

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PULMONER HİPERTANSİYON CİDDİYETİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ
KARDİYAK OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN ROLÜ

Dr. ONUR ÖZER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2018

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PULMONER HİPERTANSİYON CİDDİYETİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ
KARDİYAK OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN ROLÜ

Dr. ONUR ÖZER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Barış KAYA

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Hayatımı güzelleştiren ve bu tezin hazırlanış sürecinde büyük emeği bulunan eşim Hasan Tolga Özer'e sevgi ve minnetlerimi sunarım. Her zaman yanımda olan, sabırla beni dinleyen ve yol gösteren kıymetli aileme ve yakın dostlarıma; bilhassa kardeşim Metin Kargacı'ya ve sevgili arkadaşım Dr. Yeşim Bayazıt'a teşekkür ederim.

Gerek uzmanlık eğitimim boyunca, gerekse tezimin hazırlanması sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sevgisini ve desteğini esirgemeyen, çalışkanlığını ve ilkeli duruşunu hayatım boyunca örnek alacağım değerli ağabeyim ve tez danışmanım Prof. Dr. Ergün Barış Kaya'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde büyük emeği olan, başta Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Necla Özer olmak üzere, bütün değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Geride kalan dört küsur sene boyunca hep beraber uyum içerisinde çalıştığımız Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nin tüm sağlık personeline teşekkür ederim.

Çalışma arkadaşım Dr. Yusuf Ziya Şener'e bu tezin hazırlanması sırasında sunduğu katkılardan dolayı teşekkür ederim.

Çalışmamızda kullanılmak üzere bilgilerinin alınmasına izin veren ve iyi dileklerini eksik etmeyen hastalarımıza ve yakınlarına sonsuz şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Özer O. Pulmoner Hipertansiyon Ciddiyetinin Değerlendirilmesi: Kardiyak Otonom Sinir Sisteminin Rolü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2018. Pulmoner Hipertansiyon (PH) patogenezinde otonom sinir sisteminin tutulumu ile ilgili araştırmalar bulunmaktadır. Bu tutulumun hastalığın şiddeti ile ilişkisi ile ilgili bilgiler sınırlı sayıdadır. Kalp hızı toparlanması (KHT) ve kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleri, sempatik ve parasempatik aktivitenin dolaylı göstergeleridir. Bu çalışmanın amacı, sağ kalp kateteri ile PH tanısı konmuş hastalarda, hastalığın ciddiyeti ile KHT ve KHD parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Çalışmamıza, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde takip edilen, ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) ≥ 25 mmHg olan 50 hasta dahil edildi. Hastalık ciddiyeti, ortalama pulmoner arter basınçlarına göre gruplandırıldı. Hastaların takiplerinde rutin olarak yapılan 6 dakika yürüme testinde test sonundaki kalp hızı ile 1 dakika sonraki kalp hızı arasındaki fark KHT olarak kaydedildi. Bütün hastalara 24 saatlik Holter monitörizasyonu uygulandı. Zaman ve frekans bağımlı KHD değerleri hesaplandı. Pulmoner hipertansiyon ciddiyeti arttıkça KHT1 düzeylerinde azalma saptandı. Ciddi derece PH grubundaki hastaların tamamında KHT1 düzeyi ≤ 16 atım/dk idi. Pulmoner hipertansiyon ciddiyeti orta derece olan hastaların ise yarısında KHT1 düzeyi ≤ 16 atım/dk idi, düşük derece PH ciddiyeti olan hastaların ise % 3,3'ünde KHT1 düzeyi ≤ 16 atım/dk idi. Orta ve ciddi derece PH gruplarında SDNN düzeyi hafif derece PH grubuna kıyasla düşük saptandı. oPAB düzeyleri ile KHT1 ve SDNN düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı. PVD düzeyleri ile KHT1 arasında negatif korelasyon saptandı. Kardiyak output ile KHT1 ve SDANN düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Sonuç olarak; PH hastalarında KHT ve KHD parametrelerinde bozulma saptanmıştır. Bu bozulma, hastalığın ciddiyetinin bir göstergesi olabilir. Bu bulgular, pulmoner arter denervasyonu gibi yeni girişimsel yöntemler için hasta seçiminde yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, kalp hızı değişkenliği, kalp hızı toparlanması

ABSTRACT

Ozer O. Evaluation of Pulmonary Hypertension Severity: The Role of Cardiac Autonomic Nervous System, Hacettepe University Faculty of Medicine, Cardiology Dissertation. Ankara, 2018. There have been researches on the autonomic nervous system involvement in Pulmonary Hypertension pathogenesis. However, there is restricted information on the correlation of this involvement with the disease severity. Heart rate recovery (HRR) value and heart rate variability (HRV) are indirect indicators of sympathetic and parasympathetic activity. The objective of this study is to evaluate the correlation between disease severity and HRV and HRR, in patients diagnosed with PH. A total of 50 patients, who were monitored in the Cardiology Clinic of Hacettepe University Faculty of Medicine, whose mean pulmonary artery pressure (mPAP) measured with the right heart catheterization was ≥ 25 mmHg, were included in the study. The disease severity was grouped according to mPAP. Heart rates of the patients were recorded in 6-minute walk tests performed routinely in patients' follow-ups. The difference between the heart rate at the end of the test and one minute after the test was recorded as HRR1. 24-hour Holter monitorization was applied to all patients and time- and frequency-dependent HRV results were calculated. As pulmonary hypertension severity increased, a decrease was determined at mean HRR1 levels. All patients in the severe PH group had an HRR1 level of ≤ 16 bpm. Half of the patients with moderate pulmonary hypertension had an HRR1 level of ≤ 16 bpm, while 3.3% of patients with mild PH had an HRR1 level of ≤ 16 bpm. SDNN levels were determined to be lower in the medium and severe group compared to the mild PH group. A negative correlation was found between mPAP and HRR1 and SDNN. A negative correlation was found between PVR and HRR1 levels. A positive correlation was found between cardiac output and HRR1 and SDANN levels. In conclusion, an impairment was determined in HRR and HRV parameters. This impairment may be an indicator of the disease severity. These kind of findings can guide us through patient selection for novel interventional methods such as pulmonary artery denervation.

Keywords: Pulmonary hypertension, heart rate variability, heart rate recovery

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pulmoner Hipertansiyon.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Klinik Sınıflandırma	3
2.1.2.1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon.....	5
2.1.2.1.2. Fizyopatoloji	7
2.1.2.1.2. Biyopatoloji.....	7
2.1.2.2. Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH	8
2.1.2.2.1. Fizyopatoloji.....	8
2.1.2.2.2. Biyopatoloji.....	8
2.1.2.3. Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH	9
2.1.2.3.1. Fizyopatoloji.....	9
2.1.2.3.2. Biyopatoloji.....	9
2.1.2.4. Kronik Tromboembolik PH	9
2.1.2.4.1. Fizyopatoloji.....	10
2.1.2.4.2. Biyopatoloji.....	10
2.1.2.5. Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH.....	10
2.1.2.5.1. Fizyopatoloji.....	11
2.1.2.5.2. Biyopatoloji.....	11
2.1.3. Epidemiyoloji.....	11
2.1.5. Hemodinami.....	12
2.1.6. Klinik Tablo	13
2.1.7. Tanı Yöntemleri	14

2.1.8. Prognoz.....	16
2.1.8.1. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi.....	18
2.1.8.2. Altı Dakika Yürüme Testi.....	18
2.1.8.3. Fonksiyonel Sınıf.....	18
2.1.8.4. Yaşam kalitesi	19
2.1.8.5. Akut Klinik Bozulmaya Dek Geçen Süre	20
2.1.8.6. Hemodinami	20
2.1.8.7. Biyokimyasal belirteçler	21
2.2. Otonom Sinir Sistemi.....	21
2.2.1. Kalp Hızı Değişkenliği	23
2.2.1.1. Kalp Hızı Değişkenliğinin Ölçülmesi.....	24
2.2.2. Kalp Hızı Toparlanması.....	28
2.2.3. Otonomik Disfonksiyon ve Pulmoner Hipertansiyon	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Hasta Seçimi	30
3.2. Yöntem.....	31
3.2.1. Altı Dakika Yürüme Testi ve Kalp Hızı Toparlanma Zamanının Hesaplanması.....	31
3.2.2. Holter Elektrokardiyografi.....	32
3.3. İstatistiksel Analiz.....	34
3.4. Etik Kurul Onayı.....	34
4. BULGULAR	35
4.1. Araştırma Popülasyonuna Ait Dağılımlar	35
4.2. Pulmoner Hipertansiyon Etiyolojisine Göre Dağılımlar	37
4.3. Pulmoner Hipertansiyon Ciddiyeti	42
4.4. Kalp Hızı Toparlanması Kartillerine Göre Dağılımlar	45
5. TARTIŞMA.....	52
6. KISITLILIKLAR.....	58
7. SONUÇ	59
KAYNAKLAR.....	61
EKLER.....	76
Etik Kurul Onayı	76



SİMGELER VE KISALTMALAR

6DYM	: 6 Dakika Yürüme Mesafesi
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
ANP	: Atrial Natriüretik Peptid
AV	: Atrioventriküler
BDH	: Bağı Dokusu Hastalığı
BNP	: B-Tipi Natriüretik Peptid
DKH	: Doğumsal Kalp Hastalığı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ES	: Eisenmenger Sendromu
KH	: Kalp Hızı
KHT	: Kalp Hızı Toparlanması
İPAH	: İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliği
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliği
Kİ	: Kardiyak İndeks
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokeri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPAH	: Kalıtsal Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
KPET	: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
KTEPH	: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
oPAB	: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
NO	: Nitrik Oksit
NT-proBNP	: N-Terminal ProBNP
PA	: Pulmoner Arter
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PAUB	: Pulmoner Arter Uç Basıncı
PH	: Pulmoner Hipertansiyon
PVD	: Pulmoner Vasküler Direnç
SAB	: Sağ Atrial Basınç
SağV	: Sağ Ventrikül
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
SKK	: Sağ Kalp Kateterizasyonu
THALES	: Turkish Congenital Heart Disease Pulmonary Hipertension Study
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
TY	: Triküspid Yetmezlik
WU	: Wood Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Pulmoner HT tanısal algoritma	14
Şekil 2.2. Uzmanlaşmış PH merkezinin rolü	15
Şekil 2.3. R-R intervali	25
Şekil 3.1. Zaman bağımlı KHD ölçümü	32
Şekil 3.2. Frekans bağımlı KHD ölçümü	33
Şekil 4.1. PH etiyojisine göre SDNN ve SDANN düzeylerinin dağılımı	39
Şekil 4.2. PH ciddiyetine göre KHT1 düzeylerinin dağılımı	43
Şekil 4.3. Hemodinamik ve otonom sinir sistemi göstergeleri arasındaki ilişkilerin saçılım grafiği ile değerlendirilmesi	49

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Kapsamlı klinik pulmoner hipertansiyon sınıflaması	4
Tablo 2.2. Pulmoner hipertansiyonda hemodinamik tanımlama	13
Tablo 2.3. PAH risk değerlendirmesi	17
Tablo 2.4. DSÖ PH fonksiyonel sınıflandırması	19
Tablo 4.1. Demografik özelliklerin dağılımı	35
Tablo 4.2. Hemodinamik bulgular	36
Tablo 4.3. Otonom sinir sistemi bulguları	36
Tablo 4.4. PH etiyojisine göre demografik özelliklerin dağılımı	37
Tablo 4.5. PH etiyojisine göre hemodinamik bulgularının dağılımı	38
Tablo 4.6. Pulmoner hipertansiyon alt gruplarına göre otonom sinir sistemi göstergelerinin dağılımı	41
Tablo 4.7. PH ciddiyetine göre demografik özelliklerin dağılımı	42
Tablo 4.8. PH ciddiyetine göre hemodinamik bulgularının dağılımı	43
Tablo 4.9. PH ciddiyetine göre otonom sinir sistemi göstergelerinin dağılımı	45
Tablo 4.10. KHT1 kartillerine göre demografik özelliklerin dağılımı	45
Tablo 4.11. KHT1 kartillerine göre hemodinamik bulgularının dağılımı	46
Tablo 4.12. KHT1 kartillerine göre KHD dağılımları	48
Tablo 4.13. Hemodinamik ve otonom sinir sistemi göstergeleri arasındaki ilişki	50
Tablo 4.14. Otonom sinir sistemi göstergeleri arasındaki ilişki	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon (PH), sağ ventrikülden çıkıp akciğerlere giden pulmoner arterde kan basıncının yüksek olması şeklinde tanımlanmaktadır¹. Güncel Avrupa PH kılavuzunda, sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) değerinin istirahat halinde ≥ 25 mmHg olması ile tanı konmaktadır. Ancak, Altıncı Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda çalışma grubu uzlaşısına göre; oPAB > 20 mmHg ve pulmoner vasküler rezistansın (PVD) ≥ 3 woods ünite olması pulmoner hipertansiyonun hemodinamik göstergesi olarak önerilmektedir².

Pulmoner hipertansiyon ilerleyen zamanla birlikte, sağ kalp yetmezliğine ve ölüme neden olabilen önemli bir klinik sorundur. Hastalık erken dönemde adaptif sağ ventrikül hipertrofisi ile karakterizedir ancak zaman içerisinde maladaptif, eksantrik sağ ventrikül dilatasyonuna ilerlemektedir. Sağ kalp yetmezliği geliştikten sonra spesifik olmayan semptomlar başlamaktadır. Başlangıçta, tipik olarak efor ile ortaya çıkan şikayetler oluşmaktadır. Nefes darlığı, yorgunluk, güçsüzlük, göğüs ağrısı ve senkop görülebilmektedir. Zaman içerisinde hastalığın ilerlemesi ile birlikte hastalar minimal eforla veya istirahat halinde semptomatik hale gelmektedir³. Tedavi seçeneklerinin artışı ve tedaviye yanıtın belirgin iyileşmesi ile birlikte araştırmacılar hastalığın takibinde ve risk sınıflamasında kullanılabilecek yeni parametrelerin arayışına girmiştir. Kronik bir hastalık sürecinde, hastaların pratik ve invaziv olmayan parametrelerle değerlendirilmesi, hem hastalığın seyrini takip etmekte hem de hastalığı anlamada hekimlere yardımcı olacaktır⁴.

Pulmoner hipertansiyon patogenezinde otonom sinir sisteminin tutulumu ile ilgili araştırmalar bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla, kalbin otonom sinir inervasyonu ile hastalık süreci arasında yakın bir bağlantı olabileceğine dair kanıtlar bulunmuştur⁵⁻⁷. Ancak bu tutulumun hastalığın şiddeti, ciddiyeti ve prognozu ile ilişkisi ile ilgili bilgiler sınırlı sayıdadır. Pulmoner arter denervasyonu yapılan hastalarda üçüncü aya kadar olan takiplerde pulmoner arter basıncı, 6 dakika yürüme testi ve Tei indeksinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu bildirilmiştir⁸. Otonom sinir sisteminin fonksiyonunun araştırılmasında kalp hızı değişkenliği (KHD)

ve klap hızı toparlanması (KHT) önemli parametreler olup hastalık prognozunda bir gösterge olabileceği düşünülmektedir⁹⁻¹¹. Otonom sinir sistemi ile pulmoner hipertansiyon arasındaki ilişkinin ortaya konması için yapılan çalışmalar neticesinde, otonom sinir sistemini düzenleyen bir takım tedavi seçeneklerinin denenmesi gündeme gelmektedir.

Egzersize kronotropik yanıtla birlikte egzersizin hemen sonrasında bakılan KHT ve Holter kayıtlarından elde edilen KHD parametreleri, sempatik ve parasempatik aktivitenin dolaylı göstergeleridir. Bu çalışmanın amacı, sağ kalp kateterizasyonu ile PH tanısı konmuş hastalarda, hastalığın ciddiyeti ile KHT ve KHD parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Hipertansiyon

2.1.1. Tanım

Tıpta ilk kez 1891 yılında Dr. Ernst von Romberg tarafından tanımlanan Pulmoner hipertansiyon (PH)¹², progresif pulmoner vasküler direnç artışı ile giden günlük hayatta kendisini nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı gibi belirtilerle ortaya çıkaran ve ileri safhalarda sağ kalp yetmezliği ve erken ölüme yol açan kompleks ve ilerleyici bir hastalıktır¹³.

Pulmoner hipertansiyon, 1973 yılından 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu yapılan sürece kadar, istirahatte, supin pozisyonda sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) değerinin ≥ 25 mmHg olması olarak tanımlanmıştır¹³. Altıncı Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda istirahat halinde ölçülen normal oPAB değerinin $14 \pm 3,3$ mmHg, normalin üst sınırının ise ~ 20 mmHg olduğu bildirilmiştir. Tek başına oPAB değerinin > 20 mmHg olması belirli bir klinik durumu tanımlamamakla birlikte anormal basınç yükselmesini göstermektedir. Ortalama PAB artışı, farklı yaklaşım gerektiren ve farklı klinik sonlanıma sahip pek çok durumun sonucu (kardiyak debi artışı, pulmoner arteriyel uç basıncı (PAUB) yüksekliği, soldan sağa şant, kanda hiperviskozite yaratan durumlar ve pulmoner vasküler hastalık varlığını düşündüren pre-kapiller PH nedenleri gibi) olarak meydana gelebilmektedir². Altıncı Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda çalışma grubu uzlaşısına göre pre-kapiller PH; oPAB > 20 mmHg, PAUB ≤ 15 mmHg ve PVD ≥ 3 WU olarak tanımlanmıştır².

2.1.2. Klinik Sınıflandırma

İlk defa 1973'te Cenevre'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından desteklenen ilk uluslararası birinci pulmoner hipertansiyon konferansında tanım ve klinik sınıflandırması yapılmıştır¹². Tanım ve klinik sınıflandırmada, daha sonra 1998 yılında Fransa'da gerçekleştirilen 2. Dünya PH Sempozyumu'nda ve 2003 yılında İtalya'nın Venedik şehrinde gerçekleştirilen 3. Dünya PH Sempozyumu'nda önerilen Evian-Venice sınıflandırması benimsenmiştir. Bu sınıflandırmalarda PH saptanan

klirik durumlar, patolojik, fizyopatolojik ve terapötik özelliklerine göre beş gruba ayrılmaktadır. Farklı klinik gruplardaki PAB ve PVD değerlerinde benzer düzeylerde artışlar olmasına karşın, altta yatan mekanizmalar, tanısal yaklaşımlar ve bunların prognostik ve terapötik sonuçları birbirinden bütünüyle farklıdır¹⁴.

Kaliforniya'nın Dana Point kentinde 2008 yılında gerçekleştirilen dördüncü Dünya PH Sempozyumu'nda Evian-Venice sınıflandırmasındaki genel yapı korunmakla birlikte, bazı alt gruplarda düzeltmeler yapılması konusunda öneriler bildirilmiş¹⁵ ve 2015 Pulmoner Hipertansiyon Tanı Ve Tedavi Klavuzu'nda güncellenmiştir¹³. Altıncı Dünya PH Sempozyumu'nda PH klinik sınıflamasında, kalsiyum kanal blokerlerine (KKB) uzun vadeli yanıt verebilen vazoreaktif hastaların alt grubu tanımlanmıştır, ilaç ve toksinlere bağlı PAH grubu güncellenmiş ve pulmoner veno-okluzif hastalık (PVOD) ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozis (PCH) alt grubu açıklığa kavuşturulmuştur².

Tablo 2.1. Kapsamlı klinik pulmoner hipertansiyon sınıflaması²

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon	4. KTEPH ve diğer pulmoner arter obstrüksiyonları
1.1 İdiyopatik	4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
1.2 Kalıtsal	4.2 Diğer pulmoner arter obstrüksiyonları
1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı	4.2.1 Sarkom (orta/yüksek grade) veya anjiyosarkom
1.4 Diğer hastalıklarla ilişkili	4.2.2 Diğer malign tümörler
1.4.1 Bağ dokusu hastalığı	4.2.3 Non-malign tümörler (Uterin leiomyom)
1.4.2 HIV enfeksiyonu	4.2.3 Bağ dokusu hastalığı olmadan arterit
1.4.3 Portal hipertansiyon	4.2.4 Konjenital pulmoner arter darlıkları
1.4.4 Doğuştan kalp hastalığı	4.2.5 Parazitler (hidatidoz)
1.4.5 Şistozomiyaz	5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon
1.5. Kalsiyum kanal blokerlerine (KKB) uzun vadeli yanıt veren PAH	5.1 Hematolojik bozukluklar: Kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar
1.6. Venöz-kapiller (PVOD/PCH) tutulumun belirgin belirtileri olan PAH	5.2 Sistemik bozukluklar: Sarkoidoz, Pulmoner histiositozis, Gaucher hastalığı, Glikojen depo hastalığı, Nörofibromatozis
1.7. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu	5.3 Diğerleri: Fibröz mediastinit, kronik böbrek yetersizliği (diyalize bağımlı olan/olmayan)
2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon	5.4 Kompleks doğuştan kalp hastalığı
2.1 Korunmuş LVEF'li kalp yetmezliğine bağlı PAH	
2.2 Azalmış LVEF'li kalp yetmezliğine bağlı PAH	
2.3 Kapak hastalığı	
2.4 Postkapiller PH ile sonuçlanan doğuştan/kazanılmış kardiyovasküler hastalıklar	
3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon	
3.1 Obstrüktif akciğer hastalığı	
3.2 Restriktif akciğer hastalığı	
3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer akciğer hastalıkları	
3.4 Akciğer hastalığı olmaksızın hipoksi	
3.5 Gelişimsel akciğer hastalıkları	

2.1.2.1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Birinci grupta yer alan PAH kendi içinde 7 alt gruba ayrılmaktadır².

İdiyopatik PAH, ne aile hikayesi ne de tanımlanmış bir risk faktörü olmayan sporadik hastalığa karşılık gelir. İPAH hastalarının % 87'sinde EKG'de RV hipertrofisi, % 79'unda ise sağ eksen deviyasyonu vardır. İPAH hastalarının % 90'ında tanı sırasında toraks grafisi anormaldir. İdiyopatik PAH hastalarında parmaklarda çomaklaşma saptanırsa, DKH ya da PVOH gibi diğer tanı seçenekleri araştırılmalıdır¹⁶.

Kalıtımsal PAH'da "germline" mutasyonlar görülmüştür. Bunlardan en sık kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 geni (BMPR2), daha az sıklıkla da aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 gen mutasyonları görülür. Kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 geni apoptoz ve proliferasyon işlevleri olan, transforming growth faktör beta ailesinin bir elemanıdır¹⁷. Pulmoner arteriyel hipertansiyon olguları olan ailelerin en az %72'sinde BMPR2 geni ile ilgili "germline" mutasyonları olduğu bildirilmiştir¹⁸. Son zamanlarda yeni iki gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bunlar kaveolin-1 ve KCNK3'tür. Kaveolin-1 akciğerin endotelial hücrelerinde bulunan kaveolayı kodlayan gendeki bir mutasyondur¹⁹.

Aminoreks, fenfluramin ve iştah kesici ilaçların PAH insidansını artırdığı bilinmektedir. İştah kesici ilaçlara bağlı PAH patolojik özelliği pleksojenik arteriyopati ile uyumludur²⁰. Eski sınıflandırmada ilaç-toksin ilişkili PAH grubunda ilaç ve toksinler PAH ile ilişkisine göre kesin, muhtemel (possible) ve olası (probable) gruplar halinde sınıflandırılırken, yeni sınıflandırmada muhtemel ilişkili grup kaldırılıp, kesin ve olası olmak üzere 2 risk grubu tanımlanmıştır. Bu ilişki epidemik veya epidemiyolojik vaka-kontrol çalışmaları, büyük çok merkezli seriler ve patofizyolojik mekanizmalarla gösterilmişse kesin ilişki, izole vaka raporları veya küçük serilerde gösterilmişse olası ilişki olarak belirtilmiştir².

Diğer hastalıklarla ilişkili PAH, İPAH'ta görülen pleksiform lezyonların gelişmesi de dahil olmak üzere benzer histolojik ve klinik tabloları içermektedir¹⁶. Pulmoner hipertansiyon açısından uzmanlaşmış merkezlerdeki PAH hastalarının

yarısını diğer hastalıklara bağlı PAH'lılar oluşturur²¹. Bu hastalıklar arasında sistemik skleroz ön planda olmak üzere bağ dokusu hastalıkları, HIV enfeksiyonu, şistozomiyaz, portal hipertansiyon ve doğumsal kalp hastalıkları bulunmaktadır². Şistozomiyaz hastalarında görülen PH'da PAH'lı hastalara benzer klinik ve patolojik özelliklerin olmasından dolayı diğer hastalıklara bağlı PAH grubuna dahil edilmiştir. Doğuştan kalp hastalığı olan erişkinlerin % 28'inde PAH gelişebileceği tahmin edilmektedir²². Batılı ülkelerde, doğumsal sistemik-pulmoner şant ile ilişkili vakaların % 25-50'sinden Eisenmenger sendromu sorumlu tutulmuştur²³.

Doğumsal kalp hastalığı ile ilişkili PAH için güncellenmiş klinik sınıflaması:

1. Eisenmenger sendromu.
2. Soldan sağa şant: Düzeltilebilir ve düzeltilemez orta ile büyük defektleri içerir.
3. Ko-insidental doğumsal kalp hastalığı ile birlikte PAH: Klinik tablo idiopatik PAH'a benzer. Defektlerin kapatılması kontrendikedir.
4. Postoperatif PAH: Doğumsal kalp hastalığı tamir edilmesine rağmen PAH ya devam etmekte ya da cerrahiden sonra yeniden oluşmaktadır.

Kalsiyum kanal blokerlerine (KKB) uzun vadeli yanıt veren PAH; küçük pulmoner arterlerin yeniden şekillenmesi PAH'daki ana patolojik bulgu olsa da, pulmoner vazokonstriksiyon PAH patofizyolojisinde, özellikle vazoreaktif hastalarda önemli bir rol oynar. Kalsiyum kanal blokeri tedavisine uygun hastaların tanımlanması için pulmoner vazoreaktivite testi IPAH, kalıtsal PAH veya ilaca bağlı PAH hastalarında önerilmektedir. Altıncı Dünya PH Sempozyumu'nda kalsiyum kanal blokerlerine uzun vadeli yanıt, sadece KKB tedavisi altında en az 1 yıl boyunca süren klinik ve hemodinamik iyileşme olarak tanımlandı.

Venöz-kapiller (PVOD/PCH) tutulumun belirgin belirtileri olan PAH; Pulmoner veno-okluzif hastalık ve PCH, PAH ile aynı risk faktörlerini paylaşmaktadır. Bununla birlikte PVOD ve PCH benzer hemodinamik özelliklere sahiptir. Ayrıca başlangıçta PAH olarak sınıflandırılan hastalar takip sırasında venöz ve kapiller

tutulum özellikleri geliştirebilmektedirler. Bu nedenlerle bu 2 hastalık “venöz/kapiller (PVOD/PCH) tutulumun aşikar bulguları ile giden PAH” grubu olarak, grup 1 PAH’ın bir alt-grubu olarak tanımlanmıştır. Eski sınıflamada bulunan I’, I’’ grup tanımları kaldırılmıştır².

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHT); Doğumdan kısa süre sonra ventilasyon, oksijenizasyon ve pulmoner kan akımında artış, pulmoner vasküler resistansta (PVD) azalmaya yol açar. Doğum sonrası PVD’de azalmanın olmaması yenidoğanın PPHT olarak adlandırılan ciddi bir medikal durum ile sonuçlanır. Pulmoner damarlarda vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon, mediyatörler aracılığıyla sağlanıp, PPHT’de bunlar arasındaki dengenin vazokonstriksiyon yönünde bozulması söz konusudur²⁴.

2.1.2.1.2. Fizyopatoloji

Özellikle distal pulmoner arterleri (<500 µm çapındaki) etkileyen patolojik lezyonlar, mediyal hipertrofi, intimada proliferatif ve fibrotik değişiklikler (konsantrik, eksantrik), orta şiddette perivasküler enflamatuvar infiltrasyonlarla seyreden adventisyal kalınlaşma, kompleks lezyonlar (pleksiform, dilate lezyonlar) ve trombotik lezyonlarla ayırt edilir. Çoğunlukla pulmoner venlerde tutulum gözlenmez¹⁶.

Vazoreaktivitenin PAH fizyopatolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Vazoreaktif PAH’lı olgularda kanda kültür lenfositlerinin özel bir mikro dizisi ve farklı gen varyantları (tüm ekzom dizilimi) olduğu belirtilmiştir².

2.1.2.1.2. Biyopatoloji

Pulmoner arteriyel hipertansiyon grubunda patolojik değişiklikleri başlatan mekanizmalar kesin olarak henüz bilinmemekle beraber PAH biyopatolojisinde birden fazla faktörün rolü olduğu düşünülmektedir. Pulmoner vasküler direnç artışında etkili olan değişik mekanizmalar içinde vazokonstriksiyon, enflamasyon, tromboz, pulmoner damar duvarında proliferatif ve obstrüktif yeniden biçimlenme sayılabilir²⁵. Vazokonstriksiyona damar düz kas hücrelerindeki potasyum kanallarının disfonksiyonu ve endotel işlev bozukluğunun sebep olduğu düşünülmektedir. Endotel

fonksiyon bozukluğu sonucunda NO ve prostasiklin gibi vazodilatör ve antiproliferatif maddelerin sentezinde azalma, tromboksan A₂ ve endotelin-1 gibi vazokonstriktör, proliferatif mediyatörlerin salınımında artış görülür. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda ayrıca, NO ve prostasiklin gibi, vazoaktif intestinal peptid seviyesinde de azalma görülür. Bu mediyatörler arasındaki dengenin bozulması vasküler yeniden biçimlenmeye neden olur. Adventisya tabakasında ise elastin, kolajen ve fibronektin gibi ekstraselüler matriks üretiminde artış görülür. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda ince distal PA'lar ile elastik proksimal PA'larda trombüs görülmesi protrombotik anormallikleri gösterir²⁵⁻²⁷.

2.1.2.2. Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH

Sol kalp hastalığına bağlı PH kendi içinde 4 alt gruba ayrılmıştır. Sol kalp hastalıklarına bağlı PH'de yapısal faktörler ön planda olup genetik bir yatkınlık bulunamamıştır^{2,26}. Altıncı Dünya PH Sempozyumu'nda sol kalp hastalığına bağlı PH'da prekapiller komponentin belirlenmesinin önemli olduğu, ancak bunun nasıl belirlenmesi gerektiğinin hala tartışma konusu olduğu, PVD'nin hala güçlü bir değişken olduğu, ancak diyastolik basınç gradiyentinin (DBG) metodolojik belirsizlik nedeniyle sınırlı bir değerinin olduğu belirtilerek, önceki kılavuzda yer alan DBG çıkarılmış yerine PAUB, oPAB ve PVD kombinasyonu kullanılmıştır².

2.1.2.2.1. Fizyopatoloji

Patolojik değişiklikler pulmoner venlerde genişleme ve kalınlaşma, pulmoner kapiller dilatasyon, interstisyel ödem, alveoler kanama ve lenf damarlarında ve lenf nodlarında genişleme ile ayırt edilir. Distal pulmoner arterlerde medial hipertrofi ve intimal fibrozis gelişebilir¹⁶.

2.1.2.2.2. Biyopatoloji

Pulmoner arterde basınç artışından sorumlu mekanizmalardan bir tanesi sol taraf basınç artışının pasif geri yansımasıdır. Bu vakalarda transpulmoner basınç gradiyenti (TBG) artmaz ve PVD normal aralıkta seyredir. Diğer bir durum ise pulmoner vasküler yatakta endotel disfonksiyonuna sekonder meydana gelmesidir²⁸. Bu hastalarda TBG ve PVD artışı görülür ve reaktif (orantısız) PH olarak adlandırılır.

Sebebi PAB yükselmesindeki artışın PAUB artışından daha fazla olmasıdır. Pulmoner vasküler direnç artışından PA'lardaki tonüs artışı ile damarlarındaki obstrüktif yeniden biçimlendirme sorumludur²⁹.

2.1.2.3. Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH

Altıncı Dünya PH Sempozyumu'nda akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH kendi içinde 5 alt gruba ayrılmıştır¹³. Bu grupta esas sebep akciğerin primer hastalıkları, solunumun kötü kontrolü veya yüksek rakımda yaşama nedeniyle arteriyel kanın yetersiz oksijenlenmesidir. Pulmoner hipertansiyon, akciğer hastalıklarının seyri sırasında, ileri evrelerde sıklıkla bir komplikasyon olarak ortaya çıkar ve kötü prognoz göstergesidir. Pulmoner hipertansiyona sebep olan akciğer hastalıkları içerisinde klinik seyri ve özellikleri en iyi bilineni kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır¹³.

2.1.2.3.1. Fiziopatoloji

Primer patoloji akciğer hastalıklarına bağlı alveolar hipoksidir¹³. Patolojik değişiklikler arasında distal pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve intimal obstrüktif proliferasyon yer alır. Amfizemli ya da fibrotik alanlarda damar yatağında farklı ölçülerde bir tahribat da gözlemlenebilir¹³.

2.1.2.3.2. Biyopatoloji

Çok sayıda biyopatolojik ve fiziopatolojik mekanizma rol oynamaktadır; bunlar içerisinde hipoksik vazokonstriksiyon, akciğerlerde aşırı havalanmaya bağlı mekanik stres, enflamasyon ve sigaranın toksik etkileri sayılabilir. Ayrıca, endotel kaynaklı vazokonstriktör-vazodilatatör mediyatörler arasındaki salınım dengesizliğini destekleyen veriler de bulunmaktadır²⁵.

2.1.2.4. Kronik Tromboembolik PH

Ciddi PH nedenlerinden biri olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) önemli morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. Osteomiyelit, splenektomi ve ventriküloatriyal şant öyküsü, kronik inflamatuvar barsak hastalığı ve miyeloproliferatif hastalıklarda KTEPH'in gelişebileceği bildirilmektedir³⁰. Bu hasta grubunda pulmoner endarterektomi ile tedavi şansı

taşıması ayırıcı tanısının önemini artırır. Tedavisiz kaldığında ise sağ ventrikül (SağV) disfonksiyonuna bağlı mortalite artışı gözlenebilir³¹.

2.1.2.4.1. Fizyopatoloji

Patolojik lezyonlar elastik pulmoner arterlerde mediya tabakasına sıkıca tutunarak normal intimanın yerine geçen organize trombüslerle ayırt edilir. Bunlar lümeni bütünüyle tıkayabileceği gibi, farklı derecelerde darlık, ağ ve bantlar da oluşturabilir. Tıkalı olmayan alanlarda PAH'tan ayırt edilemeyen bir pulmoner arteriyopati (pleksiform lezyonlar da dahil olmak üzere) gelişebilir. Tam tıkanmaların distalinde kalan alanların reperfüzyonunu sağlamak üzere sistemik dolaşımdan (bronşiyal, kostal, diyafragmatik ve koroner arterlerden) kollateral damarlar gelişebilir¹⁶.

2.1.2.4.2. Biyopatoloji

En önemli süreç rezolüsyona uğramamış akut embolik kitlelerde fibrozis gelişmesi ve pulmoner arterlerde buna bağlı olarak gelişen mekanik tıkanmalardır. Pulmoner tromboemboliler, koagülasyon sürecinde birbirini etkileyen pıhtılaşma aşamaları, endotel hücreleri ya da trombositlerdeki anormallikler tarafından başlayabilir¹⁶. Tromboz ve trombosit disfonksiyonu ile KTEPH arasındaki neden-sonuç ilişkisi halen açıklığa kavuşmamıştır. Pulmoner endarterektomi örneklerinde sıklıkla enflamatuvar infiltrasyonlar saptanmaktadır. Trombofili çalışmaları sonucunda bu grupta lupus antikoagülan antikorları ve antifosfolipid antikorları saptanmıştır. Tıkanıklık olmayan distal PA'larda obstrüktif lezyonlar aşındırıcı baskı (shear stres), basınç, enflamasyon ve sitokin ve vaskülotropik aracılardan salınması gibi farklı birçok faktörle ilişkili olabilir¹⁶.

2.1.2.5. Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH

Tam olarak belli olmayan heterojen ve nadir görülen sistemik, hematolojik, metabolik ve seyrek görülen hastalıklardan oluşur¹³. Altıncı Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda Grup 5; mekanizmaları belirsiz PH olarak adlandırılmış ve yeniden düzenlenmiştir. Splenektominin ve tiroid hastalıklarının sınıflamadan çıkarılması, lenfanjiyoleiomyomatozisin (LAM) Grup 5'ten Grup 3'e

taşınması önerilmiştir. Splenektomi bazalde var olan bir durumdan ziyade PH için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş ve sınıflandırmadan çıkarılmasına karar verilmiştir. LAM'de ise şiddetli PH yaygın bir özellik değildir, PH gelişen olgularda hastalık genellikle hafiftir. Pulmoner hipertansiyon bozulmuş akciğer fonksiyonu veya parankimal hastalıkla ilişkilidir. Bu nedenle Grup 5'ten Grup 3'e taşınmasına karar verilmiştir. Sarkoidozun hangi PH grubunda sınıflandırılacağı konusunda çalışma grubu fikir değişikliğine gitmemiş ve Grup 5 içerisinde kalmasına karar verilmiştir².

2.1.2.5.1. Fizyopatoloji

Etiyolojileri belirsiz ya da çok faktörlü patolojik faktörü kapsayan heterojen durumlardan oluşur¹⁶.

2.1.2.5.2. Biyopatoloji

Bu gruptaki biyopatolojik mekanizmalar belirsiz veya birden fazla faktöre bağlı olabilir¹⁶.

2.1.3. Epidemiyoloji

Pulmoner hipertansiyon oldukça nadir bir hastalıktır ve epidemiyolojisi gruplar arasında farklılık göstermektedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon prevelansının milyonda 5-15 arasında olduğu tahmin edilmekte ve bu gruptaki hastaların büyük kısmı İPAH ve kalıtsal PAH grubundan oluşmaktadır³². İngiltere ve İrlanda PH kayıtlarında PAH prevelansı milyonda 6,6 olarak³³, İspanya kayıtlarında PAH prevelansı milyonda 16 olarak³⁴ ve Fransız kayıtlarında milyonda 15 olarak bildirilmiştir³⁵. ASPIRE çalışmasında İPAH insidansı milyonda 3,1, BDH-PAH insidansı milyonda 2,4 olarak bildirilmiştir³⁶. Yapılan bir derleme çalışmasında İPAH prevelansı milyonda 12 iken, BDH olanlarda PAH prevalansı % 13 olarak bulunmuştur³⁷.

Sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonun gerçek prevalansı tam olarak bilinmese de, bir grup hastada sol taraflı dolum basınçlarının pasif artışı ile PH ortaya çıkabilmektedir³⁸. Ekokardiyografik ve sağ kalp kateterizasyonu ile

değerlendirilen azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda PH prevalansının % 36-83 arasında olduğu bildirilmiştir³⁹.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda solunum yetersizliği alevlenmesi sebebiyle hastaneye yatırılmış olmak PH insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur⁴⁰. KOAH tanısı alan hastaların yaklaşık % 4'ünde PH gözlemlendiği bildirilmiştir⁴⁰. İdiyopatik pulmoner fibroziste PH görülme prevalansı % 31-46 arasında değişmektedir⁴¹.

KTEPH prevalansının milyonda 1,7-38,4 arası olduğu tahmin edilmektedir⁴²⁻⁴⁵. ASPIRE çalışmasında KTEPH insidansı milyonda 3,7 olarak belirtilmiştir³⁶. Akut pulmoner emboli sonrası gerçek KTEPH insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte retrospektif çalışmalarda % 0,1, prospektif çalışmalarda % 3,1-4,8 arasında olduğu saptanmıştır⁴⁶. Türkiye'de PAH epidemiyolojisi ile ilişkili geniş kapsamlı ilk database "Turkish Congenital Heart Disease Pulmonary Hipertansion Study" (THALES) çalışmasının, 2012 yılında Los Angeles'ta düzenlenen Amerikan Kalp Derneği (AHA) bilimsel toplantısında sunulan sonuçlarına göre; çalışmada 3 ay ile 79 yaş aralığında 1034 DKH ilişkili PAH incelenmiş ve bu hastaların % 48,6'sında Eisenmenger sendromu saptanmıştır⁴⁷. Türkiye Ulusal PH kayıt çalışması "SIMURG" anket verilerine göre 1501 hasta izlenmekte ve % 66'sını kadınlar oluşturmaktadır. Hastaların ortalama yaşı 45 yıl olup % 69'u Grup 1-PH olup altgrup dağılımları açısından % 34'ü İPAH, % 0,4'ü Ailesel PAH, %47'si DKH-PAH ve % 19'u BDH-PAH olarak saptanmıştır. SIMURG çalışmasına göre hastaların başvuru esnasında % 50'si Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıf (DSÖ-FS) III ve % 16'sı DSÖ-FS IV olarak belirlenmiştir⁴⁸.

2.1.5. Hemodinami

Güncel Avrupa kılavuzuna göre, hemodinamik olarak PH, SKK ile ölçülen $oPAB \geq 25$ mmHg olarak tanımlanmaktadır. Ancak 6. Dünya PH Sempozyumu'nda $oPAB > 20$ mmHg ve $PVD \geq 3$ WU düzeyleri olarak önerilmektedir. Sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen pulmoner arter basıncı, pulmoner arteriyel uç basıncı (PAUB) ve PVD kombinasyonlarına göre, farklı hemodinamik PH tanımları yapılmıştır (Tablo 2.2)².

Tablo 2.2. Pulmoner hipertansiyonda hemodinamik tanımlama²

PH	Hemodinami	Klinik grup
Pre-kapiller	oPAB > 20 mmHg PAUB ≤ 15 mmHg PVD ≥ 3 WU	1,3,4 ve 5
İzole post-kapiller	oPAB > 20 mmHg PAUB > 15 mmHg PVD < 3 WU	2 ve 5
Kombine pre-post kapiller	oPAB > 20 mmHg PAUB > 15 mmHg PVD ≥ 3 WU	2 ve 5

Kısaltmalar: oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, PAUB: Pulmoner arteriyel uç basıncı, PH: pulmoner hipertansiyon, PVD: Pulmoner vasküler direnç, WU: Wood ünitesi

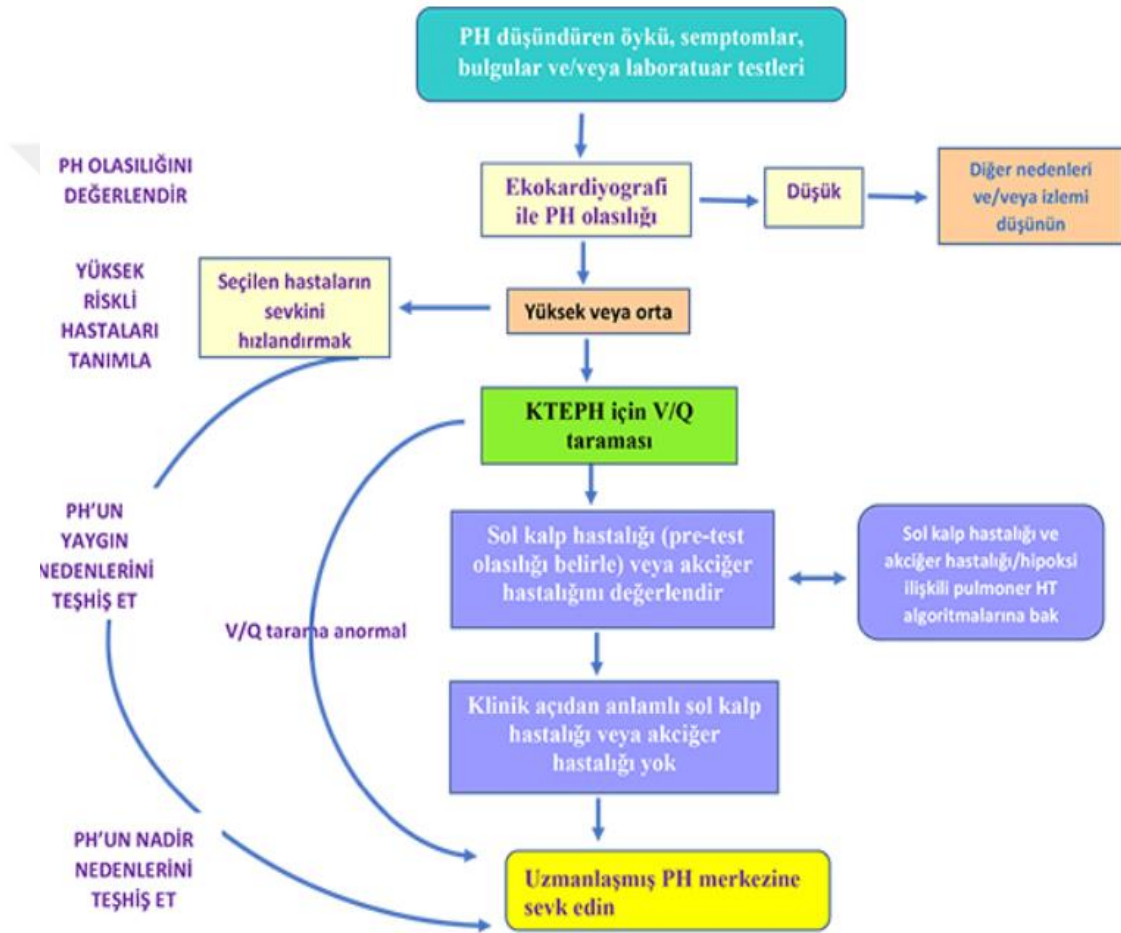
2.1.6. Klinik Tablo

Pulmoner hipertansiyon etiyojisi multifaktöriyel olduğu için altta yatan hastalığa bağlı klinik bulgular ve semptomlar çok değişkendir. İlk evrede hastalığın bulguları ve semptomları farklı olsa bile, ileri evrede, özellikle sağ kalp yetmezliği geliştikten sonra benzer klinik bulgular ve semptomlar görülmektedir. Pulmoner hipertansiyon semptomları spesifik olmadığı gibi, hastalığın klinik evresine göre de şikayetler ve bulgular değişmektedir. Hastalar nefes darlığı, soluksuz kalma, halsizlik, bitkinlik, yorgunluk, göğüs ağrısı, öksürük, kanlı öksürük (hemoptizi), bayılma (senkop), karında şişlik, çarpıntı gibi şikayetlerle başvurabilirler. İstirahat halinde ise şikayetler hastalığın ileri evresinde görülmektedir^{4, 25}. Fiziksel bulgulardan, pulmoner odakta ikinci kalp sesinde şiddetlenme, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm, pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm ve sağ ventriküle ait üçüncü kalp sesi duyulur. Daha ileri evrelerde ise jugüler venöz dolgunluk, hepatomegali, periferik ödem ve asit gelişebilir. Fizik bakıda PH nedenine ışık tutan ipuçları da saptanabilir. Sklerodermada telenjiyektazi, parmak uçlarında ülserler ve sklerodaktili görülür, inspiratuar raller ise interstisyel akciğer hastalığına işaret edebilir. Spider

nevuslar, testiküler atrofi ve palmar eritem gibi karaciğer hastalığı işaretleri göz önünde bulundurulmalıdır²⁵.

2.1.7. Tanı Yöntemleri

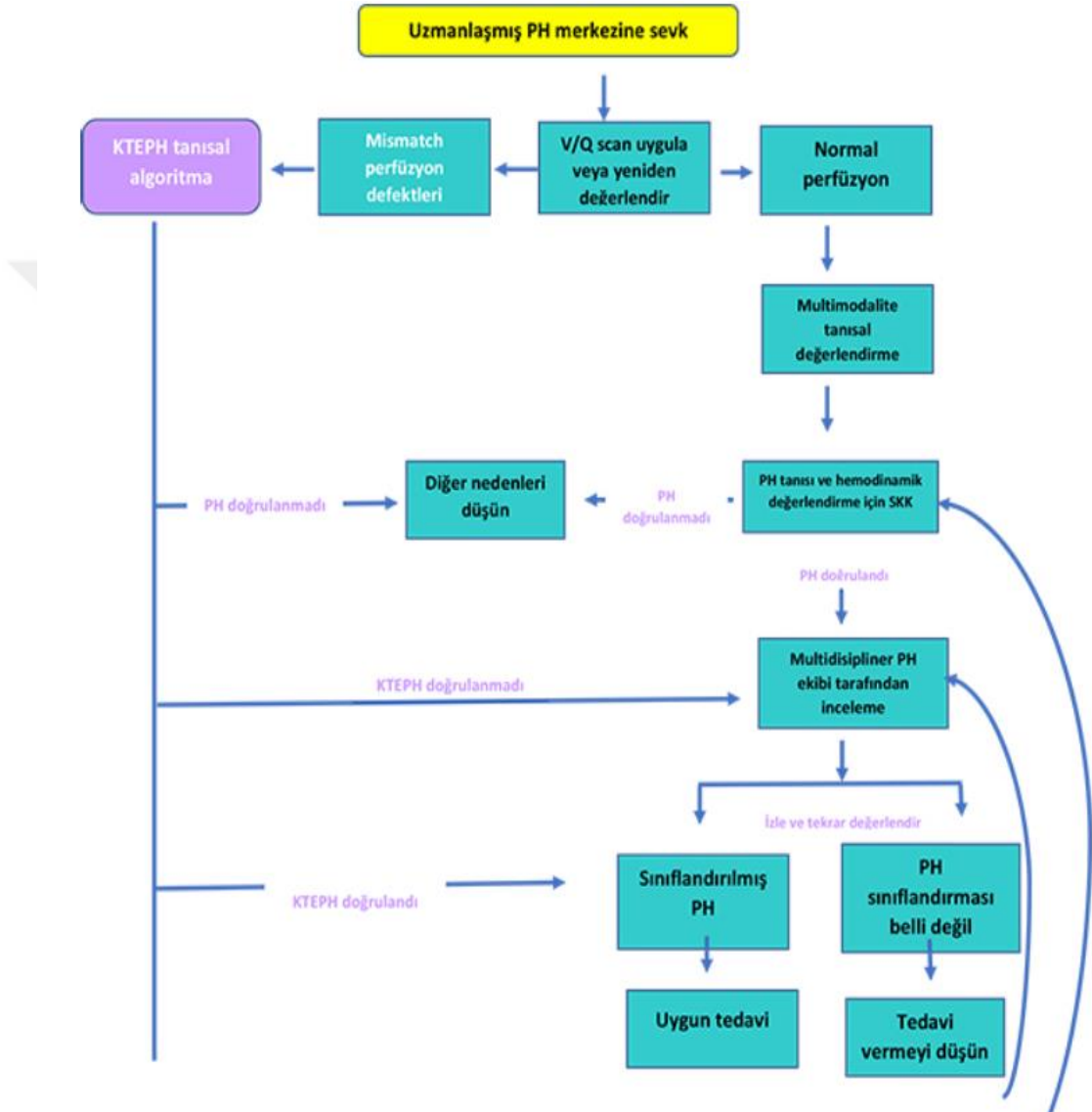
Pulmoner hipertansiyon ayırıcı tanısı çok sayıda hastalığın oluşturabileceği bir tablo olduğu için en az tedavisi kadar önemlidir. Tanı algoritması 6. Dünya PH Sempozyumu'nda belirtildiği üzere Şekil 2.1'de gösterilmiştir⁴⁹.



Şekil 2.1. Pulmoner HT tanısal algoritma⁴⁹

Altıncı Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda tanı algoritmasında ana öncelikler; PH tanısı için tamamlayıcı bir algoritma geliştirmek ve PH alt grup algoritmaları ile entegre etmek, yüksek riskli PH hastalarını belirleme ve uzmanlaşmış

merkezlere sevk etme konusunda hekimleri cesaretlendirmek (hasta sevki veya telekonferans), PH konusunda Uzmanlaşmış Merkezlerin tanındaki rolünü belirlemek, PH Uzman Merkezindeki tanı algoritmasının uygulanması neticesinde bile tanıda belirsizlikler olabileceği, böyle hastalarda tedavi başlandıysa yakın takip ve belirli aralıklarla yeniden değerlendirme yapılması olarak belirlenmiştir⁴⁹.



Şekil 2.2. Uzmanlaşmış PH merkezinin rolü⁴⁹

Ekokardiyografik olarak PH olasılığını değerlendirmede kullanılan parametrelerde (pik TY velositesi > 3,4 m/sn olması veya pik TY velositesi 2,9-3,4

m/sn iken ekokardiyografik olarak PH destekleyici diğer bulguların var olması durumunda yüksek olasılıklı PH) bir değişiklik yapılmamıştır. Yüksek PAH riskine sahip hastaların (Aile öyküsü, bilinen mutasyonu, PAH için risk faktörleri (Bağ dokusu hastalıkları, Konjenital Kalp Hast, HIV ve Şistozomiyazis) ve sol kalp hastalığı ve/veya akciğer hastalığı/hipoksiye bağlı PH olasılığı düşük hastaların PH konusunda ‘Uzmanlaşmış Merkezlere’ hızlıca sevk edilmesi gerekliliği vurgulanmıştır⁴⁹.

Elektrokardiyografide SağV hipertrofisi, sağ atriyal genişlemeye ait işaretlerin gözlenmesi PH’yi düşündüren ya da destekleyen bulgulardır⁵⁰. Pulmoner hipertansiyon ile ilişkili akciğer hastalıklarının ve sol kalp hastalığının dışlanması akciğer grafisi kolaylaştırıcı bir rol üstlenir⁵¹. Tedavi edilebilir KTEPH hastalarını saptamak için, PH hastalarında akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin yapılması önerilmektedir⁵². Solunum fonksiyon testleri ve kan gazındaki değişikliklere göre PH’nin akciğer hastalıklarına veya hipoksiye bağlı olduğu yönünde karar verilebilir²⁵. Pulmoner hipertansiyon şüphesi olan hastaların erken taramasında kullanılan en önemli yöntemlerden birisi transtorasik ekokardiyografidir. Transtorasik ekokardiyografi ile PH şüphesi olan hastalarda hem PH bulguları, hem de PH’nin nedenleri saptanabilmektedir. Özellikle DKH’ye bağlı PAH ve sol kalp hastalığına bağlı PH’yi saptamada transtorasik ekokardiyografinin önemli bir rolü vardır²⁵. Kardiyak MRG SağV boyutları, morfolojisi ve işlevinin değerlendirilmesini sağlar ve özellikle izlem amacıyla sağ kalp hemodinamiğinin değerlendirilmesinde kan akışıyla ilgili atım hacmi, kalp debisi, PA distensibilitesi ve SağV kitlesi gibi veriler kullanılabilir⁵³. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, PA çapının ölçülmesi için kullanılarak PH’nin ciddiyeti hakkında bize fikir verebilir⁵⁴. Bütün hastalarda rutin biyokimya, hematoloji ve tiroid işlev testleri yapılmalıdır. Altta yatan bağ dokusu hastalığı, HIV, hepatit olup olmadığını belirlemede serolojik testler önemlidir¹³.

2.1.8. Prognoz

Pulmoner hipertansiyon tanısı konulunca, tedaviye ilişkin kararlar verilmeden önce hastalığın ağırlık derecesi değerlendirilmelidir. Hastanın klinik durumunun değerlendirilmesi ilk tedavinin seçilmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve gerekiyorsa bir üst tedavi basamağına çıkılmasında belirleyici bir rol oynar²⁵.

Pulmoner hipertansiyon etyolojisi prognozu anlamlı olarak etkilemektedir. PH olgularında en iyi prognoz ve sağkalım konjenital kalp hastalığına bağlı PH hastalarında görülmektedir⁵⁵. REVEAL kayıt çalışmasında 1 yıllık yüksek mortalite belirteçleri arasında BDH-PAH, kalıtsal PAH ve portal hipertansiyon gösterilmiştir⁵⁶.

Çok genç ya da ileri yaş (< 14 ya da > 65 yaş) İPAH'ta kötü prognoza işaret etmektedir²⁵. REVEAL kayıt çalışmasında 60 yaş üstü erkek ve böbrek yetersizliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁵⁷.

Altıncı Dünya PH Sempozyumu'nda PAH risk kriterleri 4 maddelik basit bir risk tablosu halinde önerilmiştir. Buna göre düşük, orta ve yüksek risk grupları tanımlanmıştır. Bu basitleştirilmiş algoritma ile risk sınıflandırması ile tedavi algoritması optimal bir biçimde entegre edilmeye çalışılmıştır. Risk sınıflamasından kardiyak görüntüleme, senkop, sağ kalp yetmezliğinin klinik bulguları, semptomların ilerleyişi ve kardiyopulmoner egzersiz testi çıkarılmıştır (Tablo 2.3). Düşük risk grubu; en az 3 düşük risk kriteri ve yüksek risk kriteri yokluğu ile tanımlanmıştır. Orta risk grubu; düşük veya yüksek riske ilişkin tanımların yerine getirilememesi olarak tanımlanmıştır. Yüksek risk grubu; KI veya SvO₂ içeren en az 2 yüksek risk kriteri olarak tanımlanmıştır⁵⁸.

Tablo 2.3. PAH risk değerlendirmesi⁵⁸

Prognoz kriterleri	Düşük risk değişkenleri	Orta risk değişkenleri	Yüksek risk değişkenleri
A DSÖ-FS	I,II	III	IV
B 6DYM	> 440 m	165-440 m	< 165 m
C Natriüretik peptid	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/ml	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/ml	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/ml
Sağ atriyal basınç (SAB)	SAB < 8 mmHg	SAB 8-14 mmHg	SAB > 14 mmHg
D Kardiyak Indeks (KI)	KI ≥ 2,5 L/dk/m ²	KI 2-2,4 L/dk/m ²	KI < 2 L/dk/m ²
SvO ₂	SvO ₂ > %65	SvO ₂ %60-65	SvO ₂ < %60

Kısaltmalar: SvO₂: Mikst venöz oksijen saturasyonu, BNP: B-tipi Natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal proBNP, DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü-Fonksiyonel Sınıf, 6DYM: Altı Dakika Yürüme Mesafesi

2.1.8.1. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) istirahat ve egzersiz sırasındaki metabolik gaz değişimini ölçer. Aerobik kapasitesini ve ventilatuvar verimsizliliği niceliksel olarak ölçerek, PH ciddiyeti hakkında bilgi verebilir. Daha da ötesi pulmoner yatağın fizyolojik özellikleri ve hastalığın erken döneminde egzersiz kapasitesi hakkında 6 dakika yürüme mesafesinden (6DYM) daha hassas olarak bilgi verebilir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon olgularında hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak anaerobik eşik ve pik egzersizdeki oksijen alımında (VO_2) azalma olur⁵⁹. Pulmoner hipertansiyon hastalarında maksimal oksijen kullanımının (VO_2) sağkalımı öngörebileceği belirtilmiştir^{60, 61}.

2.1.8.2. Altı Dakika Yürüme Testi

Altı dakika yürüme testi basit ve kolay bir test olup, kılavuzlara uygun şekilde yapıldığında testin güvenilirliği artmaktadır. Bu test yaş, cinsiyet, boy, kilo ve iskelet kas sistemi kondisyonundan etkilenen bir testtir. Pulmoner hipertansiyon hastalarında medikal tedaviye ek olarak rehabilitasyon ve motivasyon ile 6DYM’de artış sağlanabileceği belirtilmiştir⁶². Yapılan çalışmalarda 6DYM’nin VO_2 , CO_2 için solunumsal eşdeğeri ve kalp debisi ile doğru orantılı olduğu⁶³, 6DYM’nin submaksimal egzersiz performansını göstermede etkin, güvenilir ve kullanışlı bir yöntem olduğu⁶⁴, 6DYM değişiminin kronotropik cevaptaki değişim ile ilişkili olduğu⁶⁵ gösterilmiştir. Egzersiz toleransında gözlenen iyileşmenin sağkalım açısından önemli bir gösterge olduğu belirtilmektedir^{66, 67}.

2.1.8.3. Fonksiyonel Sınıf

Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıfı (DSÖ-FS) (Tablo 2.4) sağkalım açısından güçlü bir tahmin göstergesi olmaya devam etmektedir¹⁶. Bir çalışmada üç yıllık izlemde, bazal FS II olan hastalarda % 80 sağkalım gözlenirken, FS III’te % 72 ve FS IV’te % 53’e düştüğü gösterilmiştir⁶⁸. REVEAL çalışmasında ise tedavi altında düzelmiş FS olan hastaların, değişmeyen ve kötüleşen FS hastalarına kıyasla 3 yıllık sağkalımlarının çok daha iyi olduğu gösterilmiştir⁶⁹.

Tablo 2.4. DSÖ PH fonksiyonel sınıflandırması¹⁶

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

2.1.8.4. Yaşam kalitesi

Yaşam kalitesinin iyileşmesi PH tedavisinin en önemli amaçlarından biridir. Bununla beraber yaşam kalitesini ölçebilecek testlerin objektif olmaması ve PAH'a yönelik özgül bir test geliştirilememesi, bu yaklaşımın en önemli kısıtlıklarından biridir. PAH hastalarında yaşam kalitesinin ölçümünde genel sağlık ölçümlerinde kullanılan Medical Outcome Study Short Form-36 (SF-36), Nottingham Health Profile, European Quality of Life Scale, Minnesota Living with Heart Failure (MLHF) gibi testler kullanılmıştır^{70, 71}. Normal sağlıklı popülasyona göre PAH hastalarında fiziksel mobilite, emosyonel tepki, ağrı, enerji, uyku ve sosyal tecrit gibi yaşam kalitesi belirteçlerinde orta ve ciddi düzeyde kötüleşme olduğuna yönelik önemli bulgular olsa da, PH hastalarında spesifik semptomların belirlenebileceği kanıtlanmamıştır⁷⁰. Bu açığı kapatmak için Cambridge grubu tarafından spesifik semptomları belirleyebilecek Pulmonary Hypertension Outcome Review

(CAMPHOR) adında PAH'a özel yaşam kalitesi ölçeği tasarlanmıştır ve testin uygulanabilirliği ve güvenilirliği gösterilmiştir⁷¹.

2.1.8.5. Akut Klinik Bozulmaya Dek Geçen Süre

Pulmoner hipertansiyon çalışmalarında akut klinik bozulma için farklı tanımlamalar kullanılmakla birlikte, ortak unsurlar şunlardır:

1. Tüm nedenlere bağlı ölüm,
2. PAH için hastaneye yatış,
3. Girişimsel işlemlere gereksinim (transplantasyon veya balon atriyal septostomi)
4. PH'nin klinik ilerleyişi.

Yapılan çalışmalarda akut klinik bozulmaya dek geçen sürenin ikincil sonlanım noktası olarak kullanımı yaygınlaşmıştır^{72, 73}. Bazı çalışmalarda ise 6DYM'de başlangıca göre % 10-20 azalma, işlevsel kapasitede azalma, sağ kalp yetmezliği bulguları ve/veya tıbbi tedavi değişimi akut klinik bozulma için kullanılmıştır. FDA Kurumu akut klinik bozulmaya dek geçen süreyi birincil sonlanım noktası olarak kullanmayı öngörmüş ve eğer bu tanımlara rakamsal değerler verilerek niceliksel olarak ifade edilirse daha da değer kazanacağını belirtmiştir. Ayrıca toplam olayların tek bir akut klinik bozulma unsurundan daha kuvvetli bir sonlanım noktası olabileceğini savunmuşlardır⁷⁴.

2.1.8.6. Hemodinami

Kardiyopulmoner hemodinamiye bağlı olan anormallikler PH'nin karakteristiğini belirleyeceği gibi, hastalığın ciddiyetini göstermede önemli belirteçlerdir. Bu belirteçler arasında PA oksijen saturasyonu, sağ atriyal basınç (SAB), kalp debisi, PVD ve belirgin bir vazoreaktivite yanıtı bulunmaktadır. Ortalama PAB'ın prognostik değeri olmasına karşın hastalığın son evrelerine doğru RV yetersizliğine paralel olarak düşme eğilimi gösterdiği için güvenilirliği giderek azalır. Arteriyel O₂ saturasyonunda azalma, düşük sistolik kan basıncı ve kalp

hızında artışın daha olumsuz bir prognozla bağlantılı olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur¹⁶. Yapılan çalışmalarda artmış SAB, azalmış KI ve artmış oPAB ölüm ve akciğer transplantasyon gereksinimi göstermede önemli göstergeler olarak bildirilmiştir^{75, 76}. Tedavi sonrası hemodinamik parametrelerindeki düzelme daha iyi sağkalım ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda artmış SAB ve oPAB ile azalmış KI düzeylerinin mortalite için önemli bir gösterge olabileceği belirtilmektedir^{61, 77}.

2.1.8.7. Biyokimyasal belirteçler

Pulmoner hipertansiyon hastalarında SağV fonksiyonlarının girişimsel olmayan yöntemler ile izlenmesi giderek önem kazanmaktadır. Serum ürik asit (ÜA) düzeyi iskemik periferik dokularda oksidatif metabolizma bozukluğunun göstergesidir ve İPAH hastalarında yüksek ÜA düzeylerinin olumsuz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁷⁸.

Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve B-tipi natriüretik peptid (BNP), miyokard duvar stresine yanıt olarak salınan, vazodilatasyon ve natriüze neden olan protein yapıda maddelerdir ve SağV yetersizliğinin izlenmesinde bu maddelerin kullanımına gösterilen ilgi daha çok BNP üzerine yoğunlaşmıştır. N terminal proBNP'nin yarılanma ömrü BNP'ye kıyasla daha uzundur ve bu molekül gerek kan dolaşımında, gerekse örnek alındıktan sonra daha stabildir. Pulmoner hipertansiyonda başlıca ölüm nedeni SağV yetersizliğidir ve BNP/NT-proBNP düzeyleri SağV işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır. BNP değerinin 180 pg/ml ve NT-proBNP değerinin 1400 pg/ml üzerinde olmasının, uzun dönemde kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁷⁹. Aynı zamanda izlemde NT-proBNP düzeylerinde artış olması da kötü prognozu gösterirken düşük ve stabil ya da azalan BNP/NT-proBNP değerleri başarılı hastalık kontrolünü göstermektedir⁸⁰. PAH ve KTEPH hastalarının dahil edildiği 2 yıllık izlemi içeren bir çalışmada, miyokard hasarının göstergesi olarak kabul edilen troponin T yüksekliğinin, ölümcül sonlanım açısından bağımsız tahmin göstergesi olduğu gösterilmiştir⁸¹.

2.2. Otonom Sinir Sistemi

Merkezi sinir sistemi somatik ve otonom sinir sistemi olarak 2 parçadan oluşmaktadır. Somatik sinir sistemi daha çok istemli olarak çalışırken, otonom sinir sistemi ise istemsiz işlev görmektedir. Mevcut haliyle otonom sinir sistemi iç organların, salgı bezlerinin ve damarsal yapıların düzenlenmesinde görev almaktadır⁸². Afferent ve efferent yolak üzerinden görevini sağlamaktadır. Afferent yolaklarla merkezi sisteme gelen bilgiler efferent yolaklarla refleks olarak yanıt oluşturmaktadır. İç ve dış çevreden gelen uyarılar emosyonel faktörlerle harmanlanarak çoğunlukla hipotalamustan çıkan nöronlarla yanıt oluşturmaktadır. Bu efferent nöronlar sempatik ve parasempatik sinir sistemi olarak adlandırılmaktadır. Merkezi olarak frontal korteks, limbik sistem ve hipotalamus otonom sinir sisteminin yönetimini sağlarlar. Frontal korteks otonom sinir sisteminde az görev alırken daha çok sfinkter yapılarının kontrolünde söz sahibi olmaktadır. Limbik sistem duygusal ve dürtüsel davranışlardan sorumluyken; hipotalamus ise beden ısısı, beslenme ve salgı fonksiyonları gibi görevlerde rol oynamaktadır⁸².

Sempatik Sinir Sistemi: Vücutta üretilen enerjinin tüketilmesine neden olan katabolik aktivitelerin harekete geçmesini sağlar. Sempatik sinir sisteminde pregangliyonik nöronlar kısa olup medulla spinalisin torakolomber bölgesinden, T1-L2 segmentinden köken alır. Transmitteri asetilkolindir. Postgangliyonik nöronlar ise uzun olup transmitteri noradrenalinidir. Sempatik sinir sistemi temel mediyatörü noradrenalin olup sadece adrenal medulladan % 80 adrenalin ve % 20 noradrenalin salgılır⁸³.

Parasempatik sinir sistemi: Parasempatik sistem; vücutta enerji üretilmesi ve bu enerjinin depolanmasına neden olan anabolik aktivitelerin harekete geçmesini sağlar. Bunun yanında diğer organların bazal bir aktivitede çalışmasından sorumludur. Parasempatik liflerin presinaptik nöronları 3, 7, 9 ve 10. kranial sinirlerde ve 2-3-4. sakral segmentlerde bulunur. Kranial sinirlerden çıkan lifler gözde iris ve siliyer kaslara, gözyaşı ve tükürük bezlerine, farinks, özefagus, gastrointestinal traktusun düz kaslarına ve bezlerine, kalbe, karaciğere ve safra kesesine gider. Sakral lifler, kolonun distal kısmını, rektumu, mesaneyi ve cinsel organları innerve eder. Parasempatik sistemde; presinaptik nöron ile postsinaptik

nöron arasındaki sinapsta ve postsinaptik nöronla hedef organ arasındaki sinapsta açığa çıkan nörotransmitter asetilkolindir⁸³.

Kalbin otonomik kontrolü, sempatik ve parasempatik sinirler vasıtasıyla gerçekleşir. Sempatik sinirler, medulla spinalisin torasik ganglia bölgesinden çıkıp, sinüs düğümüne, atriyoventriküler (AV) düğümüne ve tüm kalp kaslarına yoğun bir dağılım gösterir. Sempatik sinir uçlarından salınan noradrenalin, sodyum ve kalsiyum kanal geçirgenliğini artırarak, sinüs düğümü ateşleme hızını artırır. Kalbin bütün bölümlerinde ileti hızını ve uyarılabilirliği artırır. Ayrıca hem atriyum hem de ventrikül kasının kasılma gücünü artırır⁸². Sempatik sistem aktivitesi genellikle stresli durumlarda, uyarılma durumlarında ve gündüz artmaktadır. Parasempatik sinirler (vagal sinirler) merkezi sinir sisteminin 10. kranial sinirinden çıkarak, kalbe yakın noktadaki vagal düğüm üzerinden başlıca sinüs ve AV düğümüne, daha az olarak her iki atriyum kasına, çok daha az olarak ventrikül kasına dağılım gösterir. Parasempatik sinir uçlarından salınan asetilkolin, potasyum kanal geçirgenliğini artırarak, sinüs düğümü ritminin hızını azaltır. Ayrıca AV düğüm ile atriyum kasları arasındaki AV kavşak liflerinin uyarılabilirliğini azaltarak sinüs uyarılarının ventriküle geçişini kısıtlar. Parasempatik aktivite dinlenme, istirahat ve uyku halinde artar⁸³.

2.2.1. Kalp Hızı Değişkenliği

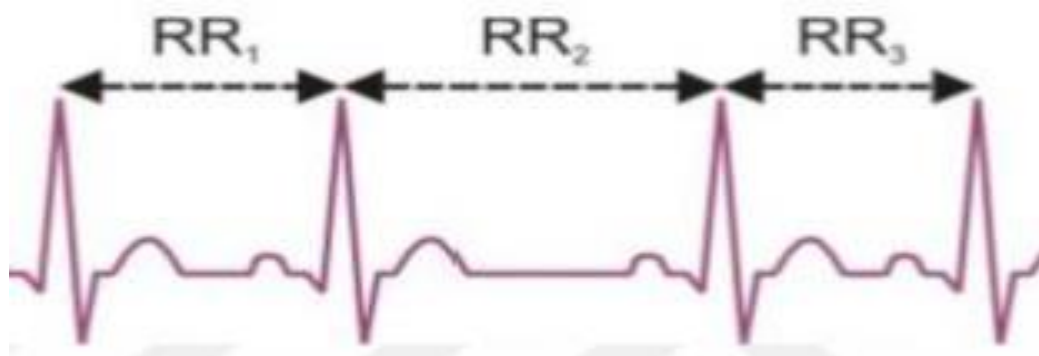
Kalp atışlarında, R dalgaları arasındaki süre birbirine eşit değildir ve ortalama kalp hızı, dalgalanmalar göstermektedir. Kalp hızı değişkenliği (KHD) bu dalgalanmayı tanımlamak için kullanılır. Yani hem R-R interval değişkenliğine hem de anlık kalp hızındaki değişime KHD denir⁸⁴. Sağlıklı bireylerde kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli değişmesi normal fizyolojik bir olaydır. Fiziksel egzersize, mental strese, solunuma, metabolik değişikliklere bağlı olarak kalp hızında değişiklikler olabilmektedir. Kalp hızındaki bu dalgalanmalar solunum, termoregülasyon, barorefleks mekanizmalar, renin-anjiyotensin sistemi, sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucunda meydana gelir⁸⁵.

Kalp hızı değişkenliği, parasempatik ve sempatik sistemin kalp hızı üzerine olan etkilerini gösteren otonomik bir testtir. Normal sinüs ritmindeki sağlıklı

kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi beklenen bir özelliktir. Kardiyak otomatisite, sinüs nodundaki pacemaker hücrelerin intrinsek aktivitesi ile ilişkili ise de daha çok otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Parasempatik (ya da vagal) sistem uyarılması kalp hızını yavaşlatırken, sempatik sistem uyarılması kalp hızını artırmaktadır^{86, 87}. Parasempatik sistem, sempatik aktiviteye cevap olarak noradrenalin salınımını azaltıp, adrenerjik uyarıya yanıtı zayıflatarak sempatik sisteme üstünlük sağlar. Artmış sempatik tonus, birçok durumda artmış mortalite ile birlikte. Parasempatik tonus artışının ise kalbi koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir^{88, 89}. Her iki sistemin farklı sirkadyen ritmi olmasından kaynaklı kalp hızı değişkenliğinin vagal indeksleri gece, sempatik indeksleri ise gündüz yükselmektedir. Bu durum kısa frekanslı KHD'nin (0, 1 Hz) kardiyak sempatik uyarı çıkış hızının yanında, çok sayıda nöral refleks, kardiyak adrenerjik reseptör duyarlılığı, postsinaptik işaret transdüksiyonu ve elektrokimyasal eşleşmeyi de kapsayan çeşitli faktörlere bağlıdır⁸⁷.

2.2.1.1. Kalp Hızı Değişkenliğinin Ölçülmesi

Kalp hızı değişkenliği ölçümü, 5 dakikalık kısa veya 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtlarından yapılmaktadır. Günümüzde, hayatı tehdit eden kardiyak aritmilerin ve kalp yetmezliğinin tedavisinde sık kullanılan cihazların (intra kardiyak defibrilatör ve kardiyak resenkronizasyon cihazları) hafızasındaki uzun süreli kayıtlardan da uygun programlar eşliğinde KHD parametreleri ölçülmektedir⁹⁰. Sinüs düğümünden çıkan uyarıyı P dalgaları yansıtmaya rağmen Holter cihazları P dalgalarını tanımada yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden KHD ölçümünde kolay tanınan R dalgaları kullanılmaktadır⁹¹.



Şekil 2.3. R-R intervali

Holter cihazı kayıtlarının analiz öncesinde yeterli kalitede olup olmadığı şu özelliklere bakılarak kontrol edilmelidir:

-Kayıt en az 100.000 atımı içermelidir.

-Kayıt hem gündüzü hem de geceyi kapsamalıdır.

-Holter cihazı ektopik atım öncesindeki ve sonrasındaki R dalgalarını tanımadığı için kayıttaki ektopik vuruların, tüm atımların % 20'sini geçmemesi gerekmektedir. Bu yüzden kayıt ektopik atımlardan temizlenmelidir⁹².

Eğer kaydedilen R dalgalarının % 85 veya daha fazlası normal R vurusu ise ve kayıt süresi 18 saatin üzerinde ise analiz için ölçüm kabul edilebilir. Kalp hızı değişkenliğini ölçmede “The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (ESC/NASPE)” tarafından önerilen standartlar ve parametreler kullanılmaktadır⁹¹.

“ESC/NASPE Task Force” önerilerine göre KHD ile ilgili ölçüm ve analizler 3 gruba ayrılmıştır⁹¹:

1. Zaman bağımlı (time domain methods) ölçümler,
2. Frekans bağımlı (frequency domain methods) ölçümler,
3. Doğrusal olmayan analizler.

Zaman Bağımlı Ölçümler

Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarında, normal atımlar arasındaki aralıkların normal-normal (NN) analizi esasına dayanır. NN aralığı 2 normal atım (R dalgası) arasındaki mesafedir. Zaman bağımlı ölçümlerden, NN aralıklarından doğrudan hesaplanan parametreler şunlardır⁹¹;

- SDNN (*standard deviation of normal-to-normal intervals*): 24 saatlik kayıttaki tüm normal R-R intervallerinin standart deviasyonunu

gösterir. Bu indeks tüm değişken kaynaklara (solunum, baroreseptör gibi) duyarlıdır

- SDANN (*standard deviation of mean values for normal-to-normal intervals over 5 min*): 24 saatlik kayıttaki 5'er dakikalık periyodlar ile tüm gün kaydedilen kalp hızı arasındaki farkı gösterir.
- SDNNIDX (*standard deviation of normal-to-normal intervals index*): 24 saatlik EKG kayıtlarındaki tüm 5'er dakikalık segmentlerin normal R-R intervallerinin standart deviasyonlarının ortalamasını gösterir.
- PNN50 (*The proportion of NN50 divided by the total number of normal-to-normal intervals*): 24 saatlik EKG kayıtlarındaki 50 ms'den büyük ardışık R-R intervalleri farkının yüzdesidir.
- RMSSD (*square root of the mean squared differences of successive normal-to-normal intervals*): 24 saatlik EKG kayıtlarındaki ardışık R-R intervallerinin kareleri toplamının ortalamasının kareköküdür.

RMSSD ve PNN50 en spesifik olanları olup genelde parasempatik aktiviteyi gösterirler⁹¹.

Trianguler İndeks: Kayıt süresi boyunca tüm NN aralık sayısının (toplam kalp atım sayısı) mod uzunluğundaki maksimum NN aralık (ilgili moddaki toplam kalp atım sayısı) sayısına bölünmesiyle elde edilir. Trianguler indekxin (Tİ) 15'in altında olması şiddetli baskılanmış, 20'nin altında olması ise orta derecede baskılanmış olarak yorumlanabilir⁹¹.

Frekans Bağımlı Ölçümler

Frekans bağımlı ölçümler, frekansına ve yoğunluğuna göre gücün nasıl dağılım gösterdiği hakkında bilgi verir. Bunun için güç spektral yoğunluğu ("Power Spectral Density") analizi kullanılır. Temel ilkesi basit, ancak teknik açıdan karmaşık ölçümlerdir. Burada değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı osilasyonlarından

faaydalanılarak kalp hıazındaki tım değişme miktarları hakkında bilgi edinilir⁹¹. Frekans tabanlı ölçümler 4 frekans bandından oluşur⁹¹.

1. Toplam Güç (*TP, Total power*): Sempatik aktivite öncelikli katkıda bulunmak üzere tüm otonomik aktiviteyi yansıtır.
2. Düşük frekanslı güç (*LF, Low Frequency Power*): Frekans bandı 0,04-0,15 Hz'dir. Hem sempatik hem parasempatik etkiyi yansıtır. Genel olarak sempatik aktivitenin güçlü bir göstergesidir. Efferent sempatik aktivitedeki değişiklik ile termoregulator sistem, periferel vazomotor aktivite ve renin-anjiotensin aldosteron sistemindeki değişikleri yansıtır.
3. Yüksek frekanslı güç (*HF, High Frequency Power*): Frekans bandı 0,15-0,4 Hz'dir. Bu ölçüm parasempatik (vagal) aktiviteyi yansıtır. Aynı zamanda solunum bandı olarak bilinir.
4. Çok düşük frekanslı güç (*VLF, Very Low Frequency Power*): Frekans bandı 0,04 Hz'den düşüktür. Kısa dönem analizlerde fazla öneme sahip değildir çünkü bulunduğu bant anlamsız gürültü sinyalinin yansıtır .
5. Ultra düşük frekanslı güç (*ULF, Ultra Low Frequency Power*): Frekans bandı 0,003 Hz'den düşüktür.
6. LF/HF (*Low Frequency/High Frequency*): Düşük ve yüksek frekans bantları arasındaki orandır. Sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki dengeyi gösterir.

Çok düşük frekanslı güç (VLF), LF ve HF power komponentlerinin ölçümü genellikle power'ın mutlak değeri olarak (ms^2) yapılır. Düşük frekanslı güç (LF) ve HF aynı zamanda normalize ünit olarak da ölçülür. Normalize ünit değerleri, total power'dan VLF komponenti çıkarıldıktan sonra elde edilen değere her bir power komponentinin oranlaması ile elde edilir. Normalizasyon; total power'daki değişikliklerin LF ve HF komponentler üzerindeki etkilerini minimize etmeye yarar⁹¹.

Düşük frekanslı güç ve HF frekans bandları total gücün ancak % 5'ni oluşturur. Geri kalan kısmı oluşturan VLF ve ULF frekans bandlarının fizyolojik içeriği bilinmediğinden, klinik kullanımı da kısıtlıdır. Termoregulasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve periferik vazomotor tonus ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁹³.

Uzun süreli kayıtlarda LF ve HF parametrelerine etki eden fizyolojik mekanizmalar sabit kalmamaktadır. Yirmidört saatlik kaydın tümünün incelenmesinden elde edilen spektral parametreler ya da 24 saatlik kaydın tümünün beşer dakikalık periyodlarından elde edilen spektral parametrelerin ortalaması alındığında benzer LF ve HF değerleri elde edilmektedir. Ancak bu ortalama değerler otonomik denge hakkında ayrıntılı bilgi vermekte yetersiz kaldığı için frekans bağımlı ölçümler için kısa süreli kayıtlar tercih edilmektedir. Total güçteki değişikliklerin ve çevresel faktörlerin etkilerini en aza indirmek için LF normalize ünite (LFnu) ve HF normalize ünite (HFnu) geliştirilmiştir⁹¹:

$$LFnu = LF / (Total\ Güç - VLF) \times 100 \quad HFnu = HF / (Total\ Güç - VLF) \times 100$$

Klinik çalışmalarda LF, HF, bunların oranı (LF/HF), LFnu ve HFnu kullanılmaktadır. LF sempatik aktiviteyi göstermekte ve gündüzleri yükselmektedir. HF ise parasempatik aktiviteyi göstermekte ve geceleri yükselmektedir. Mental stres, ayakta durma, 90 derece tilt testi sırasında, koroner ve karotis arterlerin oklüzyonu ile LF artar. HF ise yüze soğuk uygulanması ve solunumla artar. LF/HF oranı da sempatovagal dengenin göstergesidir⁹¹.

2.2.2. Kalp Hızı Toparlanması

Maksimum egzersizdeki (egzersizin testin sonlandırılmasından hemen önceki zamanı) kalp hızından dinlenme döneminin 1. dakikasındaki kalp hızının çıkarılması ile elde edilir^{94, 95}.

Efor sonrası kalp hızında yavaşlamanın ana nedeni toparlanma döneminde vagal aktivitenin artmasıdır. Dinamik bir egzersiz sonrasındaki toparlanma evresi sırasında egzersiz döneminde artmış olan sempatik aktivite azalırken etkisi azalmış olan parasempatik aktivite tekrar artar ve kalp hızında azalmaya neden olur^{96, 97}.

Sağlıklı kişilerde, atletlerde, hatta kalp yetmezliği olan hastalarda erken toparlanma dönemindeki 1. dakika kalp hızındaki toparlanmanın vagal reaktivasyonun sonucu olduğu gösterilmiştir⁹⁸. Bu fenomen atropin yapılarak ortadan kaldırılabilir, beta bloker kullanımından etkilenmez, iş yükünden bağımsızdır, atletlerde artmış bulunurken kalp yetersizliğinde azalmıştır^{95,98}.

Kalp hızındaki azalmanın kantifiye edilmesi için araştırmacılar birçok matematiksel model öne sürmüşlerdir⁹⁶⁻⁹⁸. Bu hesaplarda istirahatteki kalp hızı, kalp hızının azalma eğrisinin katsayısı, maksimum kalp hızından azalmaya kadar olan süre gibi ek parametreler kullanılarak kalp hızı toparlanması hesaplanmaya çalışılmışsa da birçok araştırmacı pik egzersizdeki kalp hızından toparlanma dönemindeki 1. ve 2. dakika kalp hızlarının farkını kullanarak çalışmalarını değerlendirmişlerdir⁹⁴. Birinci ve 2. dakikalardaki kalp hızı toparlanmasının, prognostik bir gösterge olabileceği ve düşük kalp hızı toparlanması olanlarda anlamlı olarak daha yüksek ölüm riski olduğu belirtilmektedir⁹⁹. Erken toparlanma döneminde parasempatik etki artışı baskınken geç dönemlerde sempatik geri çekilme daha önemli olmaktadır⁹⁶.

2.2.3. Otonomik Disfonksiyon ve Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon hastaları ve KHD konusunda elimizde çok fazla veri bulunmamaktadır. Buna rağmen otonomik disfonksiyonun ciddi PAH ve Eisenmenger sendromu (ES) hastalarının önemli bir özelliği olduğu düşünülmektedir. İki çalışmada ES hastalarında sempatik ton artışı ve sirkadyen ritim kaybının olduğu gösterilmiştir. Otonomik fonksiyon bozukluğunun kötü prognozla ilişkisi ve bunun göstergesi olan düşük KHD değerlerinin pediatrik DKH hastalarında ani kardiyak ölümlerin güçlü ve bağımsız bir risk belirteci olduğu gösterilmiştir¹⁰⁰. Düşük KHD'nin pulmoner hipertansiyonlu pediatrik hastalarda ölümlerin ve transplantasyonun önemli bir belirteci olduğu saptanmıştır¹⁰¹.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD bünyesinde kurulmuş olan PAH merkezinde hastalar üç kardiyoloji, bir göğüs hastalıkları, bir kalp-damar cerrahisi ve bir romatoloji uzmanından oluşan ekip tarafından izlenmektedir. Pulmoner hipertansiyon öntanısıyla yönlendirilen hastaların tanılarının aydınlatılması ve tedavilerine yönelik karar vermek, ayrıca PH tanısı ile izlenen hastaların takip ve tedavilerine yön vermek için ESC 2015 PH tanı ve tedavi kılavuzunda önerildiği gibi multidisipliner yaklaşım sağlanmaktadır. Hastalarla ilgili tüm tedavi ve tanısal yaklaşım kararı ortak olarak alınmaktadır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma tanımlayıcı gözlemsel araştırma olarak planlandı. Çalışmaya 01.08.2018-01.12.2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran rutin takipte olan veya gerekli gerekli endikasyonlar konulup sağ kalp kateterizasyonu yapılan hastalardan ortalama pulmoner arter basıncı ≥ 25 mmHg olan ve pulmoner hipertansiyon tanısı alan, 18 yaş üstü olmakla birlikte yaş ve cinsiyet farkı gözetilmeksizin 53 hasta dahil edildi. Çalışmadan ayrılmak isteyen 2 hasta ve renal yetmezliği olan 1 hasta çalışma dışı bırakıldı ve son popülasyon 50 hasta üzerinden değerlendirildi. Tüm hastalardan çalışma öncesi aydınlatılmış onam alındı.

Bütün hastalara fizik muayene, 12 derivasyonlu EKG, 24 saatlik Holter monitörizasyonu ve ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu yapılmıştır. Klinik fonksiyonel kapasite 6 dakika yürüme testi ve WHO (Dünya Sağlık Örgütü) PH fonksiyonel sınıflama ile değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ayrıntılı öyküleri alınarak kardiyovasküler öyküleri ve risk faktörleri sorgulandı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo özellikleri ve VKİ değerleri kaydedildi. Hastaların vücut ağırlıkları kalibrasyonu standartlara uygun olarak yapılmış bir baskül ile hastalar hafif kıyafetleri ile ve ayakkabısız iken yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) $[\text{kilo (kg)} / \text{boy}^2 (\text{m}^2)]$ formülü ile hesaplandı.

Hipertansiyon öyküsü veya antihipertansif ilaç kullanım öyküsü olan ya da servis takiplerinde en az iki kere yüksek kan basıncı (sistolik basınç ≥ 140 mmHg, diyastolik basınç ≥ 90 mmHg) değerleri olan hastalar hipertansif kabul edildi.

Diyabetes mellitus öyküsü olan veya başvuru öncesinde antidiyabetik ilaç kullanan ya da başvuru sonrası servis takiplerinde açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi.

Hastalık ciddiyeti, pulmoner arter basınçlarına göre gruplandırıldı. Buna göre oPAB 25-40 mmHg olanlar hafif PH, 41-54 mmHg olanlar orta PH ve ≥ 55 mmHg olanlar ciddi PH olarak değerlendirildi^{4, 102-104}.

Ciddi renal veya hepatik yetmezliği olanlar, 18 yaş altı olanlar, otonom fonksiyon bozukluğu ile giden nörolojik patolojileri olanlar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Altı Dakika Yürüme Testi ve Kalp Hızı Toparlanma Zamanının Hesaplanması

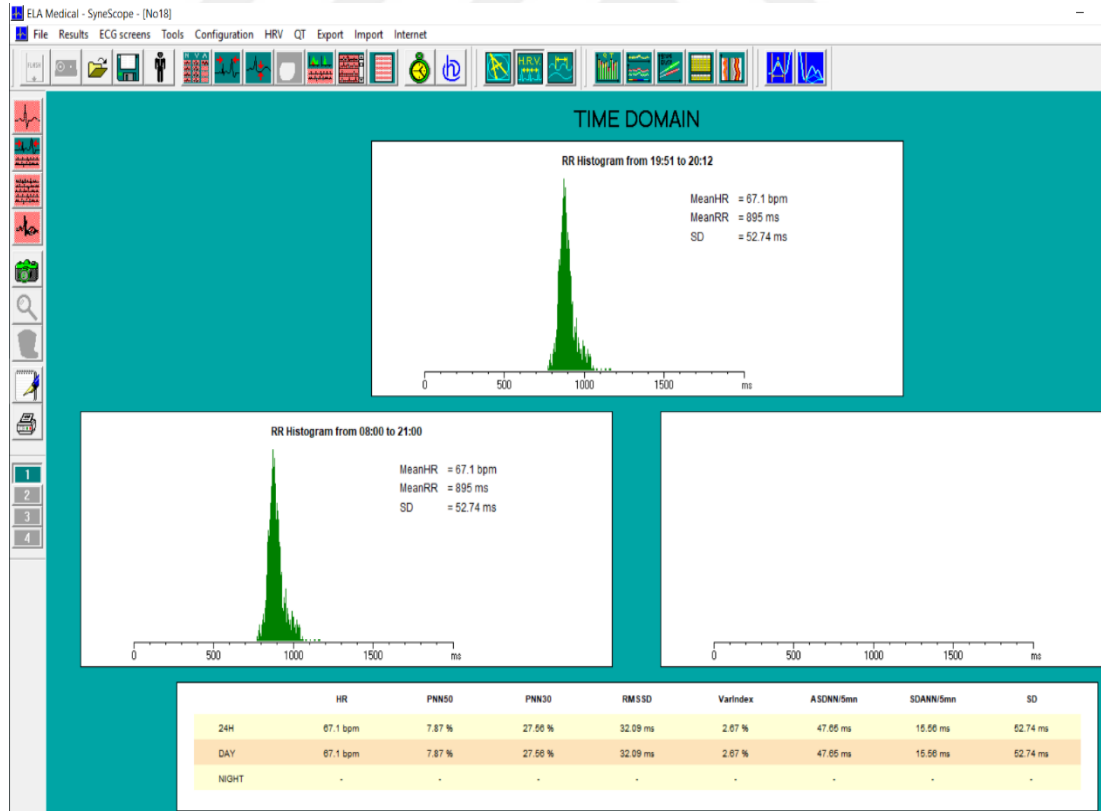
Hastalar başlama noktasına yakın bir sandalyede 15 dk dinlendikten sonra Pulse oksimetre takılı şekilde kronometre başlatılarak 6 dk yürüme testi başlatılmıştır. Her 1 dk geçtiğinde hastalara bildirilmiştir ve 6 dk dolduğunda hastalara durması söylenmiştir. Hastalar, 6 dk boyunca yavaşlamak, durmak ve gerektiğinde dinlenmek için izinlerinin olduğu fakat sonrasında yapabiliyorlarsa yürüme testine devam etmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmiştir. Bu süreç esnasında hastanın durduğu tekrar yürümeye başladığı saniyeler kaydedilmiştir. Göğüs ağrısı, tolere edilemeyen dispne, bacak krampları, sendeleme, terleme ve soluk görünüm durumlarında test sonlandırılmıştır. Altı dakika yürüme testinin başlangıç ve bitişinde Pulse oksimetre ile SpO₂ ve kalp hızı ölçümü değerlendirilerek kaydedilmiştir. Testin hemen sonundaki kalp hızı ile 1 dakika sonraki kalp hızı arasındaki fark kalp hızı toparlanması olarak kaydedilmiştir.

3.2.2. Holter Elektrokardiyografi

Bütün hastalara 24 saatlik Holter monitörizasyonu (SpiderView™ Ambulatory Electrocardiographic Recorder, Sorin Group; Milan, Italy) uygulanmıştır. Hastaların kayıtları Ela Medical SyneScope programı aracılığı ile analiz edildi. Çalışma için değerlendirilen KHD parametreleri şunlardır:

Zaman bağımlı parametreler (Şekil 3.1):

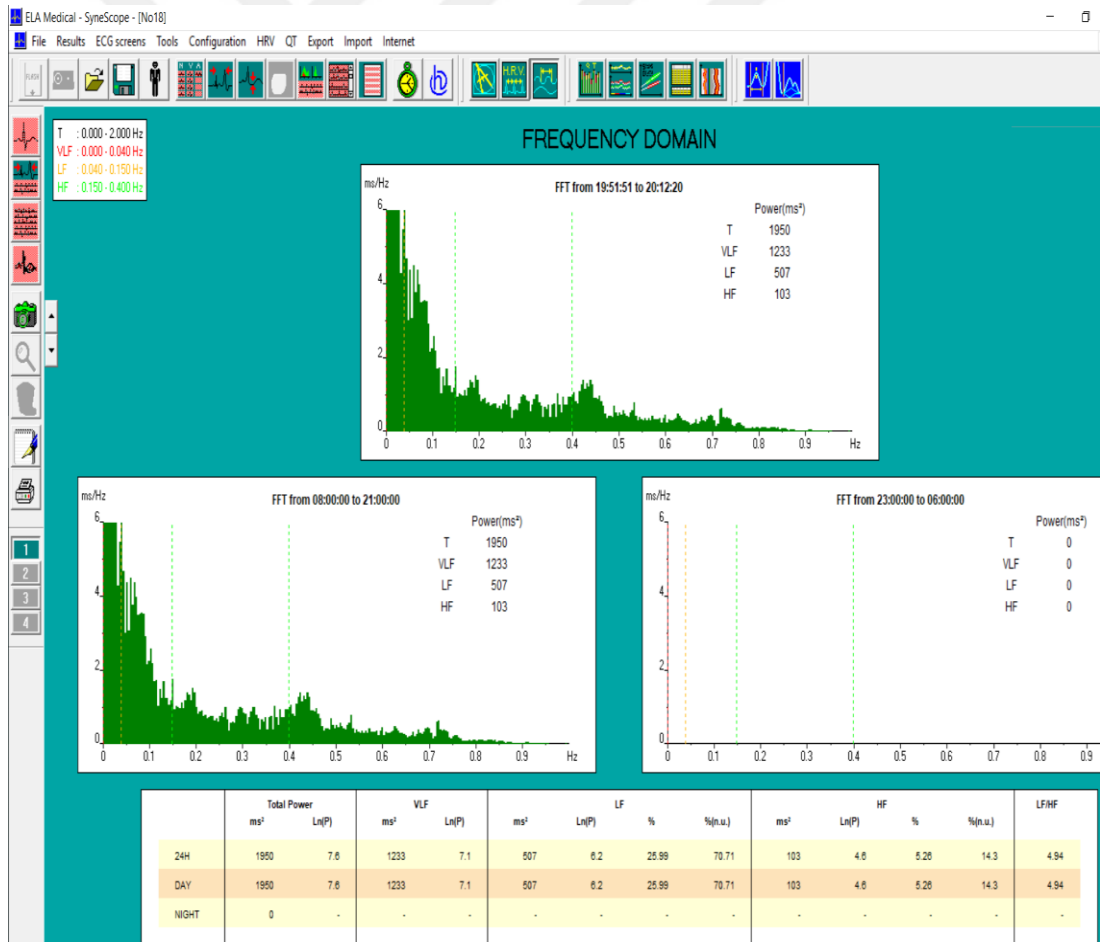
- SDNN: *Standard deviation of normal-to-normal intervals*
- SDANN: *Standard deviation of mean values for normal-to-normal intervals over 5 min*
- RMSSD: *Square root of the mean squared differences of successive normal-to-normal intervals*



Şekil 3.1. Zaman bağımlı KHD ölçümü

Frekans bağımlı parametreler (Şekil 3.2):

- Toplam Güç (*TP, Total power*): Tüm frekans aralıklarındaki güç.
- Çok düşük frekanslı güç (*VLF, Very Low Frequency Power*): Çok düşük frekans aralığındaki güç (≤ 0.04 Hz).
- Düşük frekanslı güç (*LF, Low Frequency Power*): Düşük frekans aralığındaki güç (0.04-0.15 Hz).
- Yüksek frekanslı güç (*HF, High Frequency Power*): Yüksek frekans aralığındaki güç (0.15-0.4 Hz).
- LF/HF (*Low Frequency/High Frequency ratio*): LF'nin HF'ye oranı.



Şekil 3.2. Frekans bağımlı KHD ölçümü

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki kategorili gruplarda sayısal değişkenlerin dağılımı bağımsız örneklemelerde T testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Mann Whitney U testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) ile değerlendirildi. Üç ve daha fazla kategorili gruplarda sayısal değişkenlerin dağılımı ANOVA testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Kruskall Wallis H testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) ile değerlendirildi. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile incelendi.

İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışma için, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar No: GO 18/523-30 Tarih: 24.07.2018).

4. BULGULAR

4.1. Araştırma Popülasyonuna Ait Dağılımlar

Araştırma popülasyonu İPAH olan 14 hasta, BDH-PH olan 15 hasta, Akciğer hastalıklarına bağlı (Grup III) PH olan 8 hasta ve KTEPH olan 13 hasta olmak üzere 50 PH'li hastadan oluştu. Pulmoner hipertansiyon ciddiyeti hafif olan 30 hasta (% 60), orta olan 12 hasta (% 24) ve ciddi olan 8 hasta (%16) saptandı. Hastaların %78'i kadın (n: 39) ve % 22'si (n: 11) erkek ve ortalama yaş $58,3 \pm 13,2$ yıl (min-max: 23-80 yıl) idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1. Demografik özelliklerin dağılımı

Demografik özellikler	Bulgular n=50
Cinsiyet, n(%)	
Kadın	39 (78,0)
Erkek	11 (22,0)
Yaş (yıl), ort $\pm$ ss	$58,3 \pm 13,2$
VKİ (kg/m ²), ort $\pm$ ss	$28,3 \pm 5,3$
Diyabetes Mellitus, n(%)	9 (18,0)
Hipertansiyon, n(%)	14 (28,0)
Hiperlipidemi, n(%)	4 (8,0)
Koroner arter hastalığı, n(%)	10 (20,0)
Etiyoloji	
Grup I	
İPAH	14 (28,0)
BDH-PAH	15 (30,0)
Skleroderma	10 (20,0)
Romatoid Arterid	4 (8,0)
Polimiyozit	1 (2,0)
Grup III	
KOAH	5 (10,0)
İAH	3 (6,0)
Grup IV	
KTEPH	13 (26,0)
PH Ciddiyeti	
Hafif	30 (60)
Orta	12 (24)
Ciddi	8 (16)

Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, ort: ortalama, ss:standart sapma, PH: Pulmoner hipertansiyon, İPAH: İdiyopatik PAH, BDH-PAH: Bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, KTEPH: Kronik tromboembolik PH

Pulmoner hipertansiyon hastalarının oPAB düzeyi $39,9 \pm 14,1$ mmHg ve PVD ortancası 4 WU olup diğer hemodinamik bulgular Tablo 4.2’de gösterildi.

Tablo 4.2. Hemodinamik bulgular

Hemodinamik bulgular	Bulgular
oPAB, mmHg	$39,9 \pm 14,1$
sPAB, mmHg	$58,8 \pm 16,4$
dPAB, mmHg	$25,9 \pm 9,0$
PVD, WU	4 (1-16)
PAUB, mmHg	12 (5-15)
CO	5,1 (2,2-8,5)

Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, dPAB: Diyastolik pulmoner arter basıncı, PVD: Pulmoner vasküler rezistans, PAUB: Pulmoner arter uç basıncı, CO: Kardiyak output

Pulmoner hipertansiyon hastalarında otonom sinir sistemi göstergeleri Tablo 4.3’de gösterildi. Kalp hızı toparlanması kartillere ayrılarak gruplandırıldı.

Tablo 4.3. Otonom sinir sistemi bulguları

Otonomik sinir sistemi göstergeleri	Bulgular
oKH, bpm	$77,8 \pm 13,3$
KHT1, atım/dk	$21,4 \pm 8,0$
16 ve altı, n(%)	15 (30,0)
17-19, n(%)	14 (28,0)
20-28, n(%)	11 (22,0)
>28, n(%)	10 (20,0)
KHD	
Zaman bağımlı	
SDNN, ms	33,0 (8,5-67,4)
SDANN, ms	15,3 (2,4-50,1)
RMSSD, ms	19,5 (5,6-103)
SD, ms	45,8 (8,8-121,8)
Frekans bağımlı	
TP, ms ²	740,0 (363-21517)
VLF, ms ²	455,5 (250-18981)
LF, ms ²	111 (4-914)
HF, ms ²	42,8 (2-387)
LF/HF oranı	2,7 (0,3-45,1)

Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: oKH: Ortalama kalp hızı, KHT1: 1. dk kalp hızı toparlanması, KHD: Kalp hızı değişkenliği, HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF: Ultra düşük frekans TP: Toplam güç

4.2. Pulmoner Hipertansiyon Etiyolojisine Göre Dağılımlar

Pulmoner hipertansiyon etiyolojisine göre; İPAH, BDH-PAH, Grup 3 ve Grup IV hastalarında demografik özellikler anlamlı farklılık göstermedi. İdiyopatik PAH grubunda ciddi derece PH olan hasta oranı %21,4, BDH-PAH grubunda ciddi derece PH olan hasta oranı % 26,7 ve Grup IV’de ciddi derece PH olan hasta oranı % 7,7 olarak saptandı, Grup III’de ciddi derece PH olan hasta saptanmadı, ancak PH etiyolojisine göre PH ciddiyeti dağılımları anlamlı farklılık göstermedi ($p = 0,609$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. PH etiyolojisine göre demografik özelliklerin dağılımı

Demografik özellikler	İPAH n=14	BDH-PAH n=15	Grup III n=8	Grup IV n=13	p
Cinsiyet, n(%)					
Kadın	10 (71,4)	13 (86,7)	5 (62,5)	11 (84,6)	0,515
Erkek	4 (28,6)	2 (13,3)	3 (37,5)	2 (15,4)	
Yaş (yıl), ort $\pm$ ss	54,4 $\pm$ 9,7	55,9 $\pm$ 10,5	56,1 $\pm$ 16,6	66,6 $\pm$ 14,7	0,064
VKİ (kg/m ²), ort $\pm$ ss	29,1 $\pm$ 4,4	27,5 $\pm$ 3,4	26,2 $\pm$ 6,1	29,5 $\pm$ 7,1	0,467
DM, n(%)	2 (14,3)	2 (13,3)	-	5 (38,5)	0,176
HT, n(%)	2 (14,3)	5 (33,3)	1 (12,5)	6 (46,2)	0,252
HL, n(%)	1 (7,1)	2 (13,3)	1 (12,5)	-	0,665
KAH, n(%)	1 (7,1)	2 (13,3)	4 (50,0)	3 (23,1)	0,118
PH Ciddiyeti					
Hafif	7 (50,0)	9 (60,0)	5 (62,5)	9 (69,2)	0,609
Orta	4 (28,6)	2 (13,3)	3 (37,5)	3 (23,1)	
Ciddi	3 (21,4)	4 (26,7)	-	1 (7,7)	

Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner arter hastalığı, ort: ortalama, ss:standart sapma, PH: Pulmoner hipertansiyon, İPAH: İdiyopatik PAH, BDH-PAH: Bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH

Pulmoner hipertansiyon etiyolojisine göre ortalama oPAB düzeyi (İPAH: 41,8 $\pm$ 14,2 mmHg karşı BDH-PAH: 40,7 $\pm$ 18,5 mmHg karşı Grup III: 40,6 $\pm$ 11,1 mmHg karşı Grup IV: 36,6 $\pm$ 10,1 mmHg; $p = 0,805$) ve ortanca PVD düzeyi (İPAH: 5,4 WU karşı BDH-PAH: 3,5 WU karşı Grup III: 4,6 WU karşı Grup IV: 3,5 WU; $p = 0,230$) anlamlı farklılık göstermedi, diğer hemodinamik bulgularda PH etiyolojisine göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. PH etiyojisine göre hemodinamik bulgularının dağılımı

Hemodinamik bulgular	İPAH n=14	BDH-PAH n=15	Grup III n=8	Grup IV n=13	p
oPAB, mmHg	41,8 ± 14,2	40,7 ± 18,5	40,6 ± 11,1	36,6 ± 10,1	0,805
sPAB, mmHg	66,1 ± 17,9	54,4 ± 19,5	60,0 ± 13,1	55,2 ± 10,5	0,217
dPAB, mmHg	29,7 ± 10,7	24,2 ± 9,7	25,8 ± 5,9	23,8 ± 7,0	0,295
PVD, WU	5,4 (2,1-16)	3,5 (2-15)	4,6 (2-14)	3,5 (1-9,9)	0,230
PAUB, mmHg	12 (10-15)	11 (9-15)	13,5 (10-15)	13 (5-15)	0,832
CO	4,6 (3-8,3)	3,8 (2,2-8,5)	4,5 (2,6-8,1)	7,5 (3,2-8,5)	0,147

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: PH: Pulmoner hipertansiyon, İPAH: İdiyopatik PAH, BDH-PAH: Bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, dPAB: Diyastolik pulmoner arter basıncı, PVD: Pulmoner vasküler direnç, PAUB: Pulmoner arter uç basıncı, CO: Kardiyak output, PH: Pulmoner hipertansiyon, İPAH: İdiyopatik PAH, BDH-PAH: Bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH

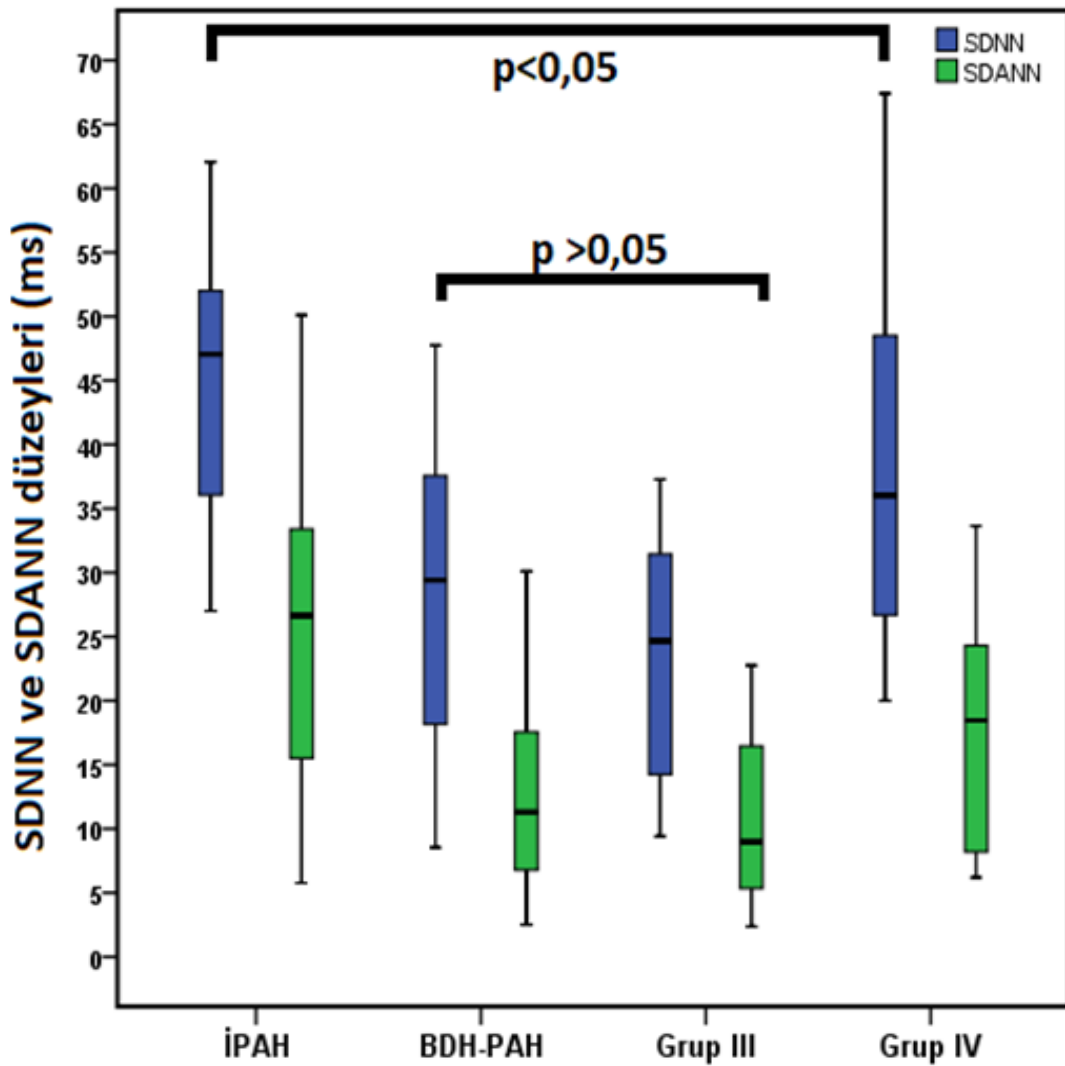
Pulmoner hipertansiyon etiyojisine göre otonom sinir sistemi bulguları Tablo 4.6’da gösterildi. Buna göre; PH etiyoji gruplarında ortalama KHT1 düzeyleri (İPAH: 20,6 ± 9,6 atım/dk karşı BDH-PAH: 21,2 ± 7,4 atım/dk karşı Grup III: 21,3 ± 6,7 atım/dk karşı Grup IV: 22,8 ± 8,3 atım/dk; p = 0,915) anlamlı farklılık göstermedi.

Bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH ve Grup III’te ortanca SDNN düzeyi farklılık göstermemekle birlikte İPAH ve Grup IV’e kıyasla daha düşük saptandı, İPAH ve Grup IV’de ise ortanca SDNN düzeyi anlamlı farklılık göstermedi (İPAH: 47,1 ms karşı BDH-PAH: 28,5 ms karşı Grup III: 24,7 ms karşı Grup IV: 36,5 ms; p = 0,015) (Tablo 4.6) (Şekil 4.1).

Bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH ve Grup III’de ortanca SDANN düzeyi farklılık göstermemekle birlikte İPAH ve Grup IV’e kıyasla daha düşük saptandı, İPAH ve Grup IV’te ise ortanca SDANN düzeyi anlamlı farklılık göstermedi (İPAH: 26,7 ms karşı BDH-PAH: 11,3 ms karşı Grup III: 9,0 ms karşı Grup IV: 18,5 ms; p = 0,015) (Tablo 4.6) (Şekil 4.1).

Pulmoner hipertansiyon etiyojisine göre ortanca RMSSD düzeyi farklılık göstermedi (İPAH: 29 ms karşı BDH-PAH: 17,8 ms karşı Grup III: 15,9 ms karşı Grup IV: 27,3 ms; $p = 0,096$) (Tablo 4.6)

Bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH ve Grup III'te ortanca SD düzeyi farklılık göstermemekle birlikte İPAH ve Grup IV'e kıyasla daha düşük saptandı, İPAH ve Grup IV'te ise ortanca SD düzeyi anlamlı farklılık göstermedi (İPAH: 58,2 ms karşı BDH-PAH: 32,5 ms karşı Grup III: 35,3 ms karşı Grup IV: 50,4 ms; $p = 0,005$) (Tablo 4.6) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. PH etiyojisine göre SDNN ve SDANN düzeylerinin dağılımı

Pulmoner hipertansiyon etiyolojisine göre ortanca TP düzeyi farklılık göstermedi (İPAH: 1008,5 ms² karşı BDH-PAH: 823 ms² karşı Grup III: 603,5 ms² karşı Grup IV: 602 ms²; p = 0,528) (Tablo 4.6).

Pulmoner hipertansiyon etiyolojisine göre ortanca VLF düzeyi farklılık göstermedi (İPAH: 587 ms² karşı BDH-PAH: 506 ms² karşı Grup III: 452,5 ms² karşı Grup IV: 394 ms²; p = 0,923) (Tablo 4.6).

Pulmoner hipertansiyon etiyolojisine göre ortanca LF düzeyi farklılık göstermedi (İPAH: 129 ms² karşı BDH-PAH: 141,5 ms² karşı Grup III: 71,4 ms² karşı Grup IV: 122 ms²; p = 0,058) (Tablo 4.6).

Pulmoner hipertansiyon etiyolojisine göre ortanca HF düzeyi farklılık göstermedi (İPAH: 48,7 ms² karşı BDH-PAH: 64,5 ms² karşı Grup III: 33,6 ms² karşı Grup IV: 45,5 ms²; p = 0,060) (Tablo 4.6).

Pulmoner hipertansiyon etiyolojisine göre ortanca LF/HF oranı farklılık göstermedi (İPAH: 2,1 karşı BDH-PAH: 2,6 karşı Grup III: 2,9 karşı Grup IV: 2,5; p = 0,874) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Pulmoner hipertansiyon alt gruplarına göre otonom sinir sistemi göstergelerinin dağılımı

Otonom sinir sistemi göstergeleri	İPAH n=14	BDH-PAH n=15	Grup 3 n=8	Grup IV n=13	p
oKH, bpm	76,9 ± 10,6	74,4 ± 14,1	80,9 ± 20,9	80,7 ± 8,9	0,565
KHT1, atım/dk	20,6 ± 9,6	21,2 ± 7,4	21,3 ± 6,7	22,8 ± 8,3	0,915
16 ve altı, n(%)	4 (28,6)	4 (26,7)	3 (37,5)	4 (30,8)	0,956
17-19, n(%)	4 (28,6)	6 (40,0)	1 (12,5)	3 (23,1)	
20-28, n(%)	3 (21,4)	2 (13,3)	3 (37,5)	3 (23,1)	
>28, n(%)	3 (21,4)	3 (20,0)	1 (12,5)	3 (23,1)	
KHD					
Zaman bağımlı					
SDNN, ms	47,1 (27-62,6)	28,5 (8,5-62,5)	24,7 (9,4-37,3)	36,5 (20-67,4)	0,015
SDANN, ms	26,7 (5,8-50,1)	11,3 (2,5-33,9)	9,0 (2,4-22,8)	18,5 (6,2-33,7)	0,015
RMSSD, ms	29,0 (13,6-52,9)	17,8 (5,6-103)	15,9 (6,8-28,7)	27,3 (13,4-74)	0,096
SD, ms	58,2 (36,9-121,8)	32,5 (8,8-71,5)	35,3 (9,7-51,4)	50,4 (25,6-120)	0,005
Frekans bağımlı					
TP, ms ²	1008,5 (363-3400)	823 (474-10703)	603,5 (474-2632)	602 (544-21517)	0,528
VLF, ms ²	587 (255-2584)	506 (250-8167)	452,5 (266-1715)	394 (259-18981)	0,923
LF, ms ²	129 (11-676)	141,5 (66,5-508)	71,4 (4-270)	122 (67-914)	0,058
HF, ms ²	48,7 (9-295)	64,5 (14,6-387)	33,6 (2-78)	45,5 (15-207)	0,060
LF/HF oranı	2,1 (0,3-45,1)	2,6 (0,7-10,9)	2,9 (0,4-20)	2,5 (0,9-7,5)	0,874

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: PH: Pulmoner hipertansiyon, İPAH: İdiyopatik PAH, BDH-PAH: Bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH, oKH: Ortalama kalp hızı, KHT: 1. dk kalp hızı toparlanması, KHD: Kalp hızı değişkenliği, HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF: Ultra düşük frekans TP: Toplam güç

4.3. Pulmoner Hipertansiyon Ciddiyeti

Pulmoner hipertansiyon ciddiyetine göre demografik özellikler farklılık göstermedi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. PH ciddiyetine göre demografik özelliklerin dağılımı

Demografik özellikler	PH ciddiyeti			p
	Hafif n=30	Orta n=12	Ciddi n=8	
Cinsiyet, n(%)				
Kadın	25(83,3)	7(58,3)	7(87,5)	0,186
Erkek	5(16,7)	5(41,7)	1(12,5)	
Yaş (yıl), ort±ss	58,3 ± 14,1	58,3 ± 12,1	58,5 ± 12,7	0,995
VKİ (kg/m²), ort±ss	28,4 ± 5,8	27,4 ± 4,4	29,3 ± 4,7	0,723
DM, n(%)	8(26,7)	1(8,3)	-	0,186
HT, n(%)	9(30,0)	4(33,3)	1(12,5)	0,744
HL, n(%)	4(13,3)	-	-	0,334
KAH, n(%)	8(26,7)	2(16,7)	-	0,289
PH etiyojisi				
İPAH, n(%)	7(23,3)	4(33,3)	3(37,5)	0,609
BDH-PAH, n(%)	9(30,0)	2(16,7)	4(50,0)	
Grup III, n(%)	5(16,7)	3(25,0)	-	
Grup IV, n(%)	9(30,0)	3(25,0)	1(12,5)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, ort: ortalama, ss:standart sapma, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, PH: Pulmoner hipertansiyon, İPAH: İdiyopatik PAH, BDH-PAH: Bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH

Pulmoner hipertansiyon ciddiyeti artıkça ortanca PVD düzeylerinde artış saptandı (Hafif derece PH: 3,2 WU karşı Orta derece PH: 6,2 WU karşı Ciddi derece PH: 13,5 WU; $p < 0,001$). Pulmoner hipertansiyon ciddiyetine göre ortanca PAUB (Hafif derece PH: 12 mmHg karşı Orta derece PH: 11 mmHg karşı Ciddi derece PH: 12 mmHg; $p = 0,733$) ve ortanca CO (Hafif derece PH: 5,7 karşı Orta derece PH: 5,8 karşı Ciddi derece PH: 3,2; $p = 0,076$) düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.8).

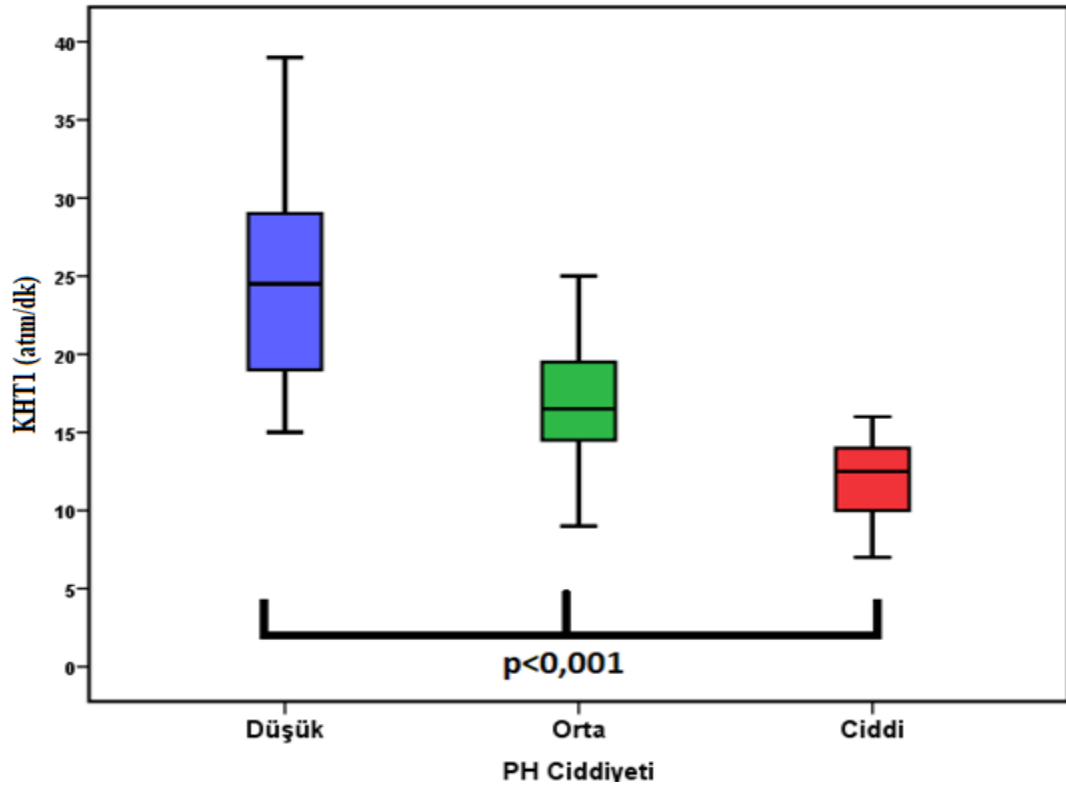
Tablo 4.8. PH ciddiyetine göre hemodinamik bulgularının dağılımı

Hemodinamik bulgular	PH ciddiyeti			p
	Düşük n=30	Orta n=12	Ciddi n=8	
oPAB, mmHg	30,8 ± 5,8	46,3 ± 4,2	64,6 ± 9,7	< 0,001
sPAB, mmHg	51,6 ± 9,1	63,7 ± 13,3	78,5 ± 23,8	< 0,001
dPAB, mmHg	21,2 ± 4,8	29,4 ± 7,1	38,3 ± 9,9	< 0,001
PVD, wood ünite	3,2 (1-8,4)	6,2 (3-14)	13,5 (2-16)	0,001
PAUB, mmHg	12 (9-15)	11 (5-15)	12 (10-15)	0,733
CO	5,7 (2,2-8,5)	5,8 (1,9-8,5)	3,2 (2,5-7,9)	0,076

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: oPAB: ortalama Pulmoner arter basıncı, sPAB: sistolik Pulmoner arter basıncı, dPAB: diyastolik Pulmoner arter basıncı, PVD: Pulmoner vasküler direnç, PAUB: Pulmoner arter uç basıncı, CO: Kardiyak output,

Pulmoner hipertansiyon ciddiyeti arttıkça ortalama KHT1 düzeylerinde azalma saptandı (Hafif derece PH: 25,7 ± 6,9 atım/dk karşı Orta derece PH: 17,0 ± 4,4 atım/dk karşı Ciddi derece PH: 12,0 ± 2,9 atım/dk; p < 0,001) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. PH ciddiyetine göre KHT1 düzeylerinin dağılımı

Ciddi derece PH grubundaki hastaların tamamında KHT1 düzeyi ≤ 16 atım/dk idi. Pulmoner hipertansiyon ciddiyeti orta derece olan hastaların ise yarısında (% 50) KHT1 düzeyi ≤ 16 atım/dk idi, düşük derece PH ciddiyeti olan hastaların ise % 3,3'ünde KHT1 düzeyi ≤ 16 atım/dk idi (Tablo 4.9).

Orta ve ciddi derece PH gruplarında ortalanca SDNN düzeyi anlamlı farklılık göstermemekle birlikte hafif derece PH grubuna kıyasla düşük saptandı (Hafif derece PH: 39 ms karşı Orta derece PH: 25,3 ms karşı Ciddi derece PH: 28,8 ms; $p = 0,049$) (Tablo 4.9).

Hafif, orta ve ciddi derece PH gruplarında ortalanca SDANN (Hafif derece PH: 21,4 ms karşı Orta derece PH: 12,4 ms karşı Ciddi derece PH: 11,4 ms; $p = 0,562$), ortalanca RMSSD (Hafif derece PH: 27,8 ms karşı Orta derece PH: 15,9 ms karşı Ciddi derece PH: 15,4 ms; $p = 0,077$) ve ortalanca SD (Hafif derece PH: 51,9 ms karşı Orta derece PH: 35,8 ms karşı Ciddi derece PH: 32,5 ms; $p = 0,068$) düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.9).

Hafif, orta ve ciddi derece PH gruplarında ortalanca TP (Hafif derece PH: 671,5 ms² karşı Orta derece PH: 887 ms² karşı Ciddi derece PH: 1037 ms²; $p = 0,577$), ortalanca VLF (Hafif derece PH: 423 ms² karşı Orta derece PH: 557 ms² karşı Ciddi derece PH: 637,5 ms²; $p = 0,558$), ortalanca LF (Hafif derece PH: 116 ms² karşı Orta derece PH: 118 ms² karşı Ciddi derece PH: 102,5 ms²; $p = 0,068$), ortalanca HF (Hafif derece PH: 50,5 ms² karşı Orta derece PH: 36 ms² karşı Ciddi derece PH: 42,8 ms²; $p = 0,590$) ve ortalanca LF/HF oranı (Hafif derece PH: 2,6 ms² karşı Orta derece PH: 3,1 ms² karşı Ciddi derece PH: 2,1 ms²; $p = 0,878$) düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.9).

Pulmoner hipertansiyon ciddiyetine göre otonom sinir sistemi göstergelerinin dağılımı Tablo 4.9'da gösterildi.

Tablo 4.9. PH ciddiyetine göre otonom sinir sistemi göstergelerinin dağılımı

Otonom sinir sistemi göstergeleri	PH ciddiyeti			p
	Hafif n=30	Orta n=12	Ciddi n=8	
oHR, bpm	76,0 ± 9,4	83,3 ± 18,5	76,1 ± 16,1	0,264
KHT1, atım/dk	25,7 ± 6,9	17,0 ± 4,4	12,0 ± 2,9	< 0,001
≤16 atım/dk, n(%)	1 (3,3)	6 (50,0)	8 (100,0)	< 0,001
17-19 atım/dk, n(%)	10 (33,3)	4 (33,3)	-	
20-28 atım/dk, n(%)	9 (30,0)	2 (16,7)	-	
>28 atım/dk, n(%)	10 (33,3)	-	-	
Kalp hızı değişkenliği				
Zaman bağımlı				
SDNN, ms	39 (8,5-67,4)	25,3 (9,4-62,0)	28,8 (14,5-62,6)	0,049
SDANN, ms	21,4 (2,5-50,1)	12,4 (2,4-46,4)	11,4 (5,5-33,8)	0,562
RMSSD, ms	27,8 (5,6-103,0)	15,9 (6,8-38,8)	15,4 (6,5-52,9)	0,077
SD, ms	51,9 (8,8-121,8)	35,8 (9,7-68,0)	32,5 (16-71,3)	0,068
Frekans bağımlı				
TP, ms ²	671,5 (363-21517)	887 (569-2632)	1037 (544-3400)	0,577
VLF, ms ²	423 (250-18981)	557 (274-1715)	637,5 (372-2584)	0,558
LF, ms ²	116 (11-914)	118 (4-328)	102,5 (66,5-676)	0,509
HF, ms ²	50,5 (9-387)	36 (2-126,2)	42,8 (14,6-295)	0,590
LF/HF oranı	2,6 (0,3-10,9)	3,1 (0,4-20)	2,1 (0,6-45,1)	0,878

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: oKH: Ortalama kalp hızı, KHT: 1. dk kalp hızı toparlanması, KHD: Kalp hızı değişkenliği, HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF: Ultra düşük frekans TP: Toplam güç

4.4. Kalp Hızı Toparlanması Kartillerine Göre Dağılımlar

Kalp hızı toparlanması kartillerine göre demografik özelliklerin dağılımı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. KHT1 kartillerine göre demografik özelliklerin dağılımı

Demografik özellikler	KHT1 (atım/dk)				p
	≤16 n=15	17-19 n=14	20-28 n=11	≥29 n=10	
Cinsiyet, n(%)					
Kadın	11 (73,3)	12 (85,7)	8 (72,7)	8 (80,0)	0,875
Erkek	4 (26,7)	2 (14,3)	3 (27,3)	2 (20,0)	
Yaş (yıl), ort±ss	59,9 ± 14,1	57,6 ± 12,7	59,7 ± 12,8	55,3 ± 14,3	0,832
VKİ (kg/m ²), ort±ss	28,5 ± 4,7	27,6 ± 3,5	28,2 ± 8,5	28,9 ± 4,4	0,954
DM, n(%)	1 (6,7)	4 (28,6)	3 (27,3)	1 (10,0)	0,357
HT, n(%)	5 (33,3)	4 (28,6)	2 (18,2)	3 (30,0)	0,881
HL, n(%)	-	2 (14,3)	2 (18,2)	-	0,208
KAH, n(%)	2 (13,3)	3 (21,4)	4 (36,4)	1 (10,0)	0,484

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, ort: ortalama, ss:standart sapma

Kalp hızı toparlanması kartillerine göre hemodinamik bulguların dağılımı Tablo 4.11’de gösterildi. Buna göre; KHT1 düzeyi ≤ 16 atım/dk olan hastalarda ortalama oPAB düzeyi, diğer KHT1 kartillerine göre daha yüksek saptandı. KHT1 düzeyi 17-19 atım/dk olan hastalar ile 20-28 atım/dk olan hastalarda oPAB düzeyi benzer olup, ≥ 29 atım/dk olan hastalara kıyasla yüksek saptandı. (KHT1 ≤ 16 : $56,3 \pm 12,8$ mmHg karşı KHT1 17-19: $37,4 \pm 6,3$ mmHg karşı KHT1 20-28: $32,5 \pm 6,5$ mmHg karşı KHT1 ≥ 29 : $27,2 \pm 3,8$ mmHg; $p < 0,001$)

Kalp hızı toparlanması ≤ 16 atım/dk olan hastalarda ortalama PVD düzeyi diğer KHT1 kartillerine göre daha yüksek saptandı. KHT1 düzeyi 17-19 atım/dk olan hastalar ile KHT1 düzeyi 20-28 atım/dk olan hastalarda ortalama PVD düzeyi benzer olup, KHT1 ≥ 29 atım/dk olan hastalara kıyasla yüksek saptandı. (KHT1 ≤ 16 : $9,9$ WU karşı KHT1 17-19: $4,0$ WU karşı KHT1 20-28: $4,0$ WU karşı KHT1 ≥ 29 : $2,5$ WU; $p = 0,001$)

Tablo 4.11. KHT1 kartillerine göre hemodinamik bulgularını dağılımı

Hemodinamik bulgular	KHT1 (atım/dk)				p
	≤ 16 n=15	17-19 n=14	20-28 n=11	≥ 29 n=10	
oPAB, mmHg	$56,3 \pm 12,8$	$37,4 \pm 6,3$	$32,5 \pm 6,5$	$27,2 \pm 3,8$	$< 0,001$
sPAB, mmHg	$73,1 \pm 20,2$	$56,1 \pm 8,8$	$51,4 \pm 6,7$	$49,1 \pm 12,1$	$< 0,001$
dPAB, mmHg	$34,1 \pm 8,9$	$22,9 \pm 7,0$	$22,7 \pm 7,0$	$21,3 \pm 5,4$	$< 0,001$
PVD, WU	$9,9 (2-16)$	$4,0 (2,6-6,2)$	$4,0 (2-8,6)$	$2,5 (1-8,4)$	$0,001$
PAUB, mmHg	$12 (5-15)$	$12 (10-15)$	$12 (9-15)$	$10 (9-15)$	$0,255$
CO	$3,3 (2,5-8,1)$	$5,0 (2,2-8,5)$	$5,6 (3,1-8,5)$	$6,5 (2,2-8,5)$	$0,462$

Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortalama (min-max) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, dPAB: Diyastolik pulmoner arter basıncı, PVD: Pulmoner vasküler direnç, PAUB: Pulmoner arteriyel uç basıncı, CO: Kardiyak output

Kalp hızı toparlanma düzeyi ≤ 16 atım/dk ve KHT1 düzeyi 17-19 atım/dk olan hastalarda ortalama SDNN düzeyi benzer olup, diğer KHT1 kartillerine göre düşük saptandı. (KHT1 ≤ 16 : 24 ms karşı KHT1 17-19: $28,6$ ms karşı KHT1 20-28: $37,3$ ms karşı KHT1 ≥ 29 : $41,2$ ms; $p = 0,050$) (Tablo 4.12)

Kalp hızı toparlanması kartillerine göre ortalanca SDANN (KHT1 $\leq$ 16: 9,7 ms karşı KHT1 17-19: 15,1 ms karşı KHT1 20-28: 22,8 ms karşı KHT1 $\geq$ 29: 26,5 ms; $p = 0,319$) anlamlı farklılık göstermedi. Ortanca RMSSD (KHT1 $\leq$ 16: 15,6 ms karşı KHT1 17-19: 21,7 ms karşı KHT1 20-28: 21,5 ms karşı KHT1 $\geq$ 29: 31 ms; $p = 0,255$) ve ortalanca SD (KHT1 $\leq$ 16: 32,5 ms karşı KHT1 17-19: 41,8 ms karşı KHT1 20-28: 51,4 ms karşı KHT1 $\geq$ 29: 53,2 ms; $p = 0,074$) anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.12)

Kalp hızı toparlanması kartillerine göre frekans bağımlı KHD parametrelerinden ortalanca TP (KHT1 $\leq$ 16: 682 ms² karşı KHT1 17-19: 887 ms² karşı KHT1 20-28: 583 ms² karşı KHT1 $\geq$ 29: 773,5 ms²; $p = 0,702$), ortalanca VLF (KHT1 $\leq$ 16: 608 ms² karşı KHT1 17-19: 561,5 ms² karşı KHT1 20-28: 384 ms² karşı KHT1 $\geq$ 29: 488,5 ms²; $p = 0,334$), ortalanca LF (KHT1 $\leq$ 16: 94 ms² karşı KHT1 17-19: 118 ms² karşı KHT1 20-28: 110 ms² karşı KHT1 $\geq$ 29: 131,4 ms²; $p = 0,050$), ortalanca HF (KHT1 $\leq$ 16: 42 ms² karşı KHT1 17-19: 80,9 ms² karşı KHT1 20-28: 30,3 ms² karşı KHT1 $\geq$ 29: 48,2 ms²; $p = 0,475$) ve ortalanca LF/HF oranı (KHT1 $\leq$ 16: 2,6 karşı KHT1 17-19: 2,3 karşı KHT1 20-28: 3,1 karşı KHT1 $\geq$ 29: 2,1; $p = 0,666$) anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.12).

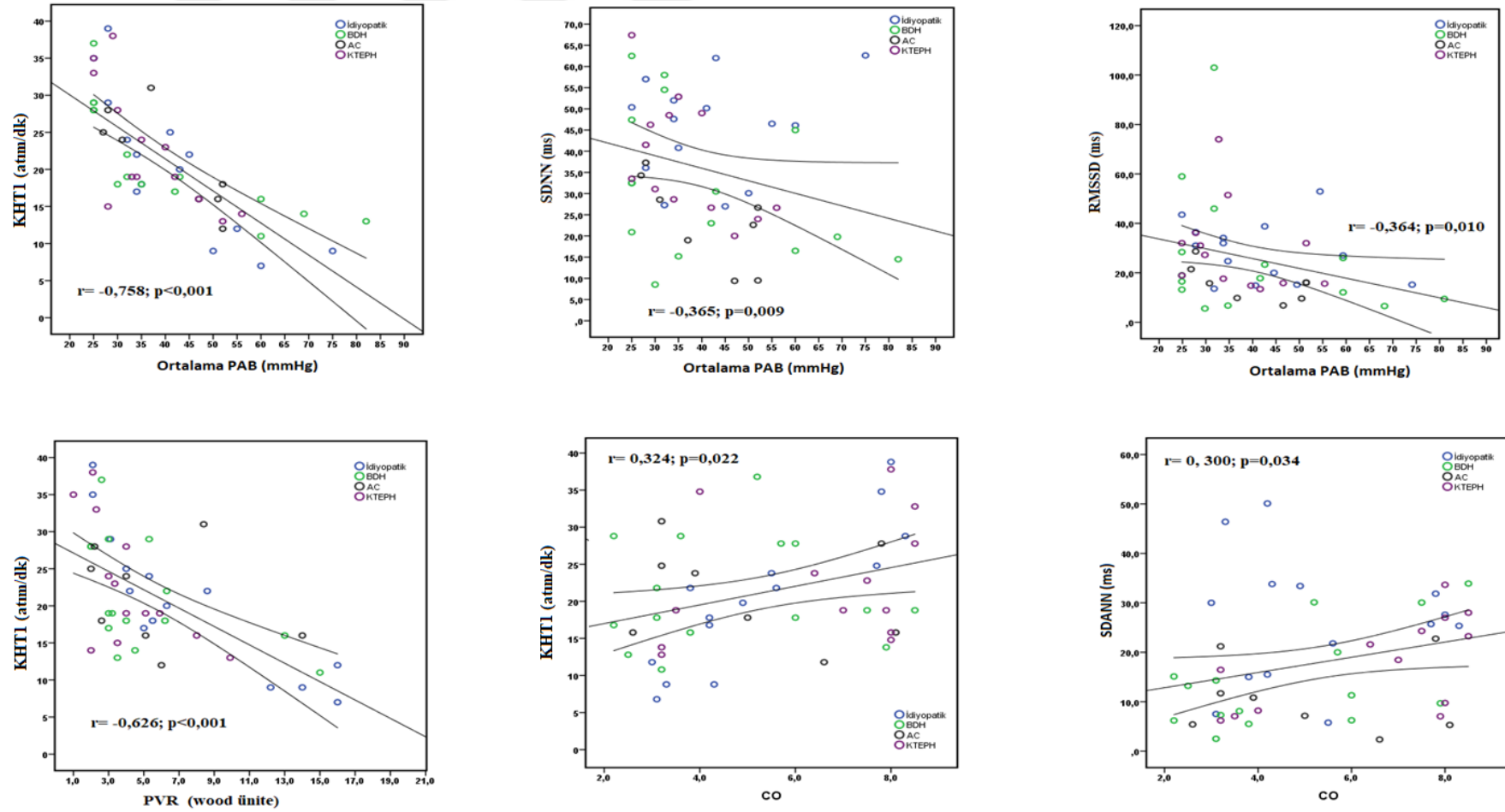
Hemodinamik bulgular ile otonom sinir sistemi göstergeleri arasındaki ilişki Tablo 4.13'de gösterildi. Buna göre; oPAB düzeyleri ile KHT1 düzeyleri ($r = -0,758$; $p < 0,001$), SDNN düzeyleri ($r = -0,365$; $p = 0,009$), RMSSD düzeyleri ($r = -0,364$; $p = 0,010$) ve SD düzeyleri ($r = -0,350$; $p = 0,013$) arasında negatif korelasyon saptandı. PVD düzeyleri ile KHT1 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($r = -0,626$; $p < 0,001$). CO düzeyleri ile KHT1 düzeyleri ($r = 0,324$; $p = 0,022$) ve SDANN düzeyleri ($r = 0,300$; $p = 0,034$) arasında pozitif korelasyon saptandı (Şekil 4.3).

Tablo 4.12. KHT1 kartillerine göre KHD dağılımları

Kalp hızı değişkenliği	KHT1 (atım/dk)				p
	≤16 n=15	17-19 n=14	20-28 n=11	≥29 n=10	
oKH, bpm	83,1 ± 16,7	73,7 ± 13,5	74,0 ± 10,4	79,5 ± 7,0	0,187
Zaman bağımlı					
SDNN, ms	24 (9,4-62,6)	28,6 (8,5-58,0)	37,3 (27,3-67,4)	41,2 (19-62,5)	0,050
SDANN, ms	9,7 (2,4-46,4)	15,1 (2,5-50,1)	22,8 (5,8-33,4)	26,5 (6,2-33,7)	0,319
RMSSD, ms	15,6 (6,5-52,9)	21,7 (5,6-103,0)	21,5 (13,6-51,5)	31,0 (9,8-59)	0,255
SD, ms	32,5 (9,7-71,3)	41,8 (8,8-120,0)	51,4 (34-121,8)	53,2 (22-70,6)	0,074
Frekans bağımlı					
TP, ms ²	682 (544-3400)	887 (363-21517)	583 (474-10703)	773,5 (579-2147)	0,702
VLF, ms ²	608 (372-2584)	561,5 (250-18981)	384 (259-8167)	488,5 (373-1244)	0,334
LF, ms ²	94 (4-676)	118 (11-914)	110 (74-377)	131,4 (24-355)	0,726
HF, ms ²	42 (2-295)	80,9 (9-341)	30,3 (17,6-146)	48,2 (9-387)	0,475
LF/HF oranı	2,6 (0,4-45,1)	2,3 (0,3-9,3)	3,1 (1,1-7,5)	2,1 (0,7-10,9)	0,666

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: oKH: Ortalama kalp hızı, KHT: 1. dk kalp hızı toparlanması, KHD: Kalp hızı değişkenliği, HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF: Ultra düşük frekans TP: Toplam güç



Şekil 4.3. Hemodinamik ve otonom sinir sistemi göstergeleri arasındaki ilişkilerin saçılım grafiği ile değerlendirilmesi

Tablo 4.13. Hemodinamik ve otonom sinir sistemi göstergeleri arasındaki ilişki

	oPAB		sPAB		dPAB		PVD		PAUB		CO	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
oKH	0,073	0,614	0,219	0,074	0,093	0,520	0,205	0,154	0,024	0,867	0,259	0,105
KHT1	-0,758	<0,001	-0,535	<0,001	-0,578	<0,001	-0,626	<0,001	-0,205	0,154	0,324	0,022
Zaman bağımlı												
SDNN	-0,365	0,009	-0,053	0,713	-0,160	0,266	-0,263	0,065	0,064	0,657	0,234	0,101
SDANN	-0,198	0,168	0,101	0,484	-0,037	0,797	-0,272	0,056	0,043	0,765	0,300	0,034
RMSSD	-0,364	0,010	-0,030	0,836	-0,080	0,583	-0,214	0,135	0,040	0,780	0,144	0,318
SD	-0,350	0,013	-0,088	0,543	-0,237	0,097	-0,257	0,072	0,131	0,364	0,253	0,077
Frekans bağımlı												
TP	0,083	0,566	0,126	0,385	0,252	0,078	0,231	0,107	0,011	0,938	-0,265	0,063
VLF	0,150	0,297	0,140	0,332	0,245	0,065	0,259	0,069	0,075	0,602	-0,139	0,139
LF	-0,216	0,132	-0,185	0,197	-0,097	0,501	-0,120	0,406	-0,002	0,987	-0,063	0,664
HF	-0,238	0,095	-0,129	0,373	0,031	0,831	-0,166	0,248	0,002	0,990	-0,038	0,792
LF/HF oranı	0,026	0,859	-0,141	0,328	-0,181	0,209	0,026	0,860	-0,085	0,557	-0,044	0,761

Kısaltmalar: oKH: Ortalama kalp hızı, KHT1: Kalp Hızı Toparlanma -1.dakika, KHD: Kalp hızı değişkenliği, HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF: Ultra düşük frekans TP: Toplam güç

Otonom sinir sistemi göstergeleri arasındaki ilişki Tablo 4.14’de gösterildi. Buna göre; KHT1 düzeyleri ile SDNN ($r = 0,353$; $p = 0,012$) ve SD ($r = 0,338$; $p = 0,017$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer otonom sinir sistemi parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 4.14. Otonom sinir sistemi göstergeleri arasındaki ilişki

KHD	KHT1	
	r	p
Zaman bağımlı		
SDNN	0,353	0,012
SDANN	0,236	0,099
RMSSD	0,276	0,063
SD	0,338	0,017
Frekans bağımlı		
TP	-0,212	0,140
VLF	-0,244	0,084
LF	0,100	0,489
HF	0,051	0,726
LF/HF oranı	0,084	0,564

Kısaltmalar. KHT1: 1.dk Kalp Hızı Toparlanması, KHD: Kalp hızı değişkenliği, HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF: Ultra düşük frekans TP: Toplam güç

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, sağ kalp kateterizasyonu sonucunda pulmoner hipertansiyon tanısı alan hastaların kalp hızı toparlanma zamanı ve kalp hızı değişkenliği sonuçlarının PH ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterildi. Çalışma sonuca göre oPAB düzeyleri ile kalp hızı toparlanma indeksi, SDNN, RMSSD ve SD zaman bağımlı KHD parametreleri arasında negatif korelasyon saptandı. Ayrıca PH ciddiyeti arttıkça kalp hızı toparlanma indeksi ve SDNN düzeylerinin azaldığı saptandı.

Baroreseptörler ve sempatik sinir lifleri, ana pulmoner arterin bifürkasyon bölgesinde veya yakınında bulunmaktadır. Sinüs düğümü; hem sempatik hem de parasempatik sinirlerden lifler alır. Bu nedenle kalp, hem parasempatik hem de sempatik lifler tarafından inerve edilmektedir. Zaman içerisindeki sinüs hızındaki değişiklikler olarak tanımlanan kalp hızı değişkenliği (KHD) sempatetik-parasempatetik denge hakkında bilgi verdiğinden kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuvar sistemin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda kardiyak atım hacmindeki azalmanın, artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu, azalmış kalp hızı değişkenliği ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu gibi nörohormonal sistemlerin upregülasyonu ile kompanse edildiği bildirilmektedir^{6, 105}. Artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu mortalite ve prognozu öngörmeye önemli bir göstergedir¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Bu nedenle nörohormonal aktivasyonun azaltılması PH için etkili bir tedavi stratejisi olabilir. Adrenerjik reseptörleri veya RAAS sinyal yollarını hedefleyen tedavilerin, kardiyak yeniden modellemeyi tersine çevirdiği ve deneysel PH modellerinde sonuçları iyileştirdiği gösterilse de¹⁰⁹⁻¹¹², bu tedavilerin klinik ortamlardaki etkinliği ve güvenliği belirsizdir. Son zamanlarda, servikal ganglion bloğu¹¹³, pulmoner arter denervasyonu (PADN)^{8, 114-116} ve renal denervasyon^{117, 118} gibi yeni yöntemler PAH'ta sempatik sinir sistemi aktivasyonunu azaltmak için kullanılmaya başlanmıştır.

Pulmoner hipertansiyonun patogenezinde sempatik hiperaktivitenin rolünün olduğunun gösterilmesinden sonra, yapılan deneysel çalışmalarda ana pulmoner arterin bifürkasyon bölgesindeki dairesel yerleşimli nöron fiberlerinin radyofrekans ablasyonla hasara uğratılmasıyla PAB, PVD ve SağV basıncında düşme gözlenmiş ve

bu konu klinisyenlerin ilgisini çekmiştir. Pulmoner arter denervasyonu ilk defa Chen ve ark.¹¹⁴ tarafından balon-oklüzyonla PH indüklenen köpeklerde test edilmiştir. Beş dakika oklüzyon sonrası, başlangıç değerlerine kıyasla ortalama mutlak hemodinamik değişikliklerden PAB’da 16,6 mmHg ve PVD’de 1,144 dynes/s/cm artış ile zirveye ulaşılmış ve PADN tedavisi ile hemodinamik değişikliklerde oluşan değişimler tamamen ortadan kaldırılmıştır¹¹⁴. Son zamanlarda, pulmoner arter çevresindeki sinir dağılımı, radyofrekans PADN'nin akut PH üzerindeki etkisini belirlemek için bir domuz modelinde araştırılmıştır¹¹⁵. Yapılan bu çalışmada, tromboksan A2 agonisti enjeksiyonundan sonra PADN ile tedavi edilen domuzlarda, sham grubuna kıyasla oPAB’ın anlamlı olarak azaldığı saptanmış ve bu değişikliğin pulmoner arterlerdeki histolojik denervasyon lezyonlarının sayısı ile korele olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yazarlar, radyofrekans enerji iletimi ile indüklenen histolojik değişikliklere ait derinliğin anatomik konum ve duvar kalınlığı ile değiştiğini göstermişler ve bu durumun başarılı PADN için kritik olduğunu belirtmişlerdir¹¹⁵. Chen ve ark.⁸ PAH hastalarında PADN uygulamasının güvenliğini ve etkinliğini ilk kez test etmiş ve 3 aylık takipte PADN uygulanan hastalarda kontrol grubuna kıyasla ortalama PAB ve PVD’de anlamlı azalma, 6DYM, DSÖ-FS ve NT-proBNP seviyelerinde anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir. Birkaç yıl sonra, bu çalışmanın faz II’sinde farklı etiyojisi olan PH’lı 66 hastanın bazal değerlerine kıyasla 12 aylık takipte benzer sonuçlara ulaşılmıştır¹¹⁶.

Sol kalp hastalığına bağlı PH’de PADN uygulamasının güvenliği ve etkinliği prospektif randomize kontrollü çalışma olan PADN-5’te değerlendirilmiştir¹¹⁹. PADN-5 çalışması 4 merkezde yapılmış ve çalışmaya kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye başvurup stabilize edilen 98 hasta alınmıştır. Tüm hastaların ortalama pulmoner arter basıncı en az 25 mmHg, pulmoner arter uç basınçları 15 mmHg’den fazla ve pulmoner vasküler dirençleri 3 WU’dan fazladır. Kontrol grubundaki hastalara plasebo denervasyon prosedürü uygulanmış ve 1 hafta boyunca günde 3 kez 20 mg, takiben de 6 ay boyunca günde 3 kez 40 mg sildenafil verilmiştir. Her iki gruptaki hastalar kalp yetmezliği için standart medikal tedavi almışlardır. Hastaların % 39’unda ejeksiyon fraksiyonu korunmuştur. Altı aylık takip sonucunda denervasyon kolunda sağ atrium basıncı dışında tüm ekokardiyografik ve hemodinamik parametrelerde iyileşme görülmüştür. Sekonder son nokta olan pulmoner vasküler

direnç denervasyon kolunda 6 ay sonunda daha düşük saptanmıştır. Primer son nokta olan 6DYM denervasyon kolunda ortalama 83 metre artarken kontrol kolunda 15 metre artmıştır. Yürüme mesafesinde azalma klinik kötüleşme ile ilişkili bulunmuş ve yürüme mesafesinde azalma olan hasta oranı kontrol grubunda daha yüksek çıkmıştır. Çalışmanın kısıtlılıkları konusunda eleştirilen temel nokta plasebo prosedür uygulanan hasta kolunda sildenafil tedavisinin açık etiketli olması ve hastalara verilen tedavinin kör olmamasıdır. Ek olarak sildenafil tedavisinin klinik son noktalara etki edebileceği ve denervasyonun yararı konusunda belirsizlik yaratabileceğine dikkat çekilmiştir. Sonuç olarak PADN-5 çalışmasında sol kalp yetmezliğine bağlı pre ve post kapiller pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda yapılan pulmoner arter denervasyonunun klinik iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir¹¹⁹. Pulmoner arter denervasyonu ile ilgili yapılan bu çalışmalar, PH tedavisinde umut verici yeni bir stratejinin gösterilmesi açısından önemlidir.

1996 yılında KHD kılavuzunda kısa süreli (5 dk) kayıtlara göre LF/HF oranının normal aralığı 1,5-2,0 olarak belirtilmiştir⁹¹. Araştırmamızda frekans bağımlı KHD parametreleri ile PH ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamasına karşın, ortanca LF/HF oranı KHD klavuzuna kıyasla yüksek gözlenmiştir. LF/HF'nin yüksek değerleri sempatik sinir aktivitesinin dominant olduğunu gösterir^{85,91}. Araştırmamızda PH olgularında artan sempatik aktivitenin varlığını destekleyen diğer bir gösterge ise zaman bağımlı KHD parametrelerinden SDNN düzeyidir ve orta/ciddi PH hastalarında hafif PH'lılara kıyasla düşük saptanmıştır. SDNN düzeyinin azalması kalpte sempatik sistemin hakim olduğunu göstermektedir¹²⁰. Pulmoner hipertansiyonda artan sempatik sinir sistemi aktivitesine neden olan olası mekanizmalar; kalp hızını düzenleyen efferent sinir osilasyonlarının azalması, nörotransmitterlere sinoatriyal yanıtın azalması ve artan sağ atriyal gerilme olarak gösterilmiştir¹²¹. Otonom sinir iletilerinde oluşan farklılaşma kalp pili hücrelerine etki ederek sinoatriyal disfonksiyona neden olabilir ve bu durum KHD ile tespit edilebilir¹²². Sinoatriyal düğümün mekanik gerilmesinin, azalmış KHD ile ilişkili olduğu gösterilen bir çalışmada¹²³; atriyal sistol sırasında sinoatriyal gerilmenin bir göstergesi olan A dalga basıncı ile TP, LF ve HF arasında ters korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte artmış sinoatriyal gerilmeye ek olarak solunum paternlerindeki ve / veya kemorefleks katkılarındaki değişikliklerden dolayı da KHD'de azalma gözlenmiş olabilir¹²¹. Özellikle zaman bağımlı KHD

parametrelerinin sinoatriyal noddan çıkan, birbirini takip eden iki normal atış arasındaki intervaller değerlendirilerek hesaplanması⁹¹, artan sempatik sinir aktivitesinin sinoatriyal düğüm ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu hipotezler PH hastalarında azalan KHD değerlerine karşılık artan sempatik sinir aktivitesinin¹²⁴ nedenini açıklayabilir.

Pulmoner hipertansiyon hastalık ciddiyetine bağlı olarak da sempatik sinir aktivitesi artabilir. Literatürde zaman bağımlı KHD parametrelerinin oPAB, PAUB ve PVD düzeyleri ile negatif korelasyon göstermesi^{9, 11}, 6DYM'deki azalma ile doğrusal ilişkili olması¹⁰¹ ve kötü prognozlu PH hastalarında düşük saptanması⁹, sempatik sinir sistemi aktivitesinin hastalık ciddiyetiyle birlikte artış gösterebileceğini desteklemektedir. Araştırmamızda zaman bağımlı KHD parametrelerinden SDNN, RMSSD ve SD düzeyleri ile oPAB düzeyleri arasında negatif korelasyon ve SDANN düzeyleri ile CO düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Pulmoner hipertansiyonda artan oPAB ve azalan CO kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirildiğinde, zaman bağımlı KHD parametrelerinin kötü prognozun bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir^{9, 101}. Pulmoner arteriyel hipertansiyon indüklenmiş fareler üzerinde yapılan bir çalışmada sempatik aktivitedeki artışı gösteren LF gücünde azalma olduğu gösterilmiştir¹²⁴. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında sempatik sinir aktivitesi artmış, total güç ve LF'de azalma saptanmış ve azalan LF ile artan kas sempatik aktivite hızı ve artan sağ atriyum basıncı arasında ters bir korelasyon olduğu gösterilmiştir¹¹⁹. Bu bulgular ışığında sempatik aktivitenin ve sağ atriyum gerilmesinin KHD'yi birlikte etkilediği yönünde hipotez ileri sürülmüştür¹¹⁹. Bununla birlikte PH grubunda KHD azalmasına ve sempatik aktivitenin artışına neden olan etkenlerin değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlıdır. Pulmoner hipertansiyon hastalarında sempatik sinir aktivitesi ile kalp hızı, perikardiyal efüzyon varlığı ve fonksiyonel sınıf arasında doğrusal ilişki gözlenirken, oksijen saturasyonu ile ters ilişki gözlenmiştir¹⁰⁶. Frekans bağımlı KHD parametrelerinden LF ve HF gücündeki azalma egzersiz kapasitesinin göstergesi olan pik O₂ tüketimindeki progresif azalma ile ilişkilidir¹²⁵. Bu durum hiperoksik durumda azalan sempatik sinir aktivitesinin kemorefleks mekanizma ile bağlantılı olabileceği yönünde veriler sunmaktadır¹⁰⁶. Araştırma sonuçlarımızla birlikte literatür bulguları incelendiğinde PH hastalarında KHD'yi etkileyen esas mekanizmanın, hipoksi ve kemorefleks

mekanizmasından ziyade basınç ve gerilim sonucu oluşan mekanoelektrik geri dönüşüm ve sinoatrial disfonksiyon olabileceğini düşünmekteyiz. Mevcut tedavi yöntemlerinin kısa dönem kullanımında KHD parametrelerinde düzelme sağlamadığı gösterilmekle birlikte, yapılan son çalışmalarda hastalık hedefli tedavilerin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir¹²⁶. Bu nedenle bu tedavilerin otonomik disfonksiyonu da düzeltebileceği ve bu sayede mortaliteyi azaltabileceği öne sürülebilir.

Literatürde incelediğimiz kadarıyla PH etiyolojisine göre otonom sinir sisteminin değerlendirildiği kısıtlı çalışma bulunmaktadır. Bienias ve ark.¹²⁷ hemodinamik bulgular açısından farklılık göstermeyen PAH ve KTEPH hastalarında, SDNN düzeylerinin KTEPH grubunda daha düşük olduğunu göstermişler ve SDNN düzeyinin kötü prognoz açısından bir gösterge olabileceğini belirtilmişlerdir. Diğer bir yandan otonom sinir sisteminin değerlendirildiği çalışmaların çoğunluğu kontrol grubuna kıyasla incelenmiştir. Kontrol grubuna kıyasla İPAH'lı hastalarda zaman ve frekans bağımlı (LF / HF hariç) KHD parametrelerinin düşük olduğu¹¹, PAH'lı hastalarda SDNN, SDANN, VLF, LF / HF oranı ve total güç düzeylerinin düşük saptandığı¹²⁸, KTEPH'li hastalarda ise kontrol grubuna kıyasla fark olmadığı¹²⁸ gösterilmiştir. Araştırmamızda PH etiyolojisine göre KHD parametreleri değerlendirilmiş olup, BDH-PAH ve Grup 3 hastalarında zamana bağımlı KHD parametrelerinden SDNN, SDANN ve SD düzeyleri İPAH ve KTEPH gruplarına kıyasla daha düşük bulunmuş, frekans bağımlı KHD parametreleri farklılık göstermemiştir. Bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH ve Grup 3 PH hastalarının daha kötü prognoza sahip olduğu göz önüne alındığında araştırmamızda özellikle bu gruplarda otonom sinir sistemi dengesinin bozulduğu gösterilmiştir.

Otonom sinir sisteminin fonksiyonunun önemli bir diğer parametresi kalp hızı toparlanma zamanıdır; otonomik aktiviteyi değerlendiren basit bir yöntem olmanın yanı sıra prognostik öngörüye sahip olması nedeniyle önemli bir parametredir¹²⁹⁻¹³¹. Kalp hızı toparlanmasının hızlı fazı için en çok kullanılan göstergeler; egzersiz sonrası 30.saniye veya 1.dakikadır ve hızlı fazın belirleyicisi temel olarak parasempatik reaktivasyondur. Pulmoner hipertansiyon hastalarında kontrol grubuna kıyasla KHT1 daha düşük bulunmuştur¹⁰. Bununla birlikte KHT1'nin sağkalım için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir¹³². Kalp hızı toparlanma indeksine ait literatürde farklı

kestirim noktaları olmakla birlikte bazı çalışmalarda KHT1'in 18 ve altında olması kötü prognozla ilişkili iken¹³², bazı çalışmalarda KHT1'in 16'nın altında olması kötü prognozla ilişkili gösterilmiştir¹³³. Araştırmamızda PH ciddiyeti arttıkça KHT1'in düştüğü ve ciddi PH olgularının tamamının KHT1 $\leq$ 16 olan grupta olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte KHT1 ile oPAB ve PVD arasında negatif bir ilişki olduğu, CO ile pozitif ilişki olduğu gösterildi. Bu durum 1.dakikadaki azalmış KHT'nin, parasempatik reaktivasyonda bir bozulmanın yani vagus disfonksiyonunun bir göstergesi olabilir. Ayrıca düşük KHT düzeyi, 6 dk yürüme testi sonunda parasempatik reaktivasyon eksikliğine bağlı olarak sempatik aktivasyonun devam etmesinden kaynaklanabilir. Çalışmamızda otonomik disfonksiyonun bir göstergesi olan KHT1 düzeyinin PH ciddiyeti arttıkça azaldığı saptandı. Ayrıca otonom sinir sisteminin göstergesi olan KHD parametreleri ile KHT düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonun gösterilmesi de PH'da otonomik disfonksiyon mevcudiyetini gösteren önemli bir sonuçtur.

Sonuç olarak, PH hastalarında KHT ve KHD parametrelerinde bozulma saptanmıştır. Bu durum hastalığın ciddiyetinin bir göstergesi olabilir. Bu hastalarda EKO ile noninvasif değerlendirmede hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi sahibi olabiliriz. Otonom sinir sistemi göstergeleri, Holter EKG ve 6 dk yürüme testi sonrasında pulse oksimetre kayıtları alınarak kolay, tekrarlanabilir ve ucuz bir tetkik olarak elde edilebilir. Bu bulgular, PAH hastalarında otonom sinir sistemi aktivasyonunu hafifletmek için denenen yeni yöntemler olan “servikal ganglion bloğu, pulmoner arter denervasyonu (PADN) ve renal denervasyon” için yol gösterici olabilir. Henüz standardize edilmiş, kılavuzlarda bulunan, tedavi hedefi olarak sunulabilecek eşik değerler olmamakla birlikte, daha fazla klinik ve prospektif çalışmalar ile desteklenip rutin klinik uygulamaya geçmesi düşünülebilir.

6. KISITLILIKLAR

1. Çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır.
2. Çalışmamızda hastalar uzun dönem takip edilmemiştir.



7. SONUÇ

1. Araştırma popülasyonu İPAH olan 14 hasta, BDH-PH olan 15 hasta, Akciğer hastalıklarına bağlı (Grup III) PH olan 8 hasta ve KTEPH olan 13 hasta olmak üzere 50 PH hastadan oluşmuştur.
2. Pulmoner hipertansiyon ciddiyeti hafif olan 30 hasta (% 60), orta olan 12 hasta (% 24) ve ciddi olan 8 hasta (% 16) saptandı.
3. BDH-PAH ve Grup III'de ortalanca SDNN düzeyi farklılık göstermemekle birlikte İPAH ve Grup IV'e kıyasla daha düşük saptandı, İPAH ve Grup IV'te ise ortalanca SDNN düzeyi anlamlı farklılık göstermedi. (İPAH: 47,1 ms karşı BDH-PAH: 28,5 ms karşı Grup III: 24,7 ms karşı Grup IV: 36,5 ms; $p = 0,015$)
4. BDH-PAH ve Grup III'te ortalanca SDANN düzeyi farklılık göstermemekle birlikte, İPAH ve Grup IV'e kıyasla daha düşük saptandı. İPAH ve Grup IV'te ise ortalanca SDANN düzeyi anlamlı farklılık göstermedi. (İPAH: 26,7 ms karşı BDH-PAH: 11,3 ms karşı Grup III: 9,0 ms karşı Grup IV: 18,5 ms; $p = 0,015$)
5. BDH-PAH ve Grup III'te ortalanca SD düzeyi farklılık göstermemekle birlikte İPAH ve Grup IV'e kıyasla daha düşük saptandı. İPAH ve Grup IV'de ise ortalanca SDNN düzeyi anlamlı farklılık göstermedi. (İPAH: 58,2 ms karşı BDH-PAH: 32,5 ms karşı Grup III: 35,3 ms karşı Grup IV: 50,4 ms; $p = 0,005$)
6. Pulmoner hipertansiyon ciddiyeti artıkça ortalama KHT1 düzeylerinde azalma saptandı (Hafif derece PH: $25,7 \pm 6,9$ atım/dk karşı Orta derece PH: $17,0 \pm 4,4$ atım/ dk karşı Ciddi derece PH: $12,0 \pm 2,9$ atım/dk; $p < 0,001$)
7. Ciddi derece PH grubundaki hastaların tamamında KHT1 düzeyi ≤ 16 atım/dk idi. Pulmoner hipertansiyon ciddiyeti orta derece olan hastaların ise yarısında (% 50) KHT1 düzeyi ≤ 16 atım/dk idi, düşük derece PH ciddiyeti olan hastaların ise % 3,3'ünde KHT1 düzeyi ≤ 16 atım/dk idi ($p < 0,001$).
8. Orta ve ciddi derece PH gruplarında ortalanca SDNN düzeyi anlamlı farklılık göstermemekle birlikte hafif derece PH grubuna kıyasla düşük saptandı

(Hafif derece PH: 39 ms karşı Orta derece PH: 25,3 ms karşı Ciddi derece PH: 28,8 ms; $p = 0,049$)

9. KHT1 düzeyi ≤ 16 atım/dk olan hastalarda oPAB düzeyi diğer KHT1 kartillerine göre daha yüksek saptandı. KHT1 düzeyi 17-19 atım/dk olan hastalar ile 20-28 atım/dk olan hastalarda oPAB düzeyi benzer olup, ≥ 29 atım/dk olan hastalara kıyasla yüksek saptandı. (KHT1 ≤ 16 : $56,3 \pm 12,8$ mmHg karşı KHT1 17-19: $37,4 \pm 6,3$ mmHg karşı KHT1 20-28: $32,5 \pm 6,5$ mmHg karşı KHT1 ≥ 29 : $27,2 \pm 3,8$ mmHg; $p < 0,001$)
10. Kalp hızı toparlanması ≤ 16 atım/dk olan hastalarda ortanca PVD düzeyi diğer KHT1 kartillerine göre daha yüksek saptandı. KHT1 düzeyi 17-19 atım/dk olan hastalar ile KHT1 düzeyi 20-28 atım/dk olan hastalarda ortanca PVD düzeyi benzer olup, KHT1 ≥ 29 atım/dk olan hastalara kıyasla yüksek saptandı. (KHT1 ≤ 16 : 9,9 WU karşı KHT1 17-19: 4,0 WU karşı KHT1 20-28: 4,0 WU karşı KHT1: 2,5 WU; $p = 0,001$)
11. Kalp hızı toparlanma düzeyi ≤ 16 atım/dk ve KHT1 düzeyi 17-19 atım/dk olan hastalarda ortanca SDNN düzeyi benzer olup, diğer KHT1 kartillerine göre düşük saptandı. (KHT1 ≤ 16 : 24 ms karşı KHT1 17-19: 28,6 ms karşı KHT1 20-28: 37,3 ms karşı KHT1 ≥ 29 : 41,2 ms; $p = 0,050$)
12. oPAB düzeyleri ile KHT1 düzeyleri ($r = -0,758$; $p < 0,001$), SDNN düzeyleri ($r = -0,365$; $p = 0,009$), RMSSD düzeyleri ($r = -0,364$; $p = 0,010$) ve SD düzeyleri ($r = -0,350$; $p = 0,013$) arasında negatif korelasyon saptandı. PVD düzeyleri ile KHT1 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($r = -0,626$; $p < 0,001$). CO düzeyleri ile KHT1 düzeyleri ($r = 0,324$; $p = 0,022$) ve SDANN düzeyleri ($r = 0,300$; $p = 0,034$) arasında pozitif korelasyon saptandı.
13. KHT1 düzeyleri ile SDNN ($r = 0,353$; $p = 0,012$) ve SD ($r = 0,338$; $p = 0,017$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

KAYNAKLAR

1. Goldberg AB, Mazur W and Kalra DK. Pulmonary hypertension: diagnosis, imaging techniques, and novel therapies. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7:405-417.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2018.
3. Prins KW and Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiol Clin.* 2016;34:363-74.
4. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69:177.
5. da Silva Goncalves Bos D, Van Der Bruggen CEE, Kurakula K, et al. Contribution of Impaired Parasympathetic Activity to Right Ventricular Dysfunction and Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2018;137:910-924.
6. Vaillancourt M, Chia P, Sarji S, et al. Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2017;18:201.
7. Hemnes AR and Brittain EL. Autonomic Nervous System in Pulmonary Arterial Hypertension: Time to Rest and Digest. *Circulation.* 2018;137:925-927.
8. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1092-1100.

9. Latus H, Bandorski D, Rink F, et al. Heart Rate Variability is Related to Disease Severity in Children and Young Adults with Pulmonary Hypertension. *Front Pediatr.* 2015;3:63.
10. Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Katsaros F, et al. Impairment of autonomic nervous system activity in patients with pulmonary arterial hypertension: a case control study. *J Card Fail.* 2009;15:882-9.
11. Yi HT, Hsieh YC, Wu TJ, et al. Heart rate variability parameters and ventricular arrhythmia correlate with pulmonary arterial pressure in adult patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung.* 2014;43:534-40.
12. Barst RJ. Pulmonary hypertension: past, present and future. *Ann Thorac Med.* 2008;3:1-4.
13. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, 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;37:67-119.
14. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:5S-12S.
15. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S43-54.
16. Galia N, Hoeper M, Humbert M, et al. Pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu (editör: Türk Kardiyoloji Derneği). *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009(8);1-46.

17. International PPHC, Lane KB, Machado RD, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet.* 2000;26:81-4.
18. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S32-42.
19. Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5:336-43.
20. Montani D, Seferian A, Savale L, et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *Eur Respir Rev.* 2013;22:244-50.
21. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
22. Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart.* 2007;93:682-7.
23. Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs.* 2008;68:1049-66.
24. Puthiyachirakkal M and Mhanna MJ. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Front Pediatr.* 2013;1:23.
25. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30:2493-537.

26. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993;328:1732-9.
27. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, et al. Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation*. 1991;84:2280-5.
28. Moraes DL, Colucci WS and Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation*. 2000;102:1718-23.
29. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127:1531-6.
30. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:325-31.
31. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1457-62; discussion 1462-4.
32. Orem C. Epidemiology of pulmonary hypertension in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14:11-16.
33. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:790-6.
34. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40:596-603.

35. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119:2250-94.
36. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J*. 2012;39:945-55.
37. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1519-31.
38. Vachieri JL, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D100-8.
39. Adusumalli S and Mazurek JA. Pulmonary Hypertension Due to Left Ventricular Cardiomyopathy: Is it the Result or Cause of Disease Progression? *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14:507-513.
40. Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, et al. Admission for COPD Exacerbation Is Associated with the Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population. *COPD*. 2017;14:484-489.
41. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010;35:105-11.
42. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1122-7.

43. Delcroix M, Kerr K and Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. Ann Am Thorac Soc. 2016;13 Suppl 3:S201-6.
44. Fernandes T, Auger W and Fedullo P. Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thromb Res. 2018;164:145-149.
45. Yandrapalli S, Tariq S, Kumar J, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Cardiol Rev. 2018;26:62-72.
46. Guerin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2014;112:598-605.
47. Kaymaz C, Kucukoglu S, Sagin SG, et al. The Clinical and Hemodynamic Characteristics of Transition to Eisenmenger Syndrome in Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease: A National Multicenter Study. Circulation. 2012;126
48. SIMURG. <http://www.tkd.org.tr/duyurular/simurg-kayit-calismasi-oncesi-20-kardiyoloji>. Erişim tarihi: 5.10.2018.
49. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2018.
50. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. Am Heart J. 2007;153:127-32.
51. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med. 1987;107:216-23.
52. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic

pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2007;48:680-4.

53. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J.* 2007;28:1187-9.
54. Schmidt HC, Kauczor HU, Schild HH, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic pulmonary thromboembolism: chest radiograph and CT evaluation before and after surgery. *Eur Radiol.* 1996;6:817-25.
55. Corciova FC and Arsenescu-Georgescu C. Prognostic factors in pulmonary hypertension. *Maedica (Buchar).* 2012;7:30-7.
56. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, 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;122:164-72.
57. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest.* 2010;137:376-87.
58. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018.
59. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2006;97:123-6.
60. American Thoracic S and American College of Chest P. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:211-77.
61. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2005;26:1895-902.

62. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;114:1482-9.
63. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:487-92.
64. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, et al. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J*. 2004;23:747-51.
65. Provencher S, Chemla D, Herve P, et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;27:114-20.
66. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:780-8.
67. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334:296-301.
68. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, et al. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:982-9.
69. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*. 2013;144:160-168.
70. Shafazand S, Goldstein MK, Doyle RL, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2004;126:1452-9.

71. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, et al. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPBOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res.* 2006;15:103-15.
72. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, et al. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1999;282:771-8.
73. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1214-9.
74. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S97-107.
75. Kanemoto N. Natural history of pulmonary hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 1987;114:407-13.
76. Kawut SM and Palevsky HI. Surrogate end points for pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J.* 2004;148:559-65.
77. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41:293-9.
78. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, et al. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest.* 2000;117:19-24.
79. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:202-8.

80. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2006;27:1485-94.
81. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2003;108:844-8.
82. Guyton AC, Hall JE. Otonom sinir sistemi: böbreküstü bezi medullası. *Textbook of Medical Physiology.* 9. baskı, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Sti, İstanbul, 1996: s: 769- 778,.
83. Snell R. The Autonomic nervous system. *Clinical neuroanatomy.* 4thed. USA: Lippincott Publishers; 1997. p. 459-88.
84. Litvack DA, Oberlander TF, Carney LH, et al. Time and frequency domain methods for heart rate variability analysis: a methodological comparison. *Psychophysiology.* 1995;32:492-504.
85. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, et al. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J.* 1994;127:1376-81.
86. Esler M. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias. *Clin Auton Res.* 1992;2:133-5.
87. Shen MJ and Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res.* 2014;114:1004-21.
88. Fujiwara K, Miyajima M, Yamakawa T, et al. Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2016;63:1321-32.
89. Pieper SJ and Hammill SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:955-64.

90. Hasan A and Paul V. Telemonitoring in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2011;32:1457-64.
91. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
92. Stein PK. Assessing heart rate variability from real-world Holter reports. *Card Electrophysiol Rev*. 2002;6:239-44.
93. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24:205-17.
94. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, et al. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48:342-62.
95. Morise AP. Heart rate recovery: predictor of risk today and target of therapy tomorrow? *Circulation*. 2004;110:2778-80.
96. Sears CE, Choate JK and Paterson DJ. Inhibition of nitric oxide synthase slows heart rate recovery from cholinergic activation. *J Appl Physiol* (1985). 1998;84:1596-603.
97. Pavia L, Myers J and Cesare R. Recovery kinetics of oxygen uptake and heart rate in patients with coronary artery disease and heart failure. *Chest*. 1999;116:808-13.
98. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1529-35.
99. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341:1351-7.

100. Vardas PE, Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, et al. Effects of long-term digoxin therapy on heart rate variability, baroreceptor sensitivity, and exercise capacity in patients with heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998;12:47-55.
101. Lammers AE, Munnery E, Hislop AA, et al. Heart rate variability predicts outcome in children with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2010;142:159-65.
102. Andersen CU, Mellekjaer S, Hilberg O, et al. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: prevalence, prognosis and 6 min walk test. *Respir Med.* 2012;106:875-82.
103. Skinner GJ. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension for Pediatricians and Neonatologists. *Front Pediatr.* 2017;5:168.
104. Afzal A, Bhatti MA and Manzoor S. Pulmonary Hypertension: An Emerging Problem in Patients Undergoing Regular Hemodialysis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28:594-596.
105. de Man FS, Tu L, Handoko ML, et al. Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:780-9.
106. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation.* 2004;110:1308-12.
107. Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, et al. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1269-75.
108. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, et al. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1581-5.

109. Ishikawa M, Sato N, Asai K, et al. Effects of a pure alpha/beta-adrenergic receptor blocker on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension with right ventricular hypertrophy in rats. *Circ J*. 2009;73:2337-41.
110. Bogaard HJ, Natarajan R, Mizuno S, et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:652-60.
111. Peacock A and Ross K. Pulmonary hypertension: a contraindication to the use of {beta}-adrenoceptor blocking agents. *Thorax*. 2010;65:454-5.
112. Maron BA and Leopold JA. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathobiology of pulmonary arterial hypertension (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*. 2014;4:200-10.
113. Na S, Kim OS, Ryoo S, et al. Cervical ganglion block attenuates the progression of pulmonary hypertension via nitric oxide and arginase pathways. *Hypertension*. 2014;63:309-15.
114. Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention*. 2013;9:269-76.
115. Rothman AM, Arnold ND, Chang W, et al. Pulmonary artery denervation reduces pulmonary artery pressure and induces histological changes in an acute porcine model of pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002569.
116. Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002837.
117. Qingyan Z, Xuejun J, Yanhong T, et al. Beneficial Effects of Renal Denervation on Pulmonary Vascular Remodeling in Experimental Pulmonary Artery Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:562-70.

118. Liu Q, Song J, Lu D, et al. Effects of renal denervation on monocrotaline induced pulmonary remodeling. *Oncotarget*. 2017;8:46846-46855.
119. Zhang H, Zhang J, Chen M, et al. Pulmonary Artery Denervation Significantly Increases 6-minute Walk Distance for Patients with Combined Pre- and Post-capillary Pulmonary Hypertension Associated with the Left Heart Failure: PADN-5 Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018:4059.
120. Reed MJ, Robertson CE and Addison PS. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. *QJM*. 2005;98:87-95.
121. McGowan CL, Swiston JS, Notarius CF, et al. Discordance between microneurographic and heart-rate spectral indices of sympathetic activity in pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2009;95:754-8.
122. Yaniv Y, Lyashkov AE and Lakatta EG. Impaired signaling intrinsic to sinoatrial node pacemaker cells affects heart rate variability during cardiac disease. *J Clin Trials*. 2014;4.
123. Horner SM, Murphy CF, Coen B, et al. Contribution to heart rate variability by mechanoelectric feedback. Stretch of the sinoatrial node reduces heart rate variability. *Circulation*. 1996;94:1762-7.
124. Fauchier L, Melin A, Eder V, et al. Heart rate variability in rats with chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2006;55:249-54.
125. Wensel R, Jilek C, Dorr M, et al. Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34:895-901.
126. Can MM, Kaymaz C, Pochi N, et al. Impact of pulmonary arterial hypertension and its therapy on indices of heart rate variability. *Med Glas (Zenica)*. 2013;10:249-53.
127. Bienias P, Ciurzynski M, Kostrubiec M, et al. Functional class and type of pulmonary hypertension determinate severity of cardiac autonomic

dysfunction assessed by heart rate variability and turbulence. *Acta Cardiol.* 2015;70:286-96.

128. Witte C, Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend JU, Andrie R, et al. Heart Rate Variability and Arrhythmic Burden in Pulmonary Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2016;934:9-22.
129. Ardic I, Kaya MG, Yarlioglues M, et al. Impaired heart rate recovery index in patients with sarcoidosis. *Chest.* 2011;139:60-8.
130. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, et al. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:831-8.
131. Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2009;136:841-848.
132. Ramos RP, Arakaki JS, Barbosa P, et al. Heart rate recovery in pulmonary arterial hypertension: relationship with exercise capacity and prognosis. *Am Heart J.* 2012;163:580-8.
133. Minai OA, Gudavalli R, Mummadi S, et al. Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:400-8.

EKLER

Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 **4363**

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 24 TEMMUZ 2018 SALI
Toplantı No : 2018/19
Proje No : GO 18/523 (Değerlendirme Tarihi: 05.06.2018)
Karar No : GO 18/523-30

Üniversitemiz Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ergün Barış KAYA'nın sorumlu araştırmacı olduğu ve Dr. Onur KARGACI'nın uzmanlık tezi olan GO 18/523 kayıt numaralı, "**Pulmoner Hipertansiyon Ciddiyetinin Değerlendirilmesi: Kardiyak Otonom Sinir Sisteminin ve Serum Ürik Asit Seviyesinin Rolü**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ağustos 2018 – 01 Şubat 2019 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | | |
|---|--------|---|
| 1. Prof. Dr. Nurtan AKARSU (Başkan) | İZİNLİ | 10 Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | İZİNLİ | 11 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAKA (Üye) | İZİNLİ | 12. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | İZİNLİ | 13. Doç. Dr. H. Hüseyin TURNAGÖL (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BAZOĞLU (Üye) | İZİNLİ | 14. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | İZİNLİ | 15. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | İZİNLİ | 16. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | İZİNLİ | 17. Av. Meltem ONURLU (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) | | |