elde edilen renkli kompleksin molar absorpsiyon katsayısı kullanılarak

hesaplanır. Sonuçlar, mikromol cinsinden ifade edilen fenilasetatın 1 dk içinde 1 litre serumda hidroliz oranına dayanmaktadır (139).

3.5.3. İskemi Modifiye Albumin Aktivitesinin Ölçülmesi

Plazma örneklerinin İMA aktivitesi, Rel Assay Diagnostics (Mega TNp, Gaziantep, Türkiye) tarafından geliştirilmiş bir tam otomatik yöntemle incelendi. Serum İMA seviyeleri, albumin kobalt bağlanma testi prensibi temelinde ölçülmüştür. Serum İMA ölçümü için 95 µl hasta serumu, 5 µl kobalt klorür ile karıştırılmış ve 5 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sırasında kobalt klorür konsantrasyonu 0.58 mmol/L'dir. İskeminin sonucu olarak, kobaltın çok azı albümine bağlanması beklenmektedir. İnkübasyondan sonra, ölçüm küvetine 25 µl ditiotreitol (son konsantrasyonu 1.67 mmol/L) eklenmiştir. Bu aşamada albümine bağlanmayan kobaltın belirlenmesi için ditiotreitolün (DTT) albümine bağlanmayan kısmı, kobalt ile renkli bir kompleks oluşturacaktır. Elde edilen renkli kompleks, fotometre ile 500 nm dalga boyunda ölçülmüştür. 5-180 U/mL aralığında bir 5 noktalı kalibrasyon eğrisi çizilerek, bu kalibrasyon eğrisinde elde edilen absorbans değerleri değerlendirilmiştir. Böylece İMA seviyeleri kalibrasyon eğrisine göre hesaplanmıştır (139).

4. İSTATİKSEL ANALİZ ve BULGULAR

Araştırma verilerinin analizi, SPSS 23.0 paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler, sayı ve yüzde şeklinde sunulmuştur. Sürekli değişkenler, dağılımlarına bağlı olarak ortalama $\pm$ standart sapma (ortalama $\pm$ SS) veya medyan ve interkuartil aralığı (%25-%75) ile ifade edilmiştir. Parametrik olmayan verilerin analizi için ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm parametrik verilerin istatistiksel anlamlılığı incelenmeden önce, normallik durumu için Kolmogorov-Smirnov testi, homojenlik için ise Levene testi uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren parametrik veriler, bağımsız gruplar için t-testi ile, normal dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Bağımsız sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler, normal dağılım gösteriyorsa Pearson korelasyon analizi, aksi takdirde Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmede testlerin gücü tekli ve çoklu regresyon modelleri ile değerlendirilmiştir. Ayrıca gruplar arasındaki anlamlı parametrelere ROC analizi uygulanmış. Sonuçlara göre Delong testi kullanılarak sensitivite ve spesifite hesaplanmıştır.

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya SKK yapılan 46 PAH hastası ve 38 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hasta grubuna alınan 46 hastanın 39 (%84)'u kadın ve yaş ortalaması $60,4\pm 11,4$ yıl idi. Sağlıklı gruba alınan 38 kişinin 30 (%75)'u kadın ve yaş ortalaması $55,94\pm 10,72$ yıl idi. Her 2 grupta yaş ve cinsiyet yönünden benzerdi. Ayrıca hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara sıklığı 2 grupta benzerdi. Ejeksiyon fraksiyonu hasta grubunda % $61,3\pm 3,4$, sağlıklı grupta % $61,5\pm 3,0$ idi. Sistolik PAB hasta grubunda $65,4\pm 21,06$ mmHg iken sağlıklı grupta $35,8\pm 5,2$ mmHg ($p<0,001$) olarak ölçülmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$) (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

	Hasta n=46	Sağlıklı n=38	p değeri
Yaş ortalaması, Yıl	60,4±11,4	55,94±10,72	0,07
Kadın cinsiyet, n(%)	39 (84)	30 (75)	0,457
Hipertansiyon(HT), n(%)	22 (50)	14 (44,6)	0,416
Diyabetes Mellitus, n(%)	14 (31,8)	6 (20)	0,657
Hiperlipidemi, n(%)	9 (20)	8 (24)	0,383
Sigara, n(%)	7 (15,4)	4 (12,9)	0,493
Ejeksiyon Fraksiyonu, %	61,3±3,4	61,5±3,0	0,853
Sistolik Pulmoner Arter Basıncı (PAB), mmHg	65,4±21,06	35,8±5,2	<0,001

p: Gruplar arası değerlerin karşılaştırılması, P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.2. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistik sonuçları

	Ortalama±s.sapma	Ortanca (min-mak)
WBC, / mm ³	7,35 ± 2,54	6,9 (1,55 - 16,7)
Net, 10 ³ /Ul	4,91 ± 2,18	4,5 (1,1 - 13,2)
Ly, 10 ³ /uL	1,66 ± 0,67	1,6 (0,4 - 3,6)
Net/Ly	3,65 ± 3,18	2,7 (0,9 - 18,6)
Mo, 10 ³ /Ul	0,6 ± 0,22	0,5 (0,3 - 1,7)
Eo, 10 ³ /uL	0,15 ± 0,18	0,1 (0 - 1,5)
Ba, 10 ³ /uL	0,04 ± 0,05	0 (0 - 0,2)
RBC, M/uL	4,82 ± 0,79	4,68 (3,1 - 7,77)
Hgb, g/dl	13,36 ± 2,08	13 (9,5 - 18,3)
Htc, %	40,53 ± 6,07	40,2 (29,2 - 54,5)
MCV, fL	84,57 ± 8,69	86,6 (56,4 - 104)
MCH, pg	27,95 ± 3,55	29 (16,6 - 33,7)
MCHC, g/dL	32,83 ± 1,87	33,2 (24,3 - 36,4)
RDW, %	16,09 ± 2,9	15,3 (12,8 - 25,5)
PLT, 10 ³ /uL	244,53 ± 69,8	240 (100 - 465)
MPV, fL	8,57 ± 0,92	8,5 (6,24 - 10,9)
D-dimer, mg/dL	396,29±426,04	261 (20 - 2349)
Fibrinojen, mg/Dl	331,21 ± 98,34	301 (183 - 655)
BNP, ng/dl	218,02 ± 316,06	82 (3 - 1486)
Sensitif CRP, mg/dL	8,08 ± 18,91	2,68 (0,05 - 132,26)
GFR, ml/dk	89 ± 23,04	95,65(12,19-143,59)
Üre, mg/dL	38,67 ± 18,98	35 (13,12 - 138)
BUN, mg/dL	18,94 ± 11,15	16 (6 - 86)
Kreatinin, mg/dL	0,79 ± 0,36	0,73 (0,05 - 3,43)
Ürik asit, mg/dl	6,05 ± 2,12	5,68 (2,26 - 15,29)
AST, U/L	21,21 ± 8,95	19,63 (7,45 - 71,9)
ALT, U/L	20,3 ± 11,54	17,85 (6,71 - 70,97)
Na, mmol/L	139,67 ± 2,9	140 (132 - 149)

Tablo 4.2. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistik sonuçları (Devamı)

	Ortalama±s.sapma	Ortanca (min-mak)
K, mmol/L	4,34 ± 0,46	4,31 (2,91 - 5,82)
Cl, mmol/L	102,73 ± 5,42	104 (86 - 112)
Ca, mg/dL	9,44 ± 0,58	9,42 (7,13 - 10,87)
Direkt bilirubin, mg/dL	0,16 ± 0,12	0,12 (0,03 - 0,79)
İndirekt bilirubin, mg/dL	0,63 ± 0,46	0,51 (0,04 - 2,95)
ALP, U/L	77,66 ± 26,1	74,7(19,45- 153,48)
GGT, U/L	34,32 ± 38,61	24,18(0,17- 250,39)
Albumin, g/dl	3,87 ± 0,39	3,88 (2,61 - 4,5)
Total protein, mg/dL	6,61 ± 0,83	6,77 (1,19 - 8,44)
Fe, ug/dl	59,96 ± 29,17	57,11(5,22- 141,13)
SDBK, ug/dl	292,43 ± 81,2	285,14 (90,46 -535,1)
Ferritin, ng/mL	67,23 ± 139,99	29,25 (3,5 - 1196)
Yaş, yıl	59,7 ± 11,77	61 (24 - 83)
Paraoksonaz, U/L	341±102,87	348,35(121,1-615,89)
İskemi Modifiye Albumin, g/L	67,33±13,39	64,23(48,23-121,13)
Arilesteraz, U/L	629,77±145,75	650,29(345,57-955,01)
OPAB, mmHg	30,09 ± 14,99	27 (4,67 - 72,67)
PCWP, mmHg	6,96 ± 5	5 (2 - 29)
LV sistolik basınç, mmHg	123,48 ± 25	130 (72 - 173)
LV end-diyastol basıncı, mmHg	4,86 ± 3,61	4 (0 - 16)
LV diyastol basıncı, mmHg	59,16 ± 15,22	60 (30 - 91)
Aort Sistol Basıncı, mmHg	126,85 ± 23,77	134 (74 - 182)
Aort diyastol basıncı, mmHg	80,32 ± 19,25	77 (35 - 128)
RV Sistolik basınç, mmHg	39,7 ± 18,26	36 (10 - 99)
RV end-diyastolik basınç, mmHg	3,09 ± 4,09	2 (0 - 22)
RV diyastolik basınç, mmHg	18,15 ± 11,22	15 (2 - 53)
RA basıncı, mmHg	6,94 ± 4,75	6 (2 - 28)
CO, L/min	5,6 ± 1,33	5,8 (2,03 - 8,92)
C.Index, L/min/m ²	2,97 ± 0,66	3,05 (1,34 - 4,79)
SV, ml/beat	72,58 ± 17,66	72,5 (26,7 - 121,7)
SVI, ml/beat/m ²	38,35 ± 8,93	37,73 (17,68 - 63,89)
PDD, WU	4,13 ± 2,97	3 (1,18 - 13)

ALP:Alkalen fosfat, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, Ba: Bazofil, BNP: B-tipi natriüretik peptid, BUN: Kan üre azotu, Ca: Kalsiyum, Cl: Klor, C.Index: Kardiyak index, CO:Kardiyak output, CRP: C reaktif protein, Eo:Eozinofil, Fe:Demir, GGT:Gama glutamil transferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, Hgb: Hemoglobin, HTC: Hematokrit, K: Potasyum, LV: Sol ventrikül, Ly: Lenfosit, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobin, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, MCV: Ortalama korpusküler hacim, Mo: Monosit, MPV: Ortalama trombosit hacmi, Na: Sodyum, Net: Nötrofil, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, PCWP: Pulmoner arter kama basıncı, PDD: Pulmoner damar direnci, PLT: Trombosit, RA: Sağ atriyum, RBC: Kırmızı kan hücresi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi, RV: Sağ ventrikül, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, SV: Stroke volüm, SVI: Stroke volüm indeksi, WBC: Beyaz kan hücresi, WU: Wood ünite.

WBC ortalama değeri 7,35 /mm³ iken ortanca değeri 6,9 /mm³ olarak elde edilmiştir. Net ortalama değeri 4,91 10³/Ul iken ortanca değeri 4,5 10³/Ul olarak

elde edilmiştir. Ly ortalama değeri $1,66 \cdot 10^3/\text{U/L}$ iken ortanca değeri $1,6 \cdot 10^3/\text{U/L}$ olarak elde edilmiştir. Net/Ly ortalama değeri 3,65 iken ortanca değeri 2,7 olarak elde edilmiştir. Mo ortalama değeri $0,6 \cdot 10^3/\text{U/L}$ iken ortanca değeri $0,5 \cdot 10^3/\text{U/L}$ olarak elde edilmiştir. Eo ortalama değeri $0,15 \cdot 10^3/\text{U/L}$ iken ortanca değeri $0,1 \cdot 10^3/\text{U/L}$ olarak elde edilmiştir. Ba ortalama değeri $0,04 \cdot 10^3/\text{U/L}$ iken ortanca değeri $0 \cdot 10^3/\text{U/L}$ olarak elde edilmiştir. RBC ortalama değeri 4,82 M/uL iken ortanca değeri 4,68 M/uL olarak elde edilmiştir. HGB ortalama değeri 13,36 g/dl iken ortanca değeri 13 g/dl olarak elde edilmiştir. Hct ortalama değeri % 40,53 iken ortanca değeri % 40,2 olarak elde edilmiştir. MCV ortalama değeri 84,57 fL iken ortanca değeri 86,6 fL olarak elde edilmiştir. MCH ortalama değeri 27,95 pg iken ortanca değeri 29 pg olarak elde edilmiştir. MCHC ortalama değeri 32,83 g/dL iken ortanca değeri 33,2 g/dL olarak elde edilmiştir. RDW ortalama değeri % 16,09 iken ortanca değeri % 15,3 olarak elde edilmiştir. PLT ortalama değeri $244,53 \cdot 10^3/\text{U/L}$ iken ortanca değeri $240 \cdot 10^3/\text{U/L}$ olarak elde edilmiştir. MPV ortalama değeri 8,57 fL iken ortanca değeri 8,5 fL olarak elde edilmiştir. D-dimer ortalama değeri 396,29 mg/dL iken ortanca değeri 261 mg/dL olarak elde edilmiştir. Fibrinojen ortalama değeri 331,21 mg/dl iken ortanca değeri 301 mg/dl olarak elde edilmiştir. BNP ortalama değeri 218,02 ng/dl iken ortanca değeri 82 ng/dl olarak elde edilmiştir. Sensitif CRP ortalama değeri 8,08 mg/dL iken ortanca değeri 2,68 mg/dL olarak elde edilmiştir. GFR ortalama değeri 89 ml/dk iken ortanca değeri 95,65 ml/dk olarak elde edilmiştir. Üre ortalama değeri 38,67 mg/dL iken ortanca değeri 35 mg/dL olarak elde edilmiştir. BUN ortalama değeri 18,94 mg/dL iken ortanca değeri 16 mg/dL olarak elde edilmiştir. Kreatinin ortalama değeri 0,79 mg/dL iken ortanca değeri 0,73 mg/dL olarak elde edilmiştir. Ürik asit ortalama değeri 6,05 mg/dl iken ortanca değeri 5,68 mg/dl olarak elde edilmiştir. AST ortalama değeri 21,21 U/L iken ortanca değeri 19,63 U/L olarak elde edilmiştir. ALT ortalama değeri 20,3 U/L iken ortanca değeri 17,85 U/L olarak elde edilmiştir. Na ortalama değeri 139,67 mmol/L iken ortanca değeri 140 mmol/L olarak elde edilmiştir. K ortalama değeri 4,34 mmol/L iken ortanca değeri 4,31 mmol/L olarak elde edilmiştir. CI ortalama değeri 102,73 mmol/L iken ortanca değeri 104 mmol/L olarak elde edilmiştir. Ca ortalama değeri 9,44 mg/dL iken ortanca değeri 9,42 mg/dL olarak elde edilmiştir. Direkt bilirubin ortalama değeri 0,16 mg/dL iken ortanca değeri 0,12 mg/dL olarak elde edilmiştir.

İndirekt bilirubin ortalama değeri 0,63 mg/dL iken ortanca değeri 0,51 mg/dL olarak elde edilmiştir. ALP ortalama değeri 77,66 U/L iken ortanca değeri 74,7 U/L olarak elde edilmiştir. GGT ortalama değeri 34,32 U/L iken ortanca değeri 24,18 U/L olarak elde edilmiştir. Albumin ortalama değeri 3,87 g/dl iken ortanca değeri 3,88 g/dl olarak elde edilmiştir. Total protein ortalama değeri 6,61 mg/dL iken ortanca değeri 6,77 mg/dL olarak elde edilmiştir. Fe ortalama değeri 59,96 ug/dl iken ortanca değeri 57,11 ug/dl olarak elde edilmiştir. SDBK ortalama değeri 292,43 ug/dl iken ortanca değeri 285,14 ug/dl olarak elde edilmiştir. Ferritin ortalama değeri 67,23 ng/ml iken ortanca değeri 29,25 ng/ml olarak elde edilmiştir. Yaş ortalama değeri 59,7 yıl iken ortanca değeri 61 yıl olarak elde edilmiştir. Paraoksonaz ortalama değeri 341 U/L iken ortanca değeri 348,35 U/L olarak elde edilmiştir. İskemi modifiye albumin ortalama değeri 67,33 g/L iken ortanca değeri 64,23 g/L olarak elde edilmiştir. Arilesteraz ortalama değeri 629,77 U/L iken ortanca değeri 650,29 U/L olarak elde edilmiştir. oPAB ortalama değeri 30,09 mmHg iken ortanca değeri 27 mmHg olarak elde edilmiştir. PCWP ortalama değeri 6,96 mmHg iken ortanca değeri 5 mmHg olarak elde edilmiştir. LV sistolik basınç ortalama değeri 123,48 mmHg iken ortanca değeri 130 mmHg olarak elde edilmiştir. LV end-diyastol basınç ortalama değeri 4,86 mmHg iken ortanca değeri 4 mmHg olarak elde edilmiştir. LV diyastol basınç ortalama değeri 59,16 mmHg iken ortanca değeri 60 mmHg olarak elde edilmiştir. Aort sistol basınç ortalama değeri 126,85 mmHg iken ortanca değeri 134 mmHg olarak elde edilmiştir. Aort diyastol basınç ortalama değeri 80,32 mmHg iken ortanca değeri 77 mmHg olarak elde edilmiştir. RV sistolik basınç ortalama değeri 39,7 mmHg iken ortanca değeri 36 mm/Hg olarak elde edilmiştir. RV end-diyastolik ortalama değeri 3,09 mmHg iken ortanca değeri 2 mmHg olarak elde edilmiştir. RV diyastolik basınç ortalama değeri 18,15 mmHg iken ortanca değeri 15 mmHg olarak elde edilmiştir. RA basıncı ortalama değeri 6,94 mmHg iken ortanca değeri 6 mmHg olarak elde edilmiştir. CO ortalama değeri 5,6 L/min iken ortanca değeri 5,8 L/min olarak elde edilmiştir. C. Index ortalama değeri 2,97 L/min/m² iken ortanca değeri 3,05 L/min/m² olarak elde edilmiştir. SV ortalama değeri 72,58 ml/beat iken ortanca değeri 72,5 ml/beat olarak elde edilmiştir. SVI ortalama değeri 38,35 ml/beat/m² iken ortanca değeri 37,73 ml/beat/m² olarak elde edilmiştir. PDD ortalama değeri 4,13 WU iken ortanca değeri 3 WU olarak elde edilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta ve sağlıklı gruplar arasındaki çalışma verilerinin analizi

	Grup		p
	Hasta (n=46)	Sağlıklı (n=38)	
WBC, / mm ³	7,76 ± 2,77	7,11 ± 2,24	0,250
Net/Ly, 10 ³ /UL/10 ³ /UL	4,44 ± 3,86	2,41 ± 1,22	0,005
Mo, 10 ³ /UL	0,64 ± 0,26	0,57 ± 0,19	0,138
Eo, 10 ³ /uL	0,12 ± 0,08	0,16 ± 0,13	0,050
Ba, 10 ³ /uL	0,04 ± 0,05	0,04 ± 0,05	0,705
RBC, M/uL	4,99 ± 0,99	4,72 ± 0,45	0,131
HGB, g/dl	13,24 ± 2,28	13,79 ± 1,55	0,209
HTC, %	41,02 ± 6,97	40,79 ± 4,29	0,854
MCV, fL	83,17 ± 9,64	86,67 ± 6,56	0,068
MCH, pg	26,94 ± 3,84	29,31 ± 2,51	0,004
MCHC, g/dL	32,14 ± 1,94	33,81 ± 0,98	<0,001
RDW, %	17,29 ± 2,84	14,17 ± 1,28	<0,001
PLT, 10 ³ /uL	237,5 (178,5-280,5)	243(215,7-311,75)	0,189
MPV, fL	8,52 ± 0,96	8,55 ± 0,9	0,894
D-dimer, mg/dL	368,00 (209,75-608)	143,0(86-261,75)	<0,001
Fibrinojen, mg/Dl	343,56 ± 110,95	305,16 ± 75,36	0,088
BNP, ng/dl	256 (139,5-639,25)	20 (13,7-42,0)	<0,001
Sensitif CRP, mg/dL	3,75 (1,37-9,48)	1,68 (099-3,55)	0.042
GFR, ml/dk	88,35 ± 25,16	92,85 ± 17,08	0,347
Üre, mg/dL	41,71 ± 20,07	31,87 ± 10,46	0,010
BUN, mg/dL	20,59 ± 13,61	15,53 ± 5,15	0,043
Kreatinin, mg/dL	0,76 ± 0,26	0,76 ± 0,23	0,958
Ürik asit, mg/dl	6,52 ± 2,12	5,03 ± 1,35	<0,001
AST, U/L	21,59 ± 10,9	20,49 ± 6,51	0,584
ALT, U/L	21,62 ± 14,24	19,42 ± 8,47	0,403
Na, mmol/L	139,35 ± 3,45	139,84 ± 1,88	0,428
K, mmol/L	4,37 ± 0,49	4,35 ± 0,37	0,831
Cl, mmol/L	101,21 ± 6,26	105,16 ± 2,59	0,002
Ca, mg/dL	9,44 ± 0,71	9,51 ± 0,45	0,594
Direkt bilirubin ,mg/dL	0,19 ± 0,13	0,1 ± 0,04	<0,001
İndirekt bilirubin ,mg/dL	0,72 ± 0,57	0,49 ± 0,27	0,038
ALP, U/L	83,68 ± 25,97	66,89 ± 22,97	0,006
GGT, U/L	28,72 (16,07-40,44)	15,4 (12,6-25,6)	0.004
Albumin, g/dl	3,8 ± 0,41	4 ± 0,35	0,024
Total protein, mg/dL	6,63 ± 1,04	6,66 ± 0,54	0,856

Tablo 4.3. Hasta ve sağlıklı gruplar arasındaki çalışma verilerinin analizi (Devamı)

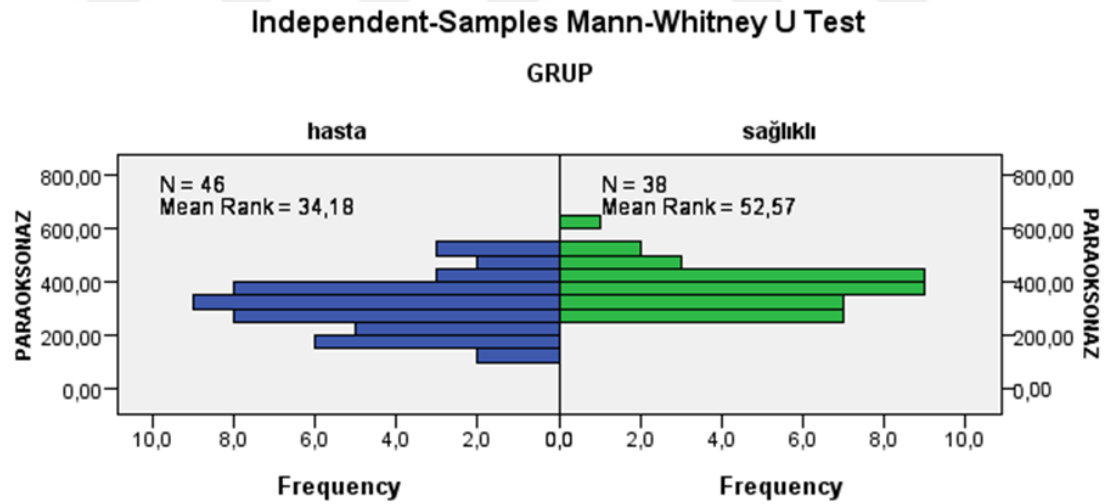
	Grup		p
	Hasta (n=46)	Sağlıklı (n=38)	
Yaş, yıl	60,46 ± 11,48	55,95 ± 10,72	0,069
Fe, ug/dl	50,11 ± 26,26	68,02 ± 28,32	0,008
SDBK, ug/dl	313,62 ± 88,39	278,35 ± 67,66	0,056
Ferritin, ng/mL	19,0 (11,80-66,90)	30,05 (19,3-58,32)	0,095
Arilesteraz, U/L	542,88 (474,54-722,25)	706,80 (612,69-767,51)	0,001
Paraoksonaz, U/L	308,56 (229,93-369,71)	372,35 (322,94-436,06)	0,002
İskemi Modifiye Albumin, g/L	66,78 (59,28-80,84)	61,92 (57,32-67,67)	0,037

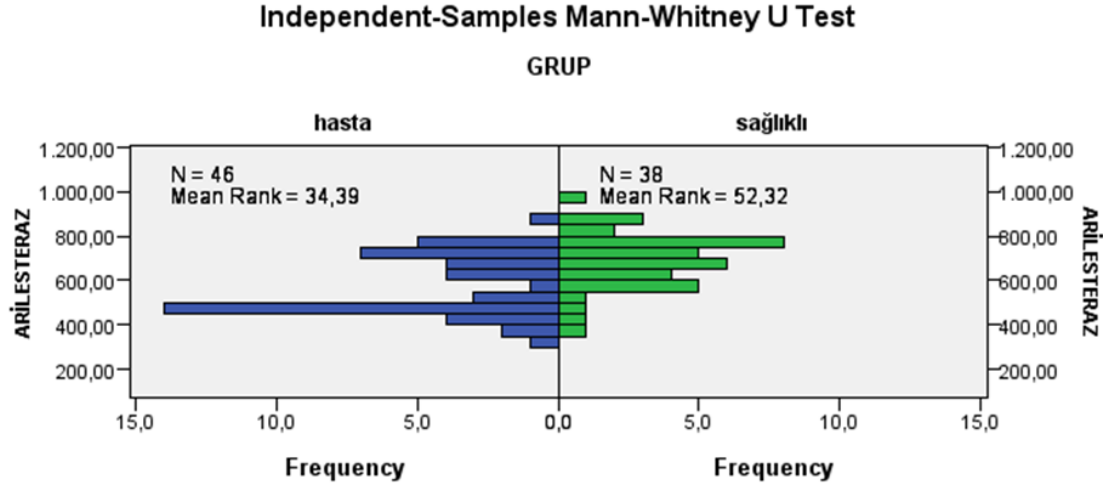
ALP: Alkalen fosfotaz, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, Ba: Bazofil, BUN: Kan üre azotu, BNP: B-tipi natriüretik peptid, Ca: Kalsiyum, Cl: Klor, CRP: C reaktif protein, Eo: Eozinofil, Fe: Demir, GGT: Gama glutamil transferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, Hgb: Hemoglobin, HTC: Hematokrit, K:Potasyum, Ly: Lenfosit, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobin, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, MCV: Ortalama korpusküler hacim, Mo: Monosit, MPV: Ortalama trombosit hacmi, Na: Sodyum, Net: Nötrofil, PCWP: Pulmoner arter kama basıncı, PLT: Trombosit, RA: Sağ atriyum, RBC: Kırmızı kan hücresi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, WBC: Beyaz kan hücresi.

p: Gruplar arası değerlerin karşılaştırılması, P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

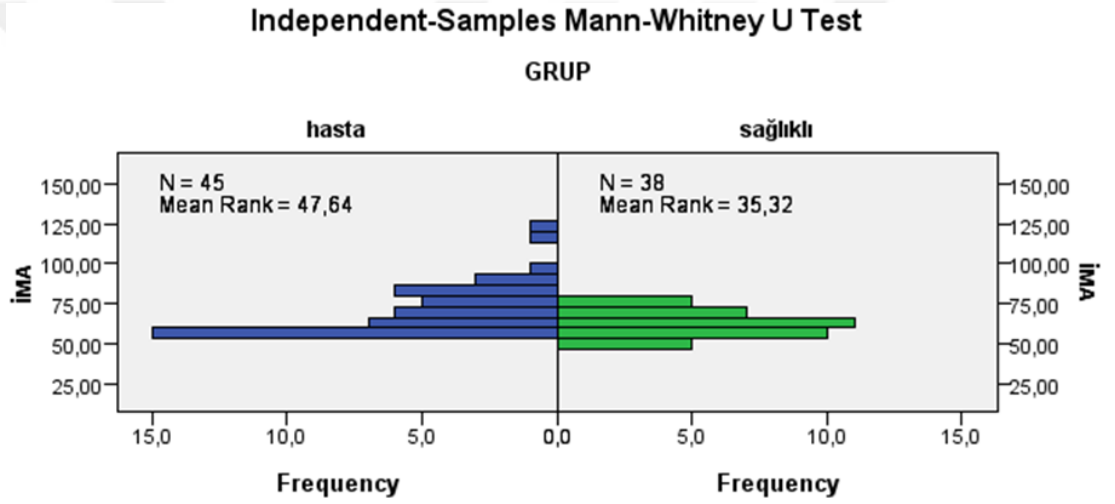
Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± sd, normal dağılım göstermeyen parametreler, normal dağılım göstermeyen parametreler median (IQR%25-%75) olarak belirtilmiştir.

IQR: interquartile range

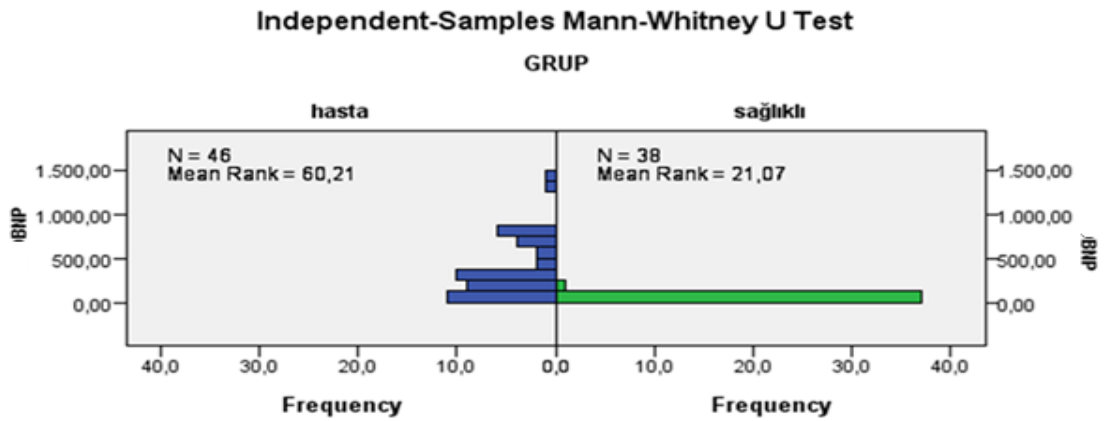
**Şekil 4.1.** Paraoksonaz düzeylerinin hasta ve sağlıklı grup arasındaki dağılımı



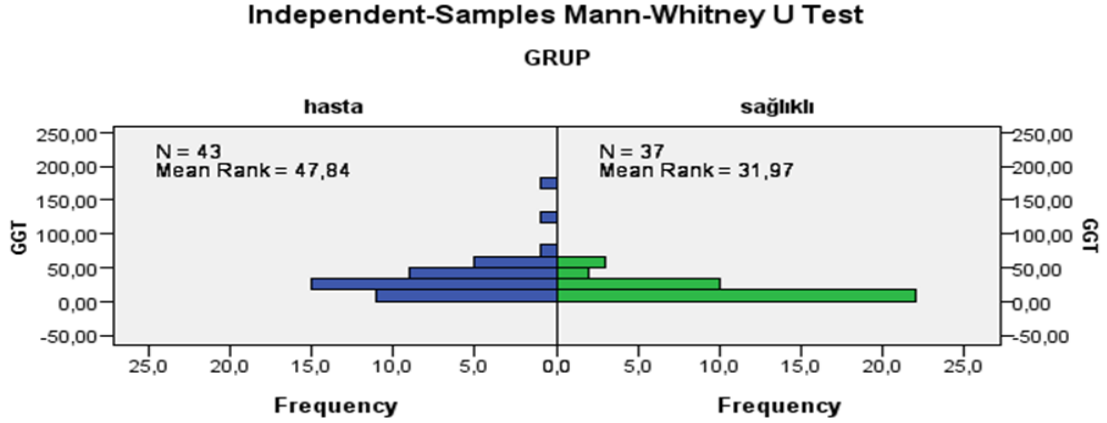
Şekil 4.2. Arilesteraz düzeylerinin hasta ve sağlıklı grup arasındaki dağılımı



Şekil 4.3. İMA düzeylerinin hasta ve sağlıklı grup arasındaki dağılımı



Şekil 4.4. BNP düzeylerinin hasta ve sağlıklı grup arasındaki dağılımı



Şekil 4.5. GGT düzeylerinin hasta ve sağlıklı grup arasındaki dağılımı

Hasta ve sağlıklı grupların kan parametrelerinin sonuçları değerlendirilmiştir. Net/Ly oranı hasta grubunda $4,44 \pm 3,86$ iken sağlıklı grupta $2,41 \pm 1,22$ ($p:0,005$), MCH hasta grubunda $26,94 \pm 3,84$ pg iken sağlıklı grupta $29,31 \pm 2,51$ pg ($p:0,004$), MCHC hasta grubunda $32,14 \pm 1,94$ g/dL iken sağlıklı grupta $33,81 \pm 0,98$ g/dL ($p<0,001$), RDW hasta grubunda $\% 17,29 \pm 2,84$ iken sağlıklı grupta $\% 14,17 \pm 1,28$ ($p<0,001$), D Dimer hasta grubunda $508,62 \pm 498,56$ mg/dL iken sağlıklı grupta $262,03 \pm 348,68$ mg/dL ($p:0,001$), BNP (Şekil 4.4) hasta grubunda 256 (139,5-639,25) ng/dL iken sağlıklı grupta 20 (13,7-42) ng/dL ($p:0,031$), Sensitif CRP hasta grubunda 3,75 (1,37-9,48) mg/dL iken sağlıklı grupta 1,68 (0,99-3,55) mg/dL ($p:0,05$), Üre hasta grubunda $41,71 \pm 20,07$ mg/dL iken sağlıklı grupta $31,87 \pm 10,46$ mg/dL ($p:0,010$), BUN hasta grubunda $20,59 \pm 13,61$ mg/dL iken sağlıklı grupta $15,53 \pm 5,15$ mg/dL ($p:0,043$), Ürik asit hasta grubunda $6,52 \pm 2,12$ mg/dL iken sağlıklı grupta $5,03 \pm 1,35$ mg/dL ($p<0,001$), CI hasta grubunda $101,21 \pm 6,26$ mmol/L iken sağlıklı grupta $105,16 \pm 2,59$ mmol/L ($p:0,002$), Direkt bilirubin hasta grubunda $0,19 \pm 0,13$ mg/dL iken sağlıklı grupta $0,1 \pm 0,04$ mg/dL ($p<0,001$), İndirekt bilirubin hasta grubunda $0,72 \pm 0,57$ mg/dL iken sağlıklı grupta $0,49 \pm 0,27$ mg/dL ($p: 0,038$), ALP hasta grubunda $83,68 \pm 25,97$ U/L iken sağlıklı grupta $66,89 \pm 22,97$ U/L ($p:0,006$), GGT (Şekil 4.5) hasta grubunda 28,72 (16,07-40,44) U/L iken sağlıklı grupta 15,4 (12,6-25,6) U/L ($p:0,009$), albumin hasta grubunda $3,8 \pm 0,41$ g/dL iken sağlıklı grupta $4 \pm 0,35$ g/dL ($p:0,024$), Fe hasta grubunda $50,11 \pm 26,26$ u/dl iken sağlıklı grupta $68,02 \pm 28,32$ u/dl ($p:0,008$), Arilesteraz (Şekil 4.2) hasta grubunda 542,88 (474,54-722,25) U/L iken sağlıklı grupta 706,80 (612,69-767,51) U/L ($p:0,001$), Paraoksonaz (Şekil 4.1) hasta grubunda 308,56 (229,93-

369,71) U/L iken sağlıklı grupta 372,35 (332,94-436,06) U/L (p:0,002), İskemi modifiye albumin (Şekil 4.3) hasta grubunda 66,78 (59,28-80,84) g/L iken sağlıklı grupta 61,92 (57,32-67,67) g/L (p:0,037) olarak ölçülmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,05)

WBC (p:0,250), Mo (p:0,138), Eo (p:0,050), Ba (p:0,705), RBC (p:0,131), HGB (p:0,209), HCT (p:0,854), MCV (p:0,068), PLT (p:0,169), MPV (p:0,894), Fibrinojen (p:0,088), GFR (p:0,347), Kreatinin (p:0,958), AST (0,584), ALT (0,403), Na (0,428), K (0,831), Ca (0,594), Total protein (p:0,856), SDBK (0,056), Ferritin (p:0,304) parametrelerine bakılmış ve 2 grup arası anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.4. Hasta ve sağlıklı gruplar arasındaki SKK sonuçlarının analizi

	Hasta (n=46)	Sağlıklı (n=38)	p
PCWP, mmHg	7,15±3,02	4,2±0,89	<0,001
LV sistolik basınç, mmHg	123,52±28,12	125,52±18,95	0,755
LV enddiastol basıncı, mmHg	5,67±4,05	4,04±2,23	0,080
Aort Sistol Basıncı, mmHg	125,9±31,38	129,63±15,11	0,566
Aort diastol basıncı, mmHg	82,86±26,23	78,47±10,4	0,403
RV Sistolik basınç, mmHg	49,58±14,2	23,89±6,72	<0,001
RV enddiastolik basınç, mmHg	3,49±3,65	2,08±3,69	0,096
RA basıncı, mmHg	8,68±3,95	4,08±1,94	<0,001
CO, L/min	5,47±1,61	5,89±0,75	0,148
C. Index, L/min/m ²	2,91±0,81	3,11±0,37	0,171
SV, ml/beat	71,06±21,66	76,14±9,84	0,195
SVI, ml/beat/m ²	37,56±11,24	40,14±4,93	0,201
PDD, WU	6,22±2,31	1,73±0,29	<0,001
oPAB, mmHg	39,2±11,06	15±3,31	<0,001

C. Index: Kardiyak indeks, CO: Kardiyak output, LV: Sol ventrikül, OPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, PDD: Pulmoner damar direnci, PCWP: Pulmoner arter kama basıncı, RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül, SV: Stroke volüm, SVI: Stroke volüm indeksi, WU: Wood ünite, p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hasta ve sağlıklı grupların SKK sonuçları değerlendirilmiştir. PCWP hasta grubunda 7,15 ± 3,02 mmHg iken sağlıklı grupta 4,2 ± 0,89 mmHg (p<0,001), RV sistolik basınç hasta grubunda 49,58 ± 14,2 mmHg iken sağlıklı grupta 23,89 ± 6,72 mmHg (p<0,001), RA basıncı hasta grubunda 8,68 ± 3,95 mmHg iken sağlıklı grupta 4,08 ± 1,94 mmHg (<0,001), PDD hasta grubunda 6,22 ± 2,31 WU iken sağlıklı

grupta $1,73 \pm 0,29$ WU (0,001), oPAB hasta grubunda $39,2 \pm 11,06$ mmHg iken sağlıklı grupta $15,26 \pm 3,31$ mmHg (0,001) olarak ölçülmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.($p<0,05$)

LV sistolik basıncı ($p=0,755$), LV end-diyastolik basınç ($p=0,080$), Aort sistol ve diyastol basınçları ($p=0,566$ ve $p=0,403$), RV end-diyastolik basınç ($p=0,096$), CO ($p=0,148$), C. Index ($p=0,171$), SV ($p=0,195$), SVI ($p=0,201$) parametrelerine bakılmış ve 2 grup arası anlamlı bir fark saptanmamıştır.($p>0,05$)

Tablo 4.5. Bağımsız değişkenlerin gruplara göre etkisinin binary lojistik regresyon incelemesi

	Univarite		
	Beta	OR(% 95CI)	p
Arilesteraz, U/L	1,006	1,002-1,010	0,001
Paraoksonaz, U/L	1,008	1,003-1,013	0,002
İMA, g/L	0,93	0,87-0,98	0,007
Sensitif CRP, mg/dl	0,93	0,87-1,01	0,101
Üre, mg/dl	0,94	0,91-0,98	0,01
Ürik asit, mg/dl	0,58	0,42-0,81	0,01
GGT, U/L	0,96	0,93-0,99	0,016
ALP, U/L	0,97	0,95-0,99	0,006
Direkt bilirubin, mg/dl	0,00002	0,00001-0,002	0,0001
Albümin, g/dl	3,9	1,13-13,51	0,031
BNP, ng/dl	0,96	0,94-0,98	<0,001

ALP: Alkalen fosfataz, ARES: Arilesteraz, CRP: C reaktif protein, GGT: Gama glutamil transferaz, İMA: İskemi modifiye albumin, BNP: B-tipi natriüretik peptid.
P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Değişkenlerin PAB'ı öngörmedeki gücünün değerlendirilmesi amacıyla gruplar arasında anlamlı fark olan değişkenlere tekli regresyon yapıldı. Yapılan tekli regresyon analizinde Arilesteraz (b: 1.006, %95 CI: 1.002-1.010, p: 0.001), Paraoksonaz (b: 1.008 %95 CI: 1.003-1.013, p: 0.002), İMA (b: 0.93, %95 CI: 0.87-0.98, p: 0.007), Sensitif CRP (b: 0.93, %95 CI: 0.87-1.01), p: 0.101), Üre (b: 0.94, %95 CI: 0.91-0.98, p: 0,01), Ürik asit (b: 0.58, %95 CI: 0.42-0.81, p:0,01), GGT (b: 0.96, %95 CI: 0.93-0.99, p: 0.016), ALP (b: 0.97, %95 CI: 0.95-0.99, p:0.006), Direkt bilirubin (b: 0.00002, %95 CI: 0.00001-0.002), Albumin (b: 3.9, %95 CI: 1.13-13.51), BNP (b: 0.96, %95 CI: 0.94-0.98, p:<0.001) olarak saptandı.

Tablo 4.6. Tekli regresyonda anlamlı saptanan parametreler arasında çoklu regresyon analizi model 1

	Multivarite		
	Beta	OR (%95 CI)	P
Paraoksonaz, U/L	1,033	0,99-1,06	0,05
Ürik asit, mg/dl	0,165	0,25-1,074	0,05
Direkt bilirubin, mg/dl	0,00002	0,00001-0,037	0,03
BNP, ng/dl	0,94	0,89-0,99	0,032

BNP: B-tipi natriüretik peptid.

P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Model 1 dahil edilen parametreler: ARES, PON 1, İMA, üre, ürik asit, GGT, ALP, direkt bilirubin, albumin, BNP.

Tekli regresyonda anlamlı saptanan parametreler arasında çoklu regresyon analizi yapıldı. Yapılan analizde Paraoksonaz (b: 1.033, %95 CI: 0.99-1.06, p:0.05), Ürik asit (b: 0.165, %95 CI: 0.25-1.074, p:0.05), Direkt bilirubin (b: 0.00002, %95 CI: 0.00001-0.037, p:0.03), BNP (b: 0.94, %95 CI: 0.89-0.99, p:0.032) olarak saptandı.

Bu modelde direkt bilirubin ve ürik asit OR (odds ratio) değerlerinin tutarsız sonuçlar çıkması üzerine bu değişkenler modelden çıkarılarak yeniden çoklu regresyon yapıldı. Buna göre ARES, GGT, BNP ön gördürücü olarak değerlendirildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tekli regresyonda anlamlı saptanan parametreler arasında çoklu regresyon analizi model 2

	Multivarite		
	Beta	OR (% 95 CI)	P
Arilesteraz, U/L	1,006	1,000-1,013	0,053
GGT, U/L	0,954	0,911-0,999	0,044
BNP, ng/dl	0,967	0,948-0,986	0,001

BNP: B-tipi natriüretik peptid, GGT: Gama-glutamil transferaz

P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Model 2'ye dahil edilen parametreler: Arilesteraz, PON 1, İMA, üre, GGT, ALP, albumin, BNP.

Yapılan analizde Arilesteraz (b: 1.006, %95 CI: 1.00-1.013, p:0.053), GGT (b: 0.954, %95 CI: 0.911-0.999, p:0.044), BNP (b: 0.967, %95 CI: 0.948-0.986, p:0.001) olarak saptandı.

Korele olmaları nedeni ile ARES, PON 1 ve İMA'dan çoklu regresyonda ARES'in modele daha fazla katkı yapması nedeni ile sadece ARES dahil edildiğinde de sonuç değişmemiştir. Sonrasında modelden BNP de çıkarılarak yeniden yapılan modelde ise ARES, PON 1 ve İMA PAH hastalarında öngördürücü olarak saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tekli regresyonda anlamlı saptanan parametreler arasında çoklu regresyon analizi model 3

	Multivarite		
	Beta	OR (% 95 CI)	P
Arilesteraz, U/L	1,007	1,000-1,013	0,006
Paraoksonaz, U/L	1,010	0,911-0,999	0,005
İskemi modifiye albumin, g/L	0,933	0,948-0,986	0,052

P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Model 3'e dahil edilen parametreler: Arilesteraz, Paraoksonaz, İskemi modifiye albumin, üre, GGT, ALP, albumin

Yapılan analizde Arilesteraz (b: 1.007, %95 CI: 1.00-1.013, p:0.006), Paraoksonaz (b: 1.010, %95 CI: 0.911-0.999, p:0.005), İskemi modifiye albumin (b: 0.933, %95 CI: 0.948-0.986, p:0.052) olarak saptandı.

Tablo 4.9. Ortalama PAB ile çalışma verilerinin korelasyon tablosu

	oPAB	
	Pearson correlation (r)	Sig (2-tailed)
Arilesteraz, U/L	-,313**	,004
Paraoksonaz, U/L	-,255*	,020
İskemi Modifiye Albumin, g/L	,231*	,036
BNP, ng/dl	,639**	<0,001
WBC, /mm ³	,081	,464
Net, 10 ³ /Ul	,186	,093
Ly, 10 ³ /uL	-,295**	,007
Net/Ly	,259*	,018
Mo, 10 ³ /uL	,130	,240
Eo, 10 ³ /uL	-,216	,050
Ba, 10 ³ /uL	-,059	,594

Tablo 4.9. Ortalama PAB ile çalışma verilerinin korelasyon tablosu (Devamı)

	oPAB	
	Pearson correlation (r)	Sig (2-tailed)
RBC, M/uL	,337**	,002
HGB, g/dl	,039	,729
HTC, %	,213	,054
MCV, fL	-,213	,053
MCH, pg	-,347**	,001
MCHC, g/dL	-,481**	<0,001
RDW, %	,559**	<0,001
PLT , 10 ³ /uL	-,147	,184
MPV, fL	,003	,978
D-dimer, mg/dL	,295**	,009
Fibrinojen, mg/dl	,202	,078
Sensitif CRP, mg/dL	,289*	,010
GFR ,ml/dk	-,090	,420
Üre, mg/dL	,278*	,011
BUN, mg/dL	,167	,132
Kreatinin, mg/dL	,052	,640
Ürik asit, mg/dL	,396**	<0,001
AST, U/L	-,031	,779
ALT, U/L	,100	,368
Na, mmol/L	-,073	,513
K, mmol/L	,122	,274
Cl, mmol/L	-,382**	<0,001
Ca, mg/dL	,125	,261
Direkt bilirubin, mg/dL	,274*	,014
İndirekt bilirubin, mg/dL	,095	,404
ALP, U/L	,278*	,013
GGT, U/L	,157	,166
Albumin, g/dl	-,234*	,033
Total protein, mg/dL	,058	,605
Fe, ug/dl	-,393**	<0,001
SDBK, ug/dl	,376**	,001
Ferritin, ng/mL	,043	,707
Yaş, yıl	,098	,377
PCWP, mmHg	,493**	<0,001

LP: Alkalen fosfotaz, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, Ba: Bazofil, BUN: Kan üre azotu, BNP: B-tipi natriüretik peptid, Ca: Kalsiyum, Cl: Klor, CRP: C reaktif protein, Eo: Eozinofil, Fe: Demir, GGT: Gama glutamil transferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, Hgb: Hemoglobin, HTC: Hematokrit, K: Potasyum, Ly: Lenfosit, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobin, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, MCV: Ortalama korpüsküler hacim, Mo: Monosit, MPV: Ortalama trombosit hacmi, Na: Sodyum, Net: Nötrofil, Opab: Ortalama pulmoner arter basıncı, PCWP: Pulmoner arter kama basıncı, PLT: Trombosit, RA: Sağ atriyum, RBC: Kırmızı kan hücresi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, WBC: Beyaz kan hücresi.

P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ortalama PAB değeri ile Arilesteraz, Paraoksonaz, Ly, Eo, MCH, MCHC, CI, Albumin ve Fe arasında negatif yönden korelasyon ilişkisi saptandı.

Ortalama PAB değeri ile İskemi modifiye albumin, BNP, Net/Ly, RBC, RDW, D-dimer, sensitif CRP, Üre, Ürik asit, Direkt bilirubin, ALP, SDBK ve PCWP arasında pozitif yönden korelasyon ilişkisi saptandı.

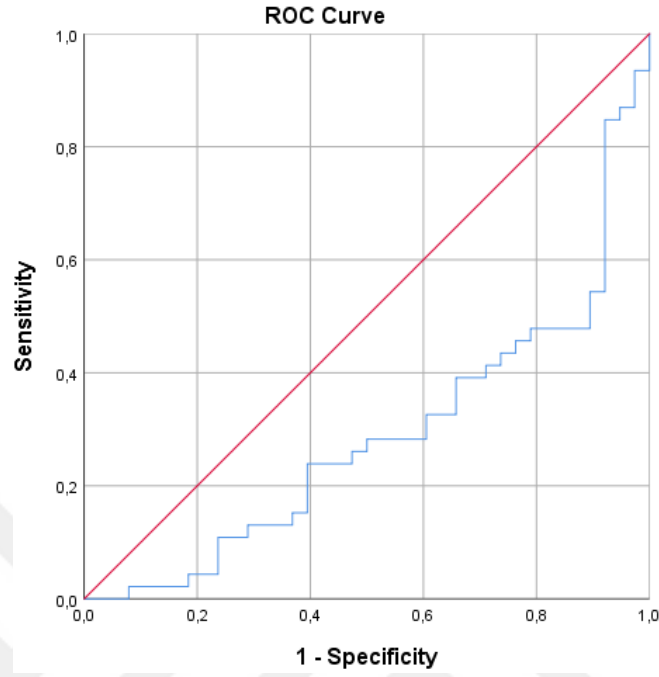
Tablo 4.10. BNP ile çalışma verilerinin korelasyon tablosu

	BNP	
	Pearson correlation(r)	Sig (2-tailed)
Arilesteraz, U/L	-,282*	,039
Paraoksonaz, U/L	-,325*	,017
İskemi Modifiye Albumin, g/L	,396**	,003
RBC, M/uL	-0,003	0,982
HGB, g/dl	-,298*	0,028
RDW, %	,577**	<0,001
MPV, fL	-0,082	0,555
Sensitif CRP, mg/dL	0,248	0,079
Kreatinin, mg/dL	-0,062	0,654
Ürik asit, mg/dL	0,235	0,087
Direkt bilirubin, mg/dL	,313*	0,024
ALP, U/L	0,211	0,13
GGT, U/L	0,223	0,109
Albumin, g/dl	-,471**	<0,001
Fe, ug/dl	-,464**	0,001
Ferritin, ng/mL	-0,051	0,719
Yaş, yıl	,349**	0,01
PCWP, mmHg	,383**	0,009
oPAB, mmHg	,455**	0,001
LV Sistolik basınç, mmHg	-0,199	0,283
LV Enddiastolik basınç, mmHg	0,014	0,938
RV Sistolik basınç, mmHg	,466**	<0,001

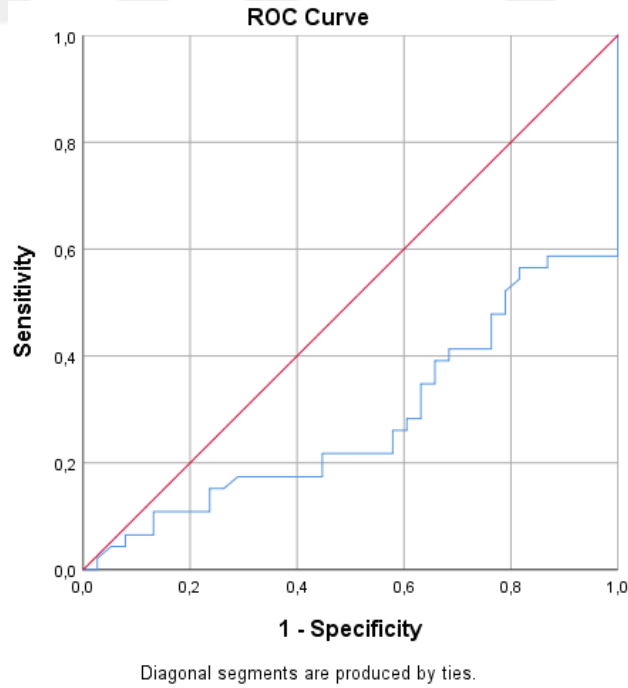
ALP: Alkalen fosfat, CRP: C reaktif protein, Fe: Demir, GGT: Gama glutamil transferaz, HGB: Hemoglobin, LV: Sol ventrikül, MPV: Ortalama trombosit hacmi, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, PCWP: Pulmoner arter kama basıncı, BNP: B tipi natriüretik peptid, RA: Sağ atriyum, RBC: Kırmızı kan hücresi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi, RV: Sağ ventriküler.
P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BNP değerli ile iskemi modifiye albumin, RDW, direkt bilirubin, yaş, PCWP, oPAB ve RV sistolik basınç arasında pozitif korelasyon ilişkisi saptandı.

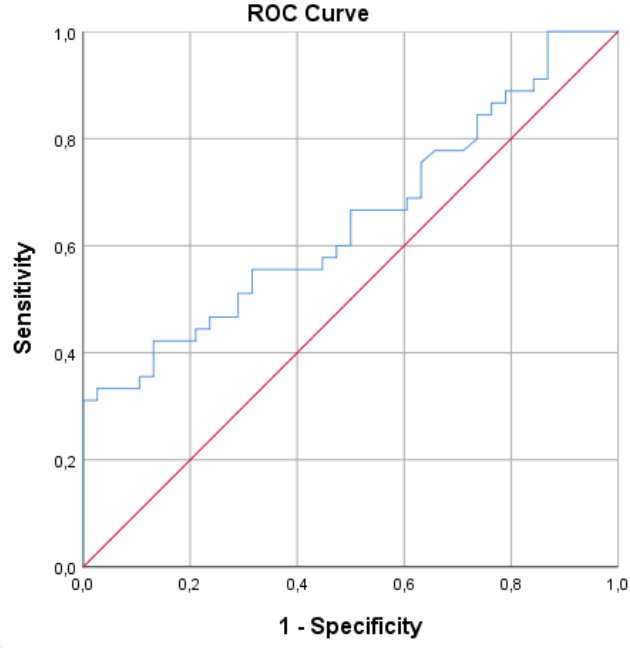
BNP değeri ile arilesteraz, paraoksonaz, HGB, albumin ve Fe arasında negatif korelasyon ilişkisi saptandı.



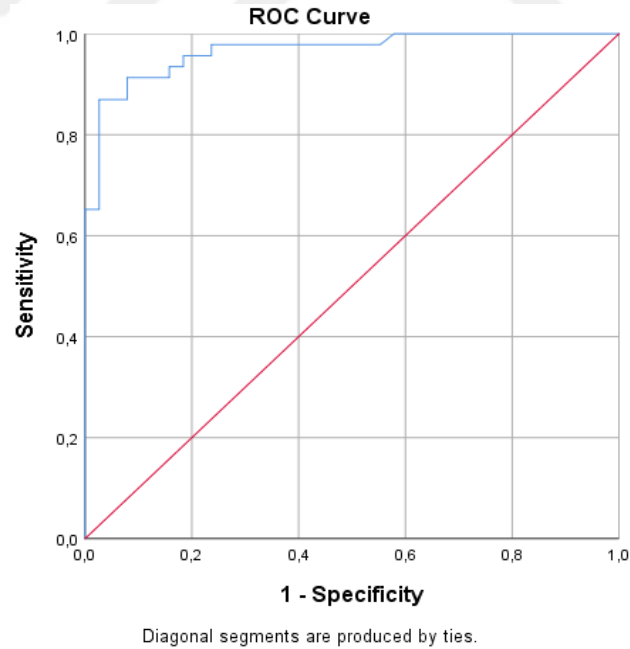
Şekil 4.6. Arilesteraz düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi



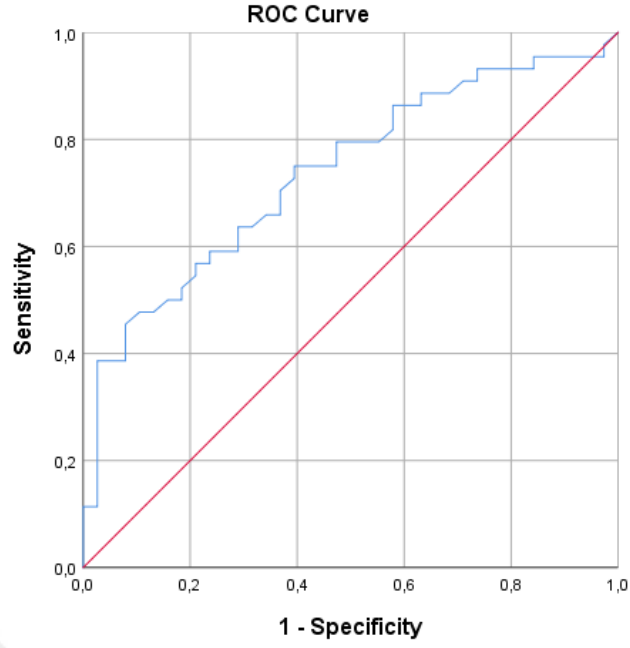
Şekil 4.7. Paraoksonaz düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi



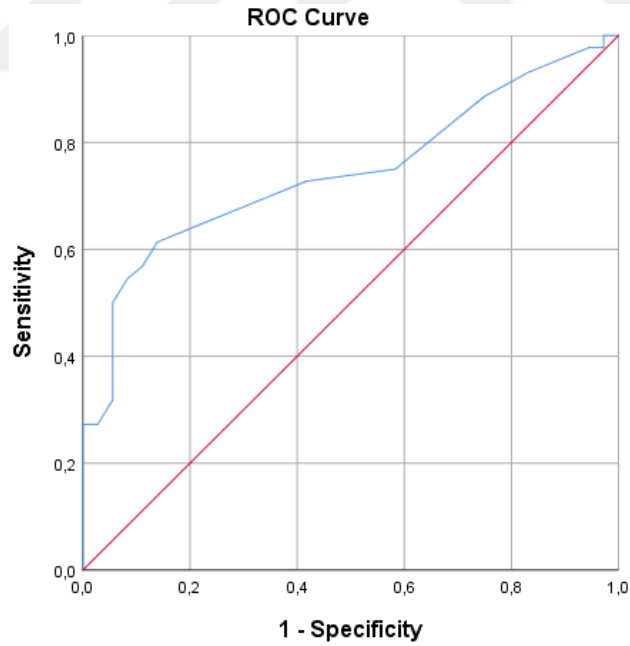
Şekil 4.8. İskemi modifiye albumin düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi



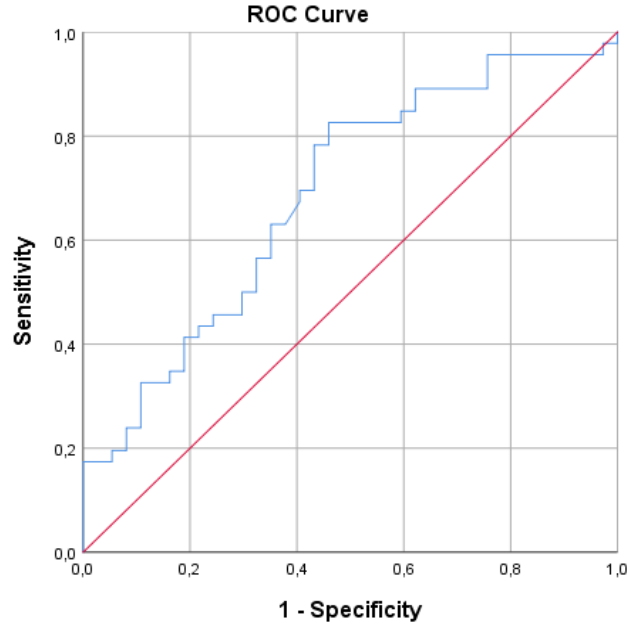
Şekil 4.9. BNP düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi



Şekil 4.10. Ürik asit düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi

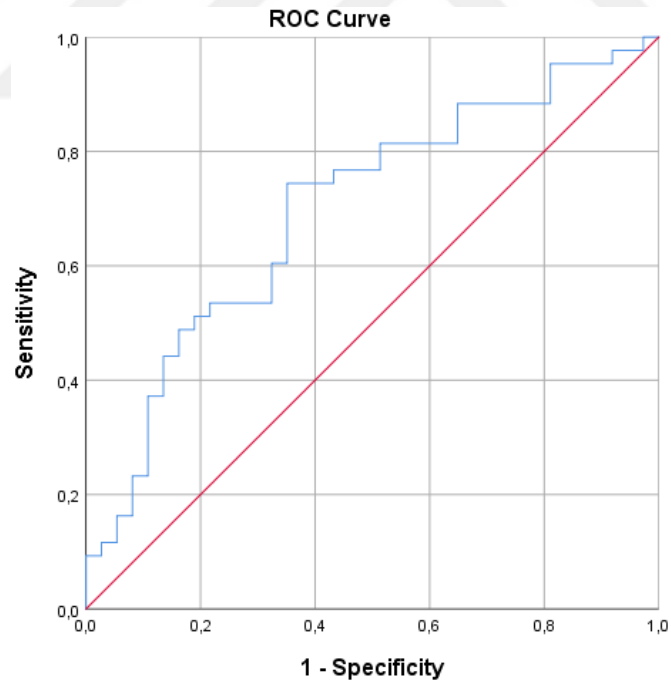


Şekil 4.11. Direkt bilirubin düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi

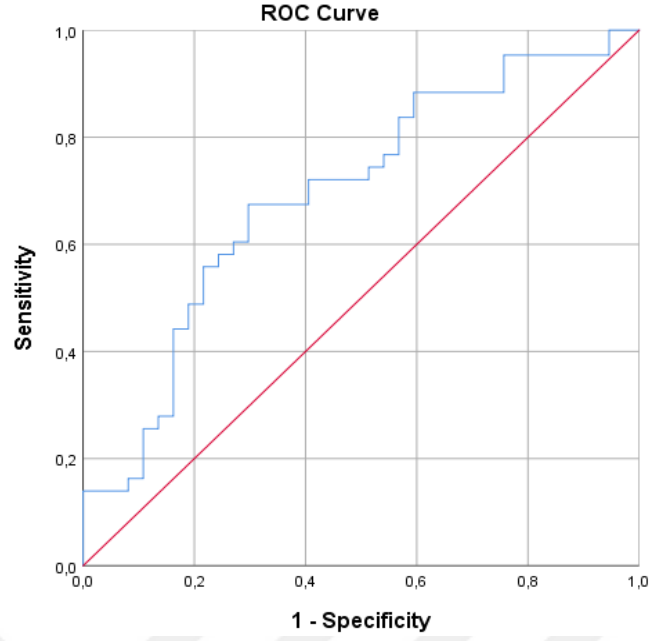


Diagonal segments are produced by ties.

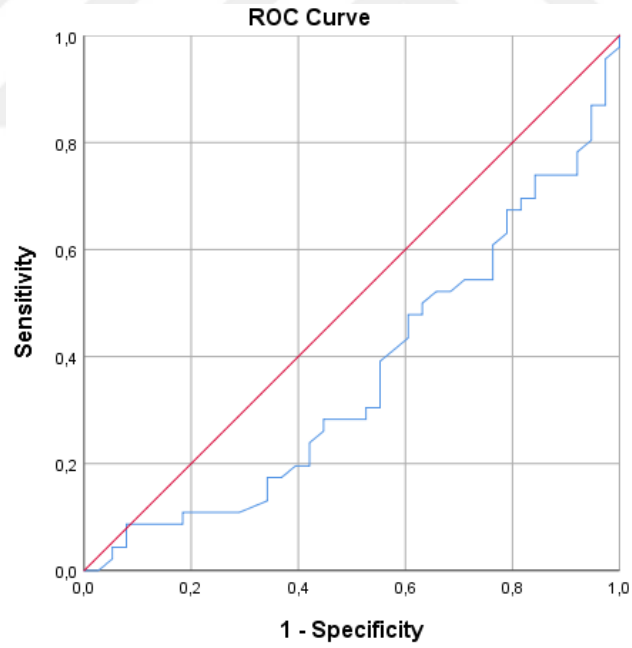
Şekil 4.12. Üre düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi



Şekil 4.13. GGT düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi



Şekil 4.14. ALP düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 4.15. Albumin düzeyinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmedeki ROC analizi

Tablo 4.11. Çalışma verilerinin ROC analiz verileri

	AUC	%95 CI	p	Sensitive	Spesifite	Cut-off	Youden index
ARES, U/L	0,287	0,176-0,397	<0,001	52,2	89,5	≤548,44	0,4165
PON 1, U/L	0,281	0,172-0,390	<0,001	41,3	100	≤261	0,4130
İMA, g/L	0,649	0,531-0,776	0,02	31,1	100	>78,73	0,3111
BNP ng/dl	0,986	0,932-1,000	<0,001	87	94	>85	0,8432
Ürik asit, mg/Dl	0,737	0,630-0,844	<0,001	45	92	>6,64	0,3756
Direkt bilirubin, mg/dl	0,745	0,636-0,853	<0,001	61,4	86,1	>0,12	0,4747
Üre, mg/dl	0,68	0,57-0,78	0,0015	82	54	>29	0,3656
GGT, U/L	0,69	0,58-0,79	0,0009	74	64	>18,73	0,3928
ALP, U/L	0,69	0,58-0,79	0,0012	67,4	70,2	>72	0,37
Albumin, g/dl	0,636	0,52-0,73	0,0260	69,5	55,2	≤395	0,24

ALP: Alkalen fosfataz, ARES: Arilesteraz, GGT: Gama glutamil transferaz, İMA: İskemi modifiye albumin, BNP: B-tipi natriüretik peptid, PON 1: Paraoksonaz.

P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Yapılan ROC eğrisi analizi (Şekil 4.6), ARES'in (C istatistiği: 0,287; %95 GA: 0,176-0,397, p<0,001) pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının öngörücüsü olduğunu ortaya koydu. PAH varlığını tahmin etmek için ARES için sırasıyla %52,2 duyarlılık ve %89,5 özgüllükle, ≤548,44 kesme noktası hesapladık. ROC eğrisi analizi (Şekil 4.7), PON'un (C istatistiği: 0,281; %95 GA: 0,172-0,390, p<0,001) pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının öngörücüsü olduğunu ortaya koydu. PAH varlığını tahmin etmek için PON için sırasıyla %41,3 duyarlılık ve %100 özgüllükle, ≤261 kesme noktası hesapladık. ROC eğrisi analizi (Şekil 4.8), İMA (C istatistiği: 0,649; %95 GA: 0,531-0,776, p=0,02) pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının öngörücüsü olduğunu ortaya koydu. PAH varlığını tahmin etmek için İMA için sırasıyla %41,3 duyarlılık ve %100 özgüllükle, ≤78,73 kesme noktası hesapladık. ROC eğrisi analizi (Şekil 4.9), BNP (C istatistiği: 0,986; %95 GA: 0,932-0,1000, p=0,02) pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının öngörücüsü olduğunu ortaya koydu. PAH varlığını tahmin etmek için BNP için sırasıyla %87 duyarlılık ve %94 özgüllükle, >85 kesme noktası hesapladık. ROC eğrisi analizi (Şekil 4.10), ürik asit (C istatistiği: 0,737; %95 GA: 0,630-0,844, p<0,001) pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının öngörücüsü olduğunu ortaya koydu. PAH varlığını tahmin etmek için ürik asit için sırasıyla %45 duyarlılık ve %92 özgüllükle, >6,64 kesme

noktası hesapladık. ROC eğrisi analizi (Şekil 4.11), direkt bilirubin (C istatistiği: 0,745; %95 GA: 0,636-0,853, $p<0,001$) pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının öngörücüsü olduğunu ortaya koydu. PAH varlığını tahmin etmek için direkt bilirubin için sırasıyla %61,4 duyarlılık ve %86,1 özgüllükle, >0,12 kesme noktası hesapladık.

ROC eğrisi analizi (Şekil 4.12), üre (C istatistiği: 0,68; %95 GA: 0,57-0,78, $p=0,0015$) pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının öngörücüsü olduğunu ortaya koydu. PAH varlığını tahmin etmek için üre için sırasıyla %82 duyarlılık ve %54 özgüllükle, >29 kesme noktası hesapladık. ROC eğrisi analizi (Şekil 4.13), GGT (C istatistiği: 0,69; %95 GA: 0,58-0,79, $p=0,0009$) pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının öngörücüsü olduğunu ortaya koydu. PAH varlığını tahmin etmek için GGT için sırasıyla %74 duyarlılık ve %84 özgüllükle, >18,73 kesme noktası hesapladık. ROC eğrisi analizi (Şekil 4.14), ALP (C istatistiği: 0,69; %95 GA: 0,58-0,79, $p=0,0012$) pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının öngörücüsü olduğunu ortaya koydu. PAH varlığını tahmin etmek için ALP için sırasıyla %67,4 duyarlılık ve %70,2 özgüllükle, >72 kesme noktası hesapladık. ROC eğrisi analizi (Şekil 4.15), albumin (C istatistiği: 0,636; %95 GA: 0,52-0,73, $p=0,0260$) pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının öngörücüsü olduğunu ortaya koydu. PAH varlığını tahmin etmek için albumin için sırasıyla %69,5 duyarlılık ve %55,2 özgüllükle, 395 kesme noktası hesapladık.

5. TARTIŞMA

Pulmoner arteriyel hipertansiyon pulmoner arteriyel vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme ve düz kas hücre proliferasyonu ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. PDD’de ortaya çıkan bu artış, sağ ventrikül ard yüküne, hipertrofiye ve nihayetinde sağ kalp yetmezliğine bağlı ölüme yol açar. Bu nedenle hastalığın erken aşamada tanı alması uygun tedavi yaklaşımlarını belirlemek adına hayati bir öneme sahiptir (24).

Çalışmamızda hasta grubuna 46 hasta, kontrol grubuna 38 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Hasta grubuna alınan 46 hastanın 39 (% 84)’u kadındır. 2006-2007 yılları arasında ABD’de 2967 PAH hastasının yer aldığı REVEAL kayıt defterine göre, hastaların %79,5’i kadındı (140). Bu çalışmanın demografik verileri ile çalışmamızın verilerinin uyumlu olduğu görüldü.

Pulmoner hipertansiyon önemli bir küresel sağlık sorunudur. Tüm yaş grupları etkilenmektedir. 65 yaş üstü bireylerde kardiyak ve pulmoner komorbiditelere bağlı olarak PH prevalansı daha yüksektir (141). Boucly ve arkadaşlarının 2006-2016 yılları arasında gerçekleştirdiği çalışmaya 1017 PAH hastası dahil edilmiş ve bu hastaların ortalama yaşı 57’dir (60). Benza ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri’nde gerçekleştirdiği REVEAL çalışmasında 2716 hasta incelenmiş ve bu hastaların yaş ortalaması 50,4 yıldır (59). Bizim çalışmamızda da hasta grubunun yaş ortalaması $60,4 \pm 11$ yıl olduğu görüldü.

Çalışmamızda SDÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Mart 2023-Aralık 2023 tarihleri arasında SKK sonrası PAH tanısı alan hastalar ile sağlıklı grup arasında oksidatif stres ile düzeyleri değişen İMA, PON 1 ve ARES düzeyleri değerlendirildi. Elde edilen sonuçlara göre hasta grubunda İMA değerinin belirgin yüksek olduğu; PON 1 ve ARES değerinin belirgin düşük olduğu görüldü ($p < 0,05$). PAH hastaların serum İMA düzeyleri % 52.2 duyarlılığa, % 89.5 özgüllüğe; serum PON 1 düzeyleri % 41.3 duyarlılığa, % 100 özgüllüğe; serum ARES düzeyleri % 52.2 duyarlılığa, % 89.5 özgüllüğe sahip olduğu görüldü.

Güncel çalışmalarda oksidatif stresin neden olduğu vazokonstriksiyon, PAH hastalığının patogenezinde erken evrede en kritik faktörlerden biridir (142). Oksidatif

stres, endotel disfonksiyonu ve PAH gelişiminde önemli bir rol oynar (143). Oksidatif stres ET-1 gibi endotel kaynaklı konstriktör faktörlerin sentezi ve salınımı ile NO gibi vazodilatör faktörlerin azalması arasında bir dengesizlik yaratır. Bu da pulmoner arterin yeniden şekillenmesine, vazokonstriksiyona katkıda bulunur ve vasküler tonusun ve geçirgenliğin değişmesine yol açar. Oksidatif stresin neden olduğu bu değişiklikler PDD'yi artırarak PAH gelişimine neden olur (144).

Oksidatif stres biyobelirteçleri spektrumunda İMA, oksidatif stresin umut verici bir biyobelirteci olarak ortaya çıkmıştır (114). Hipoksinin neden olduğu hücrel değişiklikler neticesinde albuminin N-terminal bölgesinin metal bağlanma yeteneğinin azalması sonucunda İMA meydana gelir. Bu fizyolojik süreç, hipoksiye bağlı patolojik durumlarda İMA seviyelerindeki değişikliklerin incelenmesine yol açmıştır (145). Kardiyak iskemi sırasında dolaşımdaki İMA seviyelerinin yükseldiğinin ilk keşfi, İMA ölçümü için ACB testini tanıtan Bar-Or ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (146). Daha sonraki araştırmalar, oksidatif stresle bağlantılı çeşitli patolojik durumlarda serum İMA konsantrasyonlarının arttığını ortaya koyarak bu bulguyu genişletmiştir. Sonuç olarak, sadece bir iskemi biyobelirteci olarak değil, aynı zamanda çeşitli patolojik bağlamlarda oksidatif stresin bir göstergesi olarak da kabul edilmiştir (117, 147, 148). Akut koroner sendrom, serebrovasküler olay, hipoksik iskemik ensefalopati, diyabetes mellitus, intraserebral kanama, major depresif bozukluk, hipermezis gravidarum, preeklampsi, meme ve kolon kanseri, sepsis, akut mezenterik iskemi, sistemik skleroz, periferik vasküler hastalıklar ve pulmoner emboli (PE) gibi birçok klinik tabloda serum İMA seviyelerinde artış ve bu hastalıklarla yakın ilişki tespit edilmiştir (104, 108, 120, 121).

İskemi modifiye albumin 2000 yılında miyokard enfarktüsünün erken tanı göstergesi olarak önerilmiştir (146). Chawla ve arkadaşları gerçekleştirdikleri bir çalışma ile kardiyak iskemi yaşayan hastalarda, İMA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yükseldiğini göstermişlerdir (103). Göğüs ağrısı nedeniyle acil servise başvuran 351 hastanın incelendiği bir başka çalışmada, İMA'nın EKG ve troponin ile birlikte akut koroner sendromu dışlamak için faydalı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Aynı çalışma, yüksek İMA seviyelerine sahip hastaların akut miyokard enfarktüsü sırasında hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğunu da göstermiştir (149). Can ve arkadaşlarının stabil KOAH'lı hastalarda oksidatif stres ve

serum lipid düzeylerini incelediği bir çalışmada, KOAH grubundaki İMA seviyelerinin GOLD II, III ve IV hastalarında belirgin şekilde yükseldiği gözlemlenmiştir (150). Türedi ve arkadaşlarının PE şüphesi bulunan 130 hasta ile 59 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmasında, PE tanısı konulan hastaların serum İMA seviyelerinin sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (151). Yine yapılan başka bir çalışmada, Zinellu ve arkadaşlarının yeni tanı konmuş İdiyopatik Pulmoner Fibrozisi (İPF) olan 56 hastada daha yüksek İMA konsantrasyonları, İPF hastalarında artan oksidatif stres yükünü ve hastalık şiddetini yansıtacak şekilde kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (152).

Sbarouni ve arkadaşlarının Eylül 2007 ile Şubat 2009 arasında stabil PH'li 32 hasta (ortalama yaş 50 ± 16 , 23 kadın, 9 erkek) ve 32 kontrol (ortalama yaş 50 ± 15 , 20 erkek, 12 kadın) grubunun incelendiği bir çalışmada, İMA seviyeleri yaşa uygun normal deneklerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (153). Bizim çalışmamızda da PH'nin alt grubu olan, yeni tanı alan 46 PAH hastası ve 38 sağlıklı grubun serum İMA düzeyleri incelenmiş olup hasta grupta İMA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Literatürde daha önce buna benzer çalışma bulunmamaktadır. Bu veriler bize İMA'nın PAH'ın erken tanısında ve prognoza yanıtın izlenmesinde potansiyel bir hedef olduğunu göstermektedir.

Oksidatif stres, pulmoner endotel disfonksiyonuna neden olarak PAH'ın gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar (25). Yüksek dozlar ve/veya ROS'un yetersiz uzaklaştırılması oksidatif strese yol açarak ciddi metabolik arızalara ve DNA dahil biyolojik moleküllerde hasara neden olabilir (154). İnsan serum PON 1 ve ARES, lipofilik ve antioksidan özelliklere sahip esteraz enzimlerdir. Serum PON 1, HDL'ye bağlanır ve paraokson gibi organofosfor bileşiklerinin ve lipid peroksidasyonundan kaynaklanan kanserojen lipid çözünür radikallerin ortadan kaldırılmasına katkıda bulunur. PON1, insan vücudundaki endojen serbest radikal temizleme sistemlerinden biridir (155-157).

Serum PON 1'in ARES ile birlikte tek bir enzim olarak işlev gördüğü gösterilmiştir (129). İnsan serum PON 1 aktivitesi, ne yaşa bağlı değişiklik ne de cinsiyet farklılıkları gösterir (158). Bununla birlikte diyet, sigara içimi, akut faz

proteinleri ve hamilelik serum PON 1 seviyeleri ve aktivitelerini etkiler (159-161). Artmış oksidatif stres altında olan diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalığı olan çeşitli hasta gruplarında azalmış PON 1 aktiviteleri bildirilmiştir (162, 163). Bowers ve ark. şiddetli PAH hastalarının akciğerlerinde antioksidan enzimlerin aktivitesinde azalma olduğunu ve PAH etiolojisinden bağımsız olarak bu kişilerde oksidatif stresin mevcut olduğunu göstermiştir (164). PON1, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri olan bir enzimdir (133). PON 1'in arilesteraz aktivitesi de oksidatif stres ile yakından ilişkilidir. PH hastalarında oksidatif stresin arttığı göz önüne alındığında, PON 1 aktivitesinin azalması vasküler hasarın bir göstergesi olabilir. PON1'in düşük aktivitesi, endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik süreçlerle ilişkilidir (136).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon dışı literatürden PON 1 ve ARES çalışmalarına örnekler: Elkiran ve arkadaşlarının yaptığı yeni tanı alan 39 akciğer kanserli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum ARES ve PON 1 aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (165). 38 hipertansif ve 22 sağlıklı gönüllünün alındığı başka bir çalışmada PON 1 aktivitesi hipertansif grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur (166). Yıldırım ve arkadaşlarının, 64 multitravmalı hasta ve 21 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada hasta grubunda serum PON 1 ve ARES aktiviteleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (167). Kotur ve arkadaşlarının yaptığı 185 akut iskemik inmeli hasta ve 185 sağlıklı kontrol grubunun alındığı çalışmada PON 1 düzeyleri hasta grubunda ileri düzeyde anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (168).

ARES ve PON 1'in en belirgin özellikleri antioksidan etkileridir. PH'li hastalarda PON 1 ve ARES aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, oksidatif strese bağlı olarak her iki enzimin de azaldığı görülmüştür (137). Kalyoncuoğlu ve arkadaşlarının PH tanısı almış 38 hasta (21 kadın, 17 erkek, ortalama yaş $46,5 \pm 12,6$ yıl) ve 35 kontrol grubunu (23 kadın, 12 erkek, ortalama yaş $45,7 \pm 5,9$ yıl) içeren çalışmada serum PON 1 aktivitesi PH hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük bulunmuş ($p=0.001$); ancak serum ARES düzeyi 2 grupta da benzer bulunmuş (169). Baskurt ve arkadaşlarının PAH tanısı almış 38 hasta ve 35 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmasında serum PON 1 aktivitesi PAH'li hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede

düşük saptanmıştır (170). Bizim çalışmamızda yeni tanı alan 46 PAH hastası ve 38 sağlıklı grubun serum ARES ve PON 1 düzeyleri incelenmiş olup hasta grupta ARES ve PON 1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur. Bu veriler bize, PON 1 ve ARES'in PAH'ın erken tanısında ve prognoza yanıtın izlenmesinde potansiyel bir hedef olduğunu göstermektedir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında, hastalığın erken evrelerinde saptanabilecek yüksek İMA seviyeleri ve düşük PON 1, ARES seviyeleri tanının erken konulmasına yardımcı olabilir. Erken teşhis, PAH gibi ilerleyici hastalıklarda son derece önemlidir; çünkü başlangıç belirtileri genellikle belirsizdir ve diğer hastalıklarla karıştırılabilir. Bu durum, birçok hastanın doğru tedaviye ulaşmadan uzun süre beklemesine yol açabilir. Humbert ve arkadaşlarının 2010 yılında gerçekleştirdiği bir çalışma, tedaviye erken başlamanın hastaların egzersiz kapasitesini, semptomlarını ve yaşam kalitelerini belirgin şekilde artırmakla kalmayıp, aynı zamanda sağkalımlarını da uzatabileceğini ortaya koymuştur (171).

Çalışmamızda oPAB değeri ile arilesteraz, paraoksonaz, lenfosit, bazofil, MCH, MCHC, klor, albumin, demir arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönden korelasyon ilişkisi, oPAB değeri ile İMA, BNP, Net/Ly, RBC, RDW, D dimer, Sensitif CRP, üre, ürik asit, direkt bilirubin, ALP, SDBK, PCWP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönden korelasyon ilişkisi saptandı. oPAB PAH tanısında, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtta önemli bir parametredir. Bizim çalışmamızda da sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen oPAB değerinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, literatürde yapılan çalışmalarda oPAB ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Güncel kılavuzlar, PAH risk değerlendirmesinde SKK ile ölçülen oPAB'ı bir risk parametresi olarak kabul etmemiş olsa da, elde ettiğimiz sonuçlar, hastalığın izlenmesinde pulmoner arter basıncında bir düşüş hedeflemenin önemli olabileceğini düşündürmektedir (172).

Çalışmamızda İMA, PON 1, ARES dışında sensitif CRP, üre, ürik asit, GGT, ALP, direkt bilirubin ve BNP hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin yüksek, albumin ise hasta grubunda kontrol gruba göre belirgin düşük bulundu. NT-proBNP ve BNP ventriküllerin aşırı gerilmesine bağlı olarak kardiyomiyositler

tarafından salgılanır. PAH da diğer PH tiplerinde olduğu gibi BNP de artış olmaktadır(173). BNP ve NT-proBNP ESC/ERS risk değerlendirme modelinde uzun dönem sonuçlar için prognoz ve tedaviye yanıtı izlemek için kullanılmaktadır (174). ESC 2022 klavuzunda BNP/NT-proBNP düşük, orta-düşük, orta-yüksek ve yüksek risk için güncellenmiş 4 katmanlı risk değerlendirmesinde önemli bir parça olarak yer almaktadır (175). Yapılan bir çalışmada, PH tanısı alan hastaların BNP, ANP (atriyal natriüretik peptit), noradrenalin ve adrenalin seviyeleri incelenmiştir. Bu hastalardan 53'ünün ölçümleri ortalama her 3 ayda bir tekrarlanmıştır. 49 hasta ise oral veya iv prostasiklin tedavisi almıştır. Ortalama 24 aylık takip sonucunda, 18 hasta kardiyopulmoner nedenlerden dolayı yaşamını yitirmiştir. Çoklu değişkenli analize dayanarak, BNP değerinin bağımsız bir mortalite öngörücü biyomarker olduğu saptanmıştır. BNP seviyeleri 150 pg/mL'nin üzerinde olan hastaların sağkalım oranları, diğer gruptaki hastalarla karşılaştırıldığında Kaplan-Meier eğrisine göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, takip süresince BNP seviyelerinde azalma gösteren hastaların sağkalım süreleri, BNP seviyelerinde artış görülen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi olmuştur (176). Andreassen ve arkadaşlarının 61 PH hastasının alındığı bir çalışmada bazal ve takip NT-proBNP değerlerine bakılmış. Yapılan Kaplan-Meier analizinde, NT-proBNP düzeyi 168 pmol/L'nin üzerinde olan hastalarda mortalite oranının anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş (177). Bizim çalışmamızda da BNP değeri hasta grupta kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ve oPAB değeri ile güçlü pozitif korelasyon elde edilmiştir. Bu da bize yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde BNP değerinin PAH tanısında, prognoz ve tedaviye yanıtta önemli bir parametre olduğunu bize göstermektedir.

Çalışmamızda PAH hastalarında kontrol grubuna göre serum albumin değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Albumin en bol bulunan serum proteindir, sadece karaciğerde sentezlenir ve daha sonra plazmaya salgılanarak hem intra hem de ekstravasküler boşluklara girer (178). Kalp yetersizliği tanısı konulan hastalarda hipoalbuminemi ile yüksek mortalite arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır (179). PAH hastalarında, plazma proteinlerinin kaybına aracılık ettiği varsayılan endotel disfonksiyonu ve kapiller sızıntı yaygındır. Snipelisky ve arkadaşları tarafından 273 PAH hastası ile yapılan bir

çalışmada, albumin seviyeleri daha düşük olan hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bu hastalarda hastalığın seyrinin daha hızlı ilerlediği ve durumlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir (180). HHB Yoo ve ekibi tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada, kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı alan hemodiyaliz hastalarında PH gelişim riskinin daha yüksek olduğu ve bu hastaların albumin seviyelerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir (181). Bu çalışmalar da bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Çalışmamızda PAH hastalarında kontrol grubuna göre serum ürik asit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve oPAB değeri ile ürik asit arasında güçlü pozitif korelasyon elde edilmiştir. Serum ürik asit, pürin yıkımının son ürünüdür ve aşırı ürat üretimi durumlarında yükselir (miyelo ve lenfoproliferatif hastalıklar), ürik asit atılımında azalma (böbrek yetmezliği) veya metabolik sendromun bir parçası olarak (insülin direnci) görülebilir (182). Hiperüriseminin kalp yetmezliği olan hastalarda semptomların şiddeti ve mortalite ile güçlü ve bağımsız bir korelasyonu olduğu bildirilmektedir (183). Çalışmalarda serum ürik asit düzeyinin primer PAH'da yükseldiği ve mortaliteyi öngörebileceği ileri sürülmüştür (184, 185). Dhaun ve arkadaşlarının 246 PAH hastası ile yaptığı bir çalışmada hastalar plasebo ve PAH spesifik tedavi grubuna ayrılmış. Başlangıçta ürik asit düzeyleri benzer olan hastalar 1 yıllık takipte PAH spesifik tedavi alan grupta plasebo gruba göre ürik asit düzeyleri belirgin olarak düşük bulunmuştur. Serum ürik asit konsantrasyonu PAH şiddeti ile ilişkilidir ve mortaliteyi öngörebileceği saptanmıştır (186). Dimitroulas ve arkadaşlarının, sistemik skleroz tanısı olan hastalar üzerinde yürütülen bir çalışmada, PH'ye sahip olan grupta ortalama ürik asit seviyesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ortalama ürik seviyesi yüksek olan hastalarda 6 DYM'nin daha kısa ölçüldüğü belirlenmiştir (187). Bu çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde PAH hastalarında oksidatif stres ve hücrel enerji metabolizmasının bir ürünü olarak kabul edilen ürik asit düzeyi benzer olarak yüksek bulunmuştur ve PAH'da ürik asit seviyesinin hastalığın prognozu hakkında önemli bir belirteç olduğunu bize göstermektedir. PH hastalarında yüksek ürik asit seviyeleri, pulmoner vasküler direnç artışı ve sağ ventrikül disfonksiyonunu yansıtabilir. Özellikle ileri evre PH'de ürik asit seviyelerinin yüksek olduğu bilinmektedir (184).

Çalışmamızda PAH hastalarında kontrol grubuna göre serum GGT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. GGT çoğu hücre zarında ve organ dokularında, özellikle hepatositlerde bulunan bir karaciğer enzimidir (188). GGT aktivitesi genler ve yaş tarafından belirlenmesine rağmen, normal fizyolojide kadınların erkeklerden daha düşük değere sahip olduğu dikkate değer bir cinsiyet farkı vardır (188, 189). GGT sadece karaciğer hücrelerinde değil akciğerlerde de bulunduğundan, yüksek GGT seviyeleri ile PH riski arasında biyolojik bir bağlantı olduğu düşünülebilir. GGT, akciğerlerde antioksidan ve koruyucu bir protein olan glutasyon metabolizmasındaki en önemli enzimlerden biridir (190, 191). Serum GGT, kardiyovasküler hastalıklarda prognoz için önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir (192). Lu ve arkadaşlarının 338 PAH hastası ile yaptıkları çalışmada serum GGT düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş, hastalık şiddeti ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (193). Yogeswaran ve arkadaşlarının PAH hastalarında yaptığı çalışmada GGT düzeyleri, başlangıçta ve takip sırasında mortaliteyi bağımsız olarak öngördüğü gösterilmiştir (194). Bu çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde PAH hastalarında GGT düzeyi benzer olarak yüksek bulunmuştur ve PAH'da GGT seviyesinin hastalığın prognozu hakkında önemli bir belirteç olduğunu bize göstermektedir.

5.1. Çalışmamızın Sınırlamaları

Çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttur. Öncelikle çalışmanın tek merkezli olması ve katılımcı sayısının sınırlı olması elde edilen bulguları etkileyebilir ve çalışmanın istatistiksel gücünü etkileyebilir. Ayrıca çalışmamızda erkek katılımcıların sayısının az olması cinsiyet değişkeni açısından bir kısıtlama oluşturmuştur. Hastaların semptom ve fonksiyonel kapasitelerinin nicel olarak değerlendirilmesi amacıyla egzersiz veya 6 DYM testi uygulanmamıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, mortalite ve morbidite oranları yüksek bir hastalıktır. Bu nedenle, hastalığın erken teşhisi ve tedavisi son derece önemlidir. PH, pulmoner vasküler dirençte artışa ve sağ ventrikül yetmezliğine yol açan, progresif seyirli bir hastalıktır. Oksidatif stresin, inflamasyonun ve vasküler disfonksiyonun PH patogenezindeki rolü giderek daha fazla kabul görmektedir. Bu bağlamda, oksidatif stres ve artmış inflamasyonun göstergesi olan İMA, ARES ve PON 1 düzeyleri gibi biyokimyasal belirteçlerin PH hastalarında tanının konmasında ve hastanın takibinde faydalı olabileceğini ortaya koymaktayız.

İMA, oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilir ve özellikle iskemi durumlarında albumin molekülünün yapısal değişikliğe uğramasıyla oluşur. Çalışmamızda, PH hastalarında İMA düzeylerinin arttığını ve bunun da oksidatif stresin şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Artan İMA seviyeleri, vasküler endotel disfonksiyonunun ve doku hipoksisinin önemli bir biyokimyasal göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle, PH hastalarında İMA düzeylerinin belirlenmesi, hastalığın ilerleyişinin izlenmesi açısından değerli olabilir.

PON1 ve ARES enzimleri, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri ile bilinir. PON1, HDL ile ilişkili bir enzim olup, lipid peroksidasyonunu önleyici etkisiyle vasküler sağlığın korunmasına katkı sağlar. Çalışmamız önceki çalışmaları da destekler niteliktedir, PON1 aktivitesinin azaldığını ve bunun da oksidatif stresin artışıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. PON1 aktivitesindeki azalma, endotel hücre fonksiyonlarının bozulduğunu ve inflamatuvar süreçlerin aktive olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde, ARES aktivitesinin de azaldığı ve bunun, PH hastalarında sistemik inflamasyonun şiddetlendiğini göstermektedir.

Pulmoner hipertansiyonun patogenezinde oksidatif stresin ve inflamasyonun önemli rol oynadığı düşünüldüğünde, İMA, PON 1 ve ARES düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi, hastalığın daha iyi anlaşılması ve olası yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Mevcut çalışmalar, bu biyobelirteçlerin PH hastalarında belirgin değişiklikler gösterdiğini ortaya koysa da, neden-sonuç ilişkisini tam olarak anlamak ve klinik uygulamalara yönelik net sonuçlara ulaşmak

için daha geniş çaplı ve uzun dönemli çalışmalar gerekmektedir. PH çok faktörlü bir hastalık olup, biyokimyasal belirteçler hastalığın patofizyolojisini anlamada ve prognozu belirlemede önemli rol oynayabilir. PON 1 ve İMA gibi oksidatif stres belirteçleri, BNP gibi kardiyak yüklenme göstergeleri ve ürik asit, bilirubin, sensitif CRP gibi inflamatuvar belirteçler, PH'nin teşhis ve yönetiminde değerli bilgiler sunmaktadır. Bu belirteçlerin kombinasyon halinde değerlendirilmesi, PH'nin erken tanı ve takibinde faydalı olabilir.



ÖZET

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Oksidatif Durumun Değerlendirilmesi

Amaç: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) mortalite ve morbidite oranları yüksek bir hastalıktır. Bu nedenle, hastalığın erken teşhisi ve tedavisi son derece önemlidir. Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner vasküler dirençte artışa ve sağ ventrikül yetmezliğine yol açan, progresif seyirli bir hastalıktır. Oksidatif stresin, inflamasyonun ve vasküler disfonksiyonun PH patogenezindeki rolü giderek daha fazla kabul görmektedir. Bu çalışmamızda PH şüphesi ile sağ kalp kateterizasyonu yapılan ve sonucunda PAH tanısı alan hastalarla sağlıklı kişilerin, oksidatif stres ile düzeyleri değişiklik gösterdiği ortaya konan iskemi modifiye albümin (İMA), paraoksonaz 1 (PON 1) ve arilesteraz (ARES) düzeyleri ve diğer laboratuvar parametreleri düzeylerinin ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Mart 2023 ile Aralık 2023 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde PH şüphesi ile sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılan, SKK sonucu PAH tanısı alan 46 hasta ve sağlıklı gelen 38 hasta dahil edilmiştir. PAH tanısı alan hastalarla sağlıklı kişilerin serum İMA, PON 1 ve ARES düzeyleri ve diğer laboratuvar parametreleri düzeyleri kıyaslandı.

Bulgular: ARES PAH grubunda 542,88 (474,54-722,25) U/L iken sağlıklı grupta 706,80 (612,69-767,51) U/L (p:0,001), PON 1 PAH grubunda 308,56 (229,93-369,71) U/L iken sağlıklı grupta 372,35 (332,94-436,06) U/L (p:0,002), İMA hasta grubunda 66,78 (59,28-80,84) g/L iken sağlıklı grupta 61,92 (57,32-67,67) g/L (p:0,037) olarak ölçülmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) ile ARES, PON 1, Lenfosit, Bazofil, Ortalama eritrosit hemoglobin, Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, Klor, Albumin ve Demir arasında negatif yönden korelasyon ilişkisi saptandı. Ortalama PAB ile İMA, B tipi natriüretik peptid (BNP), Nötrofil/Lenfosit, Kırmızı kan hücresi, Eritrosit dağılım hacmi, D-dimer, Sensitif C-reaktif protein (CRP), Üre, Ürik asit, Direkt bilirubin, Alkalen fosfotaz (ALP), Serum demir bağlama kapasitesi ve Pulmoner arter kama basıncı arasında pozitif yönden korelasyon ilişkisi saptandı. Değişkenlerin PAB'ı öngörmedeki gücünün değerlendirilmesi amacıyla gruplar arasında anlamlı fark olan değişkenlere tekli regresyon yapıldı. Yapılan tekli regresyon analizinde ARES (b: 1.006, %95 CI: 1.002-1.010, p: 0.001), PON 1 (b: 1.008 %95 CI: 1.003-1.013, p: 0.002), İMA (b: 0.93, %95 CI: 0.87-0.98, p: 0.007), Sensitif CRP (b: 0.93, %95 CI: 0.87-1.01), p: 0.101), Üre (b: 0.94, %95 CI: 0.91-0.98, p: 0,01), Ürik asit (b: 0.58, %95 CI: 0.42-0.81, p:0,01), Gama-glutamil transferaz (b: 0.96, %95 CI: 0.93-0.99, p: 0.016), ALP (b: 0.97, %95 CI: 0.95-0.99, p:0.006), Direkt bilirubin (b: 0.00002, %95 CI: 0.00001-0.002), Albumin (b: 3.9, %95 CI: 1.13-13.51), BNP (b: 0.96, %95 CI: 0.94-0.98, p:<0.001) olarak saptandı.

Sonuçlar: Çalışmamızda, PAH hastalarının serum İMA düzeyleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, PAH hastalarının ARES ve PON 1 düzeyleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur. PH'nin patogenezinde

oksidatif stresin ve inflamasyonun önemli rol oynadığı düşünöldüğünde, İMA, PON 1 ve ARES düzeylerinin birlikte değerdendirilmesi, hastalığın daha iyi anlaşılması ve olası yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. PON 1 ve İMA gibi oksidatif stres belirteçleri, BNP gibi kardiyak yüklenme göstergeleri ve ürik asit, bilirubin, sensitif CRP gibi inflamatuvar belirteçler, PH'nin teşhis ve yönetiminde değerdli bilgiler sunmaktadır. Bu belirteçlerin kombinasyon halinde değerdendirilmesi, PH'nin erken tanı ve takibinde faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: İskemi modifiye albumin, Arilesteraz, Paraoksonaz ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon



ABSTRACT

Evaluation of Oxidative Status in Pulmonary Arterial Hypertension

Aim: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a disease with high mortality and morbidity rates. Therefore, early diagnosis and treatment of the disease are extremely important. Pulmonary hypertension (PH) is a progressive disease that leads to an increase in pulmonary vascular resistance and right ventricular failure. The role of oxidative stress, inflammation and vascular dysfunction in the pathogenesis of PH is increasingly recognized. In this study, we aimed to investigate the relationship between ischaemia-modified albumin (IMA), paraoxonase 1 (PON 1) and arylesterase (ARES) levels, which have been shown to vary with oxidative stress, and other laboratory parameters in patients who underwent right heart catheterisation with suspicion of PH and were diagnosed with PAH and healthy subjects.

Materials and Methods: Between March 2023 and December 2023, 46 patients who underwent right heart catheterisation (RHC) with suspicion of PH in the Cardiology Clinic of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine between March 2023 and December 2023 and who were diagnosed with PAH as a result of RHC and 38 healthy patients were included in the study. Serum IMA, PON 1 and ARES levels and other laboratory parameters were compared between patients with PAH and healthy subjects.

Results: ARES was 542.88 (474.54-722.25) U/L in the PAH group while 706.80 (612.69-767.51) U/L in the healthy group (p:0.001), PON 1 was 308.56 (229.93-369.71) U/L in the PAH group while 372.35 (332.94-436.06) U/L in the healthy group (p: 0.002), IMA was 66.78 (59.28-80.84) g/L in the patient group while 61.92 (57.32-67.67) g/L in the healthy group (p: 0.037) and the difference was statistically significant. A negative correlation was found between mean pulmonary artery pressure (PAP) and ARES, PON 1, Lymphocyte, Basophil, Mean erythrocyte hemoglobin, Mean erythrocyte hemoglobin concentration, Chlorine, Albumin and Iron. A positive correlation was found between mean PAB and IMA, B-type natriuretic peptide (BNP), Neutrophil/Lymphocyte ratio, Red blood cell, Red cell distribution width, D-dimer, Sensitive C-reactive protein (CRP), Urea, Uric acid, Direct bilirubin, Alkaline phosphatase (ALP), Serum iron binding capacity and Pulmonary artery wedge pressure. In order to evaluate the power of the variables in predicting PAB, single regression was performed for the variables with significant difference between the groups. In the single regression analysis, ARES (b: 1.006, 95% CI: 1.002-1.010, p: 0.001), PON 1 (b: 1.008, 95% CI: 1.003-1.013, p: 0.002), IMA (b: 0.93, 95% CI: 0.87-0.98, p: 0.007), Sensitive CRP (b: 0.93, 95% CI: 0.87-1.01, p: 0.101), Urea (b: 0.94, 95% CI: 0.91-0.98, p: 0.01), Uric acid (b: 0.58, 95% CI: 0.42-0.81, p: 0.01), Gamma-glutamyl transferase (b: 0.96, 95% CI: 0.93-0.99, p: 0.016), ALP (b: 0.97, 95% CI: 0.95-0.99, p: 0.006), direct bilirubin (b: 0.00002, 95% CI: 0.00001-0.002), albumin (b: 3.9, 95% CI: 1.13-13.51), BNP (b: 0.96, 95% CI: 0.94-0.98, p:<0.001) were detected.

Conclusion: In our study, serum IMA levels were found to be statistically significantly higher in PAH patients compared with healthy subjects, ARES and PON 1 levels were found to be statistically significantly lower in PAH patients compared with healthy subjects. Considering that oxidative stress and inflammation play an important role in the pathogenesis of PH, the evaluation of IMA, PON 1 and ARES levels together is important for a better understanding of the disease and the development of possible new treatment strategies. Oxidative stress markers such as PON 1 and IMA, cardiac overload indicators such as BNP and inflammatory markers such as uric acid, bilirubin and sensitive CRP provide valuable information in the diagnosis and management of PH. Evaluation of these markers in combination may be useful in the early diagnosis and follow-up of PH.

Keywords: Ischaemia modified albumin, Arylesterase, Paraoxonase and Pulmonary Arterial Hypertension



KAYNAKÇA

1. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *Bmj*. 2018;360.
2. Awadallah SM, Atoum MF, Nimer NA, Saleh SA. Ischemia modified albumin: An oxidative stress marker in β -thalassemia major. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(9-10):907-10.
3. Crosswhite P, Sun Z. Nitric oxide, oxidative stress and inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Journal of hypertension*. 2010;28(2):201-12.
4. Zolty R. Pulmonary arterial hypertension specific therapy: The old and the new. *Pharmacology & therapeutics*. 2020;214:107576.
5. Kanko M, Yavuz S, Duman C, Hosten T, Oner E, Berki T. Ischemia-modified albumin use as a prognostic factor in coronary bypass surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:3.
6. Kanko M, Yavuz S, Duman C, Hosten T, Oner E, Berki T. Ischemia-modified albumin use as a prognostic factor in coronary bypass surgery. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2012;7:1-5.
7. White CR, Anantharamaiah G. Cholesterol reduction and macrophage function: role of paraoxonases. *Current opinion in lipidology*. 2017;28(5):397-402.
8. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Current role of ischemia-modified albumin in routine clinical practice. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2010;15(8):655-62.
9. Kazanis K, Dalamaga M, Nounopoulos C, Manolis AS, Sakellaris N, Jullien G, et al. Ischemia modified albumin, high-sensitivity c-reactive protein and natriuretic peptide in patients with coronary atherosclerosis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2009;408(1-2):65-9.
10. Falkensammer J, Frech A, Duschek N, Gasteiger S, Stojakovic T, Scharnagl H, et al. Prognostic relevance of ischemia-modified albumin and NT-proBNP in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;438:255-60.
11. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(6):2882-91.
12. Kunutsor SK, Bakker SJ, James RW, Dullaart RP. Serum paraoxonase-1 activity and risk of incident cardiovascular disease: The PREVEND study and meta-analysis of prospective population studies. *Atherosclerosis*. 2016;245:143-54.
13. Kirbas A, Kirbas S, Anlar O, Efe H, Yilmaz A. Serum paraoxonase and arylesterase activity and oxidative status in patients with multiple sclerosis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2013;20(8):1106-9.
14. Kaya Z, Esmer A, Yıldız A, Yeşiltaş A, Güntekin Ü, Sezen H. Pulmoner Hipertansiyonda Serum Paroksonaz ve Arilesteraz Aktivitesinin Değerlendirilmesi. *TGKD*. 2012;16(4):135-40.
15. Nguyen SD, Sok D-E. Oxidative inactivation of paraoxonase1, an antioxidant protein and its effect on antioxidant action. *Free radical research*. 2003;37(12):1319-30.
16. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RM, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European heart journal*. 2022;43(38):3618-731.

17. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1).
18. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal*. 2022;43(38):3618-731.
19. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(4):306-22.
20. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ*. 2021;11(1):2045894020977300.
21. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):603-14.
22. Certain MC, Chaumais MC, Jaïs X, Savale L, Seferian A, Parent F, et al. Characteristics and Long-term Outcomes of Pulmonary Venooclusive Disease Induced by Mitomycin C. *Chest*. 2021;159(3):1197-207.
23. Cornet L, Khouri C, Roustit M, Guignabert C, Chaumais MC, Humbert M, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with protein kinase inhibitors: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Eur Respir J*. 2019;53(5).
24. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *Bmj*. 2018;360:j5492.
25. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009;24(4):333-41.
26. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109(2):159-65.
27. Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*. 2014;115(1):165-75.
28. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D4-12.
29. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):236-43.
30. Kurakula K, Smolders V, Tura-Ceide O, Jukema JW, Quax PHA, Goumans MJ. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension: Cause or Consequence? *Biomedicines*. 2021;9(1).
31. Lan NSH, Massam BD, Kulkarni SS, Lang CC. Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Diseases*. 2018;6(2).
32. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
33. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.

34. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, et al. Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168706.
35. Henkens IR, Mouchaers KT, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Swenne CA, Maan AC, et al. Improved ECG detection of presence and severity of right ventricular pressure load validated with cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(5):H2150-7.
36. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med*. 2017;12(2):61-73.
37. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoeper MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J*. 2021;57(1).
38. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, Olschewski H, Behr J, Winkler J, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax*. 2002;57(6):473-6.
39. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):1028-35.
40. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301-10.
41. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
42. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
43. D'Alto M, Di Maio M, Romeo E, Argiento P, Blasi E, Di Vilio A, et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *European Respiratory Journal*. 2022;60(2):2102548.
44. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2015;37(1):67-119.
45. Nachand D, Huang S, Bullen J, Heresi GA, Renapurkar RD. Assessment of ventilation-perfusion scans in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after surgery and correlation with clinical parameters. *Clin Imaging*. 2020;66:147-52.
46. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, Garg P, Chin M, Currie BJ, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. 2020;30(9):4918-29.
47. Dong C, Zhou M, Liu D, Long X, Guo T, Kong X. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0126985.
48. Rajaram S, Swift AJ, Capener D, Telfer A, Davies C, Hill C, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced MR angiography and unenhanced proton MR imaging compared with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. 2012;22(2):310-7.

49. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2546-52.
50. 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(2):76-81.
51. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Iqbal V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-11.
52. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):176-82.
53. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J*. 2003;24(4):356-65.
54. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*. 2013;144(1):160-8.
55. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;39(3):589-96.
56. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):780-8.
57. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest*. 2019;156(2):323-37.
58. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, et al. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2021;159(1):337-46.
59. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164-72.
60. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
61. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
62. Kylhammar D, Hjalmarsson C, Hesselstrand R, Jansson K, Kavianipour M, Kjellström B, et al. Predicting mortality during long-term follow-up in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res*. 2021;7(2).
63. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175-81.
64. Zelt JGE, Hossain A, Sun LY, Mehta S, Chandy G, Davies RA, et al. Incorporation of renal function in mortality risk assessment for pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(7):675-85.

65. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, Weidenhammer J, Fischer C, Nechwatal R, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2016;37(1):35-44.
66. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(2).
67. Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, Eichstaedt CA, Benjamin N, Nechwatal R, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2021;42(23):2284-95.
68. Anand V, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, Frantz RP, Cajigas HR, Strand JJ, et al. Inpatient Palliative Care Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Temporal Trends, Predictors, and Outcomes. *Chest*. 2020;158(6):2568-78.
69. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl K):K46-k53.
70. Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, Schwarz EI, Schneider SR, Furian M, et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2019;54(2).
71. Ruiter G, Manders E, Happé CM, Schalij I, Groepenhoff H, Howard LS, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ*. 2015;5(3):466-72.
72. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, ten Freyhaus H, Rudolph TK, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol*. 2014;175(2):233-9.
73. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014;129(1):57-65.
74. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2015;132(25):2403-11.
75. Galiè N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75(3):55a-62a.
76. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:199-227.
77. Xing J, Cao Y, Yu Y, Li H, Song Z, Yu H. In Vitro Micropatterned Human Pluripotent Stem Cell Test (μ P-hPST) for Morphometric-Based Teratogen Screening. *Sci Rep*. 2017;7(1):8491.
78. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, 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(23):3010-9.
79. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896-903.
80. 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(2):338-44.

81. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18.
82. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(8):689-702.
83. Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1314-22.
84. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2005;353(20):2148-57.
85. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1149-53.
86. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(8):521-30.
87. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-903.
88. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(4):567-76.
89. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40.
90. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med*. 2003;2(2):123-37.
91. 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(5):890-6.
92. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J*. 2014;167(2):210-7.
93. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-301.
94. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-9.
95. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, 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(6):800-4.
96. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2119-25.
97. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1496-502.
98. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiè N, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40(4):874-80.
99. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522-33.

100. Ahn SM, Simpson RJ. Body fluid proteomics: Prospects for biomarker discovery. *Proteomics Clin Appl*. 2007;1(9):1004-15.
101. Ellmerer M, Schaupp L, Brunner GA, Sendlhofer G, Wutte A, Wach P, et al. Measurement of interstitial albumin in human skeletal muscle and adipose tissue by open-flow microperfusion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(2):E352-6.
102. Peters T. All about albumin. *Genetics and Medical Applications*. 1996.
103. Chawla R, Goyal N, Calton R, Goyal S. Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome. *Indian J Clin Biochem*. 2006;21(1):77-82.
104. Shevtsova A, Gordiienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Dis Markers*. 2021;2021:9945424.
105. Al-Harthi S, Lachowicz JI, Nowakowski ME, Jaremko M, Jaremko Ł. Towards the functional high-resolution coordination chemistry of blood plasma human serum albumin. *J Inorg Biochem*. 2019;198:110716.
106. Gaze DC. Ischemic Heart Disease. 2013.
107. Lexa KW, Dolgih E, Jacobson MP. A structure-based model for predicting serum albumin binding. *PLoS One*. 2014;9(4):e93323.
108. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(2):177-84.
109. Coverdale JPC, Katundu KGH, Sobczak AIS, Arya S, Blindauer CA, Stewart AJ. Ischemia-modified albumin: Crosstalk between fatty acid and cobalt binding. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;135:147-57.
110. Chubarov A, Spitsyna A, Krumkacheva O, Mitin D, Suvorov D, Tormyshev V, et al. Reversible Dimerization of Human Serum Albumin. *Molecules*. 2020;26(1).
111. Lee P, Wu X. Review: modifications of human serum albumin and their binding effect. *Curr Pharm Des*. 2015;21(14):1862-5.
112. Bal W, Sokołowska M, Kurowska E, Faller P. Binding of transition metal ions to albumin: sites, affinities and rates. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(12):5444-55.
113. Watanabe H, Imafuku T, Otagiri M, Maruyama T. Clinical Implications Associated With the Posttranslational Modification-Induced Functional Impairment of Albumin in Oxidative Stress-Related Diseases. *J Pharm Sci*. 2017;106(9):2195-203.
114. Balık ZB, Balık AR, Oğuz EF, Erel Ö, Tunca M. Evaluation of Thiol Disulfide Homeostasis and Ischemia-Modified Albumin Levels as an Indicator of Oxidative Stress in Acne Vulgaris. *Dermatol Pract Concept*. 2023;13(4).
115. Bar-Or D. LE (2000). A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *Emerg Med J*. 311-5.
116. Afrose D, Chen H, Ranasinghe A, Liu CC, Henessy A, Hansbro PM, et al. The diagnostic potential of oxidative stress biomarkers for preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ*. 2022;13(1):26.
117. Szulimowska J, Zalewska A, Taranta-Janusz K, Trocka D, Żendzian-Piotrowska M, Tomasiuk R, et al. Association of Ischemia-Modified Albumin (IMA) in Saliva, Serum, and Urine with Diagnosis of Chronic Kidney Disease (CKD) in Children: A Case-Control Study. *Med Sci Monit*. 2023;29:e942230.
118. Chan B, Dodsworth N, Woodrow J, Tucker A, Harris R. Site-specific N-terminal auto-degradation of human serum albumin. *Eur J Biochem*. 1995;227(1-2):524-8.
119. Collinson PO, Gaze DC. Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. *J Clin Pathol*. 2008;61(9):1025-8.
120. Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, Gül M. Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B(12) and folic acid in patients with severe sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(8):1417-21.

121. Zurawska-Płaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(9):819-27.
122. Tampa M, Mitran CI, Mitran MI, Amuzescu A, Matei C, Georgescu SR. Ischemia-Modified Albumin-A Potential New Marker of Oxidative Stress in Dermatological Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(5).
123. Kaya Z, Kayrak M, Gul EE, Altunbas G, Toker A, Kiyici A, et al. The role of ischemia modified albumin in acute pulmonary embolism. *Heart Views*. 2014;15(4):106-10.
124. Ogan N, Evrin T, Çandar T, Alhan A, Gülhan M. Is ischemia modified albumin a good marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *The European Research Journal*. 2020;6:388-94.
125. Suchocka Z, Swatowska J, Pachecka J, Suchocki P. RP-HPLC determination of paraoxonase 3 activity in human blood serum. *J Pharm Biomed Anal*. 2006;42(1):113-9.
126. Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004;369(1):78-88.
127. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*. 1996;7(2):69-76.
128. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res*. 2005;46(6):1239-47.
129. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos*. 1991;19(1):100-6.
130. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M, Primo-Parmo S, Sorenson RC, et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact*. 1999;119-120:379-88.
131. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Today*. 1999;5(9):381-6.
132. Rosenblat M, Karry R, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein-deficient serum: relevance to diabetes. *Atherosclerosis*. 2006;187(1):74-81.
133. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol*. 2005;69(4):541-50.
134. Mackness B, McElduff P, Mackness MI. The paraoxonase-2-310 polymorphism is associated with the presence of microvascular complications in diabetes mellitus. *J Intern Med*. 2005;258(4):363-8.
135. Ferretti G, Bacchetti T, Busni D, Rabini RA, Curatola G. Protective effect of paraoxonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2957-62.
136. Nguyen SD, Sok DE. Oxidative inactivation of paraoxonase1, an antioxidant protein and its effect on antioxidant action. *Free Radic Res*. 2003;37(12):1319-30.
137. Eren SH, Korkmaz I, Guven FMK, Tekin YK, Ozdemir L. Serum Paraoxonase, Arylesterase, and Glutathione-S-Transferase Activities and Oxidative Stress Levels in Patients with Mushroom Poisoning. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e16550.
138. EVLİCE UDM, KURT İH. 3. Sağ/Sol Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite Testi.
139. Savaş HB, Sayar E. Oxidant-Antioxidant Balance and Trace Elements in Children with Functional Dyspepsia. 2021.
140. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):8-18.

141. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306-22.
142. Reis GS, Augusto VS, Silveira AP, Jordão AA, Jr., Baddini-Martinez J, Poli Neto O, et al. Oxidative-stress biomarkers in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2013;3(4):856-61.
143. Zimmer A, Teixeira RB, Constantin RL, Campos-Carraro C, Aparicio Cordero EA, Ortiz VD, et al. The progression of pulmonary arterial hypertension induced by monocrotaline is characterized by lung nitrosative and oxidative stress, and impaired pulmonary artery reactivity. *Eur J Pharmacol*. 2021;891:173699.
144. Agarwal S, Sharma H, Chen L, Dhillon NK. NADPH oxidase-mediated endothelial injury in HIV- and opioid-induced pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;318(5):L1097-1108.
145. Şahinarslan A. Can ischemia modified albumin increase diagnostic power of myocardial perfusion scintigraphy? 2016.
146. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000;19(4):311-5.
147. Le QF, Liu J, Chen L. The value of serum lipoprotein-associated phospholipase A2, ischemia-modified albumin, and cystatin C in predicting coronary heart disease risk: a single center retrospective cohort study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(21):10730-5.
148. Singh A, Pogorelić Z, Agrawal A, Muñoz CML, Kainth D, Verma A, et al. Utility of Ischemia-Modified Albumin as a Biomarker for Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(17).
149. Nepal M, Jaisawal S, Guragain M, Kafle P, Mukkera S, Ghimire RK, et al. Ischemic modified albumin (IMA) as a novel marker for ischemic heart disease and surrogate marker for other high oxidative-ischemic conditions. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2017;8(4).
150. Can U, Yerlikaya FH, Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Chin Med Assoc*. 2015;78(12):702-8.
151. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yeniocak S, et al. The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res*. 2008;9(1):49.
152. Zinellu A, Zoroddu S, Fois S, Mellino S, Scala C, Viridis E, et al. Ischemia-Modified Albumin (IMA) Is Associated with Poor Survival in Patients with Newly Diagnosed Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): A Pilot Study. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(3).
153. Sbarouni E, Georgiadou P, Manginas A, Panagiotakos D, Karavolias GK, Voudris V. Ischaemia-modified albumin in pulmonary hypertension. *Biomarkers*. 2010;15(3):238-42.
154. Cejas P, Casado E, Belda-Iniesta C, De Castro J, Espinosa E, Redondo A, et al. Implications of oxidative stress and cell membrane lipid peroxidation in human cancer (Spain). *Cancer Causes Control*. 2004;15(7):707-19.
155. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest*. 1998;101(8):1581-90.
156. Li HL, Liu DP, Liang CC. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases. *J Mol Med (Berl)*. 2003;81(12):766-79.
157. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*. 1991;286(1-2):152-4.
158. Geldmacher-von Mallinckrodt M, Diepgen TL, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *Am J Phys Anthropol*. 1983;62(3):235-41.
159. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(4):473-80.

160. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol*. 1998;31(3):329-36.
161. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl*. 2002;3(4):49-55.
162. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(2):330-5.
163. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 1991;86(2-3):193-9.
164. Bowers R, Cool C, Murphy RC, Tudor RM, Hopken MW, Flores SC, et al. Oxidative stress in severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(6):764-9.
165. Elkiran ET, Mar N, Aygen B, Gursu F, Karaoglu A, Koca S. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC cancer*. 2007;7:1-8.
166. Gönenç A. Oxidized low-density protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels and paraoxonase activities in hypertensive patients. *Turk J Pharm Sci*. 2012;9(1):41-50.
167. Yıldırım A, Aslan Ş, Ocak T, Yildirim S, Kara F, Sahin Y. Travmalı hastalarda serum paraoksonaz/arilesteraz aktiviteleri ve malondialdehit düzeyleri. *Eurasian J Med*. 2007;39(2):85-8.
168. Kotur-Stevuljevic J, Bogavac-Stanojevic N, Jelic-Ivanovic Z, Stefanovic A, Gojkovic T, Joksic J, et al. Oxidative stress and paraoxonase 1 status in acute ischemic stroke patients. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):192-8.
169. Kalyoncuoglu M, Baskurt M, Kaya A, Dogan GM, Abacl O, Canbolat IP, et al. Paraoxonase-1 Enzyme Activity and Oxidative Status in Pulmonary Hypertension Original Article. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2020;19(4):652.
170. Baskurt M, Dogan GM, Abaci O, Kaya A, Kucukoglu S. OP-133 Serum paraoxonase-1 enzyme activity and antioxidant-oxidant status of patients with pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology*. 2010(140):S38.
171. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122(2):156-63.
172. Aduen JF, Castello R, Lozano MM, Hepler GN, Keller CA, Alvarez F, et al. An alternative echocardiographic method to estimate mean pulmonary artery pressure: diagnostic and clinical implications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(7):814-9.
173. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(11):698-717.
174. Chin KM, Rubin LJ, Channick R, Di Scala L, Gaine S, Galiè N, et al. Association of N-terminal pro brain natriuretic peptide and long-term outcome in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the phase III GRIPHON study. *Circulation*. 2019;139(21):2440-50.
175. Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2022;60(1).
176. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000;102(8):865-70.
177. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *The American journal of cardiology*. 2006;98(4):525-9.

178. Ha C-E, Bhagavan NV. Novel insights into the pleiotropic effects of human serum albumin in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2013;1830(12):5486-93.
179. Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, Tahiroglu I, Lotan C, Keren A. Low serum albumin: A significant predictor of reduced survival in patients with chronic heart failure. *Clinical cardiology*. 2019;42(3):365-72.
180. Snipelisky D, Jentzer J, Batal O, Dardari Z, Mathier M. Serum albumin concentration as an independent prognostic indicator in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clinical cardiology*. 2018;41(6):782-7.
181. Yoo HHB, Martin LC, Kochi AC, Rodrigues-Telini LS, Barretti P, Caramori JT, et al. Could albumin level explain the higher mortality in hemodialysis patients with pulmonary hypertension? *BMC nephrology*. 2012;13:1-7.
182. Fox IH. Metabolic basis for disorders of purine nucleotide degradation. *Metabolism*. 1981;30(6):616-34.
183. Leyva F, Anker S, Swan J, Godsland I, Wingrove C, Chua T-P, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *European heart journal*. 1997;18(5):858-65.
184. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest*. 2000;117(1):19-24.
185. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(2):487-92.
186. Dhaun N, Vachieri J-L, Benza RL, Naeije R, Hwang L-J, Liu X, et al. Endothelin antagonism and uric acid levels in pulmonary arterial hypertension: clinical associations. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33(5):521-7.
187. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Dimitroula H, Sfetsios T, Parcharidou D, Karvounis H, et al. Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatology international*. 2011;31:263-7.
188. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2001;38(4):263-355.
189. Kunutsor SK. Gamma-glutamyltransferase—friend or foe within? *Liver International*. 2016;36(12):1723-34.
190. Rahman I. Inflammation and the regulation of glutathione level in lung epithelial cells. *Antioxidants & redox signaling*. 1999;1(4):425-47.
191. Zhang H, Forman HJ, Choi J. γ -Glutamyl transpeptidase in glutathione biosynthesis. *Methods in enzymology*. 2005;401:468-83.
192. Wannamethee S, Lennon L, Shaper A. The value of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular risk prediction in men without diagnosed cardiovascular disease or diabetes. *Atherosclerosis*. 2008;201(1):168-75.
193. Lu G-H, Gong S-G, Li C, Zhao Q-H, Jiang R, Luo C-J, et al. Prognostic value of gamma-glutamyltransferase in male patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7:580908.
194. Yogeswaran A, Tello K, Lund J, Klose H, Harbaum L, Sommer N, et al. Risk assessment in pulmonary hypertension based on routinely measured laboratory parameters. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2022;41(3):400-10.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 72867572-050.01.04- **507886**

Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Doç.Dr. Fatih AKSOY
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Isparta

Sorumlu araştırmacı olduğunuz "Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Oksidatif Durumun Değerlendirilmesi " isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 06.03.2023 tarih ve 36 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı

Eki :Etik Kurul Kararı (2 Sayfa)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Oksidatif Durumun Değerlendirilmesi (06.03.2023 tarih ve 4 /36 sayılı karar)			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı - (2012-KAEK-38)		
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA		
	TELEFON			
	FAKS			
	FAKS			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Fatih AKSOY		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji Ana Bilim Dalı		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ GÖREV YAPTIĞI BİRİM	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	☐ FAZ1 ☐ FAZ2 ☐ FAZ3 ☐ FAZ4		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐		
Diğer ise belirtiniz : Prospektif Araştırma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez ☒ Ulusal ☐ Uluslararası			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			☐ Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer
	OLGU RAPOR FORMU			☐ Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Bütçe Taahhütnamesi	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER	☒	Ana Bilim Dalı Kurul Kararı		

Prof. Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı