

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**Pulmoner Hipertansiyon Olgularımızın Özellikleri, Sağkalım ve
Sağkalıma Etki Eden Faktörler**

Uzmanlık Tezi
Dr. Konul Mammadova

Danışman
Prof. Dr. Nigar Gülfer Okumuş

İSTANBUL, 2022

ÖNSÖZ

Öncelikle eğitim hayatım boyunca değerli desteğini esirgemeyen, her konuda, her zaman yardımcı olan, çok şey öğrendiğim ve bundan sonraki süreçte de öğrenmeye devam edeceğim, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım değerli hocam Prof. Dr. Gülfer Okumuş'a teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi ve deneyimlerini paylaştıkları için değerli hocalarım Prof. Dr. Orhan Arseven'e, Prof. Dr. Zeki Kılıçaslan'a, Prof. Dr. Feyza Erkan'a, Prof. Dr. Tülin Çağatay'a, Prof. Dr. Ziya Gülbaran'a, Prof. Dr. Turhan Ece'ye, Prof. Dr. Mustafa Erelel'e, Prof. Dr. Esen Kıyan'a, Prof. Dr. Züleyha Bingöl'e, Doç. Dr. Aylin Pıhtılı'ya, özellikle uzmanlık eğitimimin başlangıç dönemlerinde katkıları ve yardımları için Uzm. Dr. Gonca Öcal'a, her daim yardımları ve desteği için Uzm. Dr. Çelik Sümer'e, sadece tezimin istatistiği değil her aşamasındaki desteği için Uzm. Dr. Shirkhan Amikishiyev'e, sevgili asistan arkadaşlarıma, zor zamanlarımda desteğini esirgemeyen sevgili asistan arkadaşım Aygün Garayeva'ya, hemşire ekibine, tüm tıbbi sekreter ekibine, solunum laboratuvarı çalışanlarına, bronkoskopi ünitesi çalışanlarına, eğitim sürecimin unutulmaz günlerini paylaştığı için uyku teknikeri sevgili Algın Erarслан'a ve diğer tüm personele, bu süreçte maalesef aramıza mesafeler giren, yanımda olamayan, fakat en büyük destekçilerim olan, her zaman bana güvenen çok değerli annem ve babama, sevgili eşim Elvin'e, en büyük motivasyonum olan oğlum Yusuf'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ailesinin bir parçası olmak onurunu hayatımın geri kalan döneminde de kalbimde taşıyacağım.

Dr. Konul Mammadova

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	XI
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
A. Pulmoner Hipertansiyon Tanımı.....	2
B. Pulmoner Hipertansiyonun Epidemiyolojisi.....	2
C. Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Bulguları	2
D. Pulmoner Hipertansiyonun Hemodinamik Tanımlaması	3
E. Pulmoner Hipertansiyonun Fonksiyonel Sınıflaması.....	4
F. Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflaması	4
1. Grup 1 PH.....	6
2. Grup 2 PH.....	10
3. Grup 3 PH.....	10
4. Grup 4 PH.....	11
5. Grup 5 PH.....	13
G. Pulmoner Hipertansiyonun Tanı Yöntemleri.....	14
1. Solunum fonksiyon testleri.....	14
2. Kardiyopulmoner egzersiz testi ve 6 dakika yürüme testi	14
3. Biyokimyasal belirteçler	15
4. Radyolojik görüntüleme yöntemleri.....	15
5. Transtorasik ekokardiyografi	15
6. Sağ kalp kateterizasyonu	17
H. Pulmoner Hipertansiyonda Tedavi	18
1. Genel önlemler	19
2. Spesifik ilaç tedavileri	20

I. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Hastalarında Risk Değerlendirmesi	22
III. GEREÇ ve YÖNTEM	25
IV. BULGULAR.....	26
A. Çalışma Popülasyonu.....	26
B. Tanı Anındaki Bulgular	28
C. Tedavi Özellikleri	29
V. TARTIŞMA	35
VI. KAYNAKLAR	39
ÖZGEÇMİŞ.....	48

KISALTMALAR

6 DYM	: Altı Dakika Yürüme Mesafesi
6 DYT	: Altı Dakika Yürüme Testi
ALK	: Aktivin Like Kinase Tip1
ANA	: Anti Nükleer Antikor
BDH	: Bağ Doku Hastalığı
BMPR2	: Kemik Morfogenetik Protein Reseptörü 2
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
BPA	: Balonlu Pulmoner Anjiyoplasti
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
CGC	: Siklik Guanilat Siklaz
CGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
DLCO	: Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi
DM	: Diabetes Mellitus
DPHS	: Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu
DSA	: Dijital Substraction Anjiyografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin Ven Trombozu
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EIF2AK4	: Ökaryotik Translasyon Başlatma Faktörü 2 Alfa Kinaz 4
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ENG	: Endoglin
ERA	: Endotelin Reseptör Antagonisti
ERS	: European Respiratory Society
ESC	: European Society of Cardiology
FEV1	: Birinci saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim
FS	: Fonksiyonel Sınıf
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
HİV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
HT	: Hipertansiyon

İAH	: İnterstsiyel Akciğer Hastalığı
İPAH	: İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
İPF	: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
İVK	: İnferior Vena Cava
Kİ	: Kardiyak İndeks
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokeri
KKH	: Konjenital Kalp Hastalığı
KO	: Kardiyak Output
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KPET	: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
KTEH	: Kronik Tromboembolik Hastalık
KTEPH	: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
MDE	: Multidisipliner Ekip
MR	: Manyetik Rezonans
NIH	: National Institutes of Health
NO	: Nitrik Oksit
NT-pro-BNP	: N-Terminal Pro-Beyin Natriuretik Peptid
OHS	: Obezite Hipoventilasyon Sendromu
OPAB	: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
PA	: Pulmoner Arter
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PDE 5	: Fosfodiesteraz Tip-5
PE	: Pulmoner Emboli
PEA	: Pulmoner Endarterektomi
PH	: Pulmoner Hipertansiyon
PKH	: Pulmoner Kapiller Hemanjiomatozis
PKUB	: Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
PoPH	: Portopulmoner Hipertansiyon
PR	: Pulmoner Rehabilitasyon
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
PVOH	: Pulmoner Veno Oklüzif Hastalık
PVR	: Pulmoner Vasküler Rezistans
REVEAL	: Registry to Evaluate and Long-Term PAH Disease Management

RKÇ	: Rastgele Yöntemli Kontrollü Çalışma
SA	: Sol Atrium
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SğA	: Sağ Atrium
SğAB	: Sağ Atrium Basıncı
SğV	: Sağ Ventrikül
SKH	: Sol Kalp Hastalığı
SKK	: Sağ Kalp Kateterizasyonu
SPAB	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
SSk	: Sistemik Skleroz
SV	: Sol Ventrikül
SV-EI	: Sol Ventrikül Ekzantrik İndeksi
SVİ	: Stroke Volüme İndex
SVO2	: Mikst Venöz Oksijen Satürasyonu
TAPSE	: Triküspit Anüler Planının Sistolik Hareket Mesafesi
TGF	: Tumor Growth Factor
TRV	: Zirve Triküspit Yetersizlik Hızı
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
TYAH	: Triküspit Yetersizlik Akımı Hızı
UAS	: Uyku Apne Sendromu
WU	: Wood Ünite
YCBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. PH hemodinamik sınıflaması	3
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflama tablosu	4
Tablo 3. Pulmoner Hipertansiyonun klinik sınıflaması	5
Tablo 4. PAH'a neden olan ilaç ve toksinlerin sınıflaması	7
Tablo 5. Venöz ve kapiller (pulmoner venooklüzif hastalık/pulmoner kapiller hemanjiomatozis) tutulumu düşündürecek bulgular	9
Tablo 6. KTEPH için risk faktörleri	11
Tablo 7. Mekanizması net bilinmeyen ve /veya çok faktörün etkisi ile olan PH	13
Tablo 8. Ekokardiyografik PH olasılığı.....	16
Tablo 9. PH düşündüren ek ekokardiyografik bulgular	16
Tablo 10. SKK sırasında yapılması önerilen hemodinamik ölçümler ve hesaplamalar	17
Tablo 11. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda risk değerlendirme.....	23
Tablo 12. Takip için basitleştirilmiş dört katmanlı risk değerlendirme tablosu	23
Tablo 13. PH olgularının genel özellikleri.	26
Tablo 14. Pulmoner Hipertansiyon gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı	27
Tablo 15. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon alt gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı	27
Tablo 17. Olguların tedavi özellikleri.....	29
Tablo 18. İkili ve üçlü ilaç kombinasyonları	30
Tablo 19. PH olgularının genel sağkalım analizi	31
Tablo 20. DSÖ-FS'ye göre sağkalım	32
Tablo 21. PAH ve KTEPH hastalarının sağkalımı	32
Tablo 23. Tek açıklayıcı değişken olması durumunda Cox regresyon analizi	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. KTEPH tanı algoritması.....	12
Şekil 2. PH tanı algoritması	18
Şekil 3. PH ve PAH alt gruplarına göre hasta dağılımı	27
Şekil 4. PAH spesifik tedaviler	29
Şekil 5. PH olgularının sağkalım eğrisi	31
Şekil 6. PH olgularının DSÖ-FS'ye göre sağkalım eğrisi	32
Şekil 7. PAH alt grupları için sağkalım eğrisi	33

ÖZET

Pulmoner Hipertansiyon Olgularımızın Özellikleri, Sağkalım ve Sağkalıma Etki Eden Faktörler

Amaç: Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arter basıncının (PAB) artışı ile karakterize, farkındalığı son zamanlarda artmakta olan nadir görülen bir hastalıktır. Dünyada farklı ülkelerde yapılmış PH kayıt çalışmaları mevcuttur. Pulmoner hipertansiyon mortalite riski yüksek bir hastalık olup, mortalite riskini değerlendirmeye yönelik birçok farklı risk skorlamaları oluşturulmuştur. Bizim çalışmamızın amacı; 2010 yılından itibaren İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pulmoner Hipertansiyon Kliniğinde rehberlere uygun şekilde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapıp PH tanısı konulan ve takip edilmekte olan hastaların özellikleri, sağkalımları ve sağkalımlarına etki eden faktörlerin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Pulmoner Hipertansiyon Kliniği'nde 2010 Ocak-2022 Ocak tarihleri arasında SKK ile PH tanısı konulan 260 olgu çalışmaya alındı. Bu olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya tüm PH grupları ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)'ın alt grupları dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, PH grubu, ek hastalıkları, semptomlarının başlangıcından tanıya kadar geçen süreleri, takip süreleri, tanı anındaki Dünya Sağlık Örgütü-Fonksiyonel Sınıfı (DSÖ-FS) , transtorasik ekokardiyografi bulguları (sistolik PAB, perikardiyal efüzyon), pro-beyin natriuretik peptid (pro-BNP) değerleri, SKK bulguları, altı dakika yürüme mesafesi (6DYM), solunum fonksiyon testlerinden birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1 ml,%), zorlu vital kapasite (FVC, ml, %), karbon monoksit difüzyon kapasitesi değerleri (DLCO, %), aldıkları PAH spesifik tedaviler, tedavi yan etkileri, kullandıkları antikoagülan tedaviler, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) olguları için pulmoner endarterektomi (PEA) yapıp yapılmadığı kaydedildi. SKK tarihi tanı tarihi olarak alındı. Hastaların sağkalımları ve sağkalıma etki eden faktörler analiz edildi.

(Etik Kurul Dosya No: 2021/2092)

Bulgular: Çalışmamızda 260 PH olgusunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma popülasyonunun çoğunluğu (%75.8) kadın idi. Ortalama yaş 54.6 ± 16.6 olup, tanıya kadar geçen ortalama süre 13 ay olarak belirlendi. Tanı aşamasında hastaların çoğu FS II (%45.4), FS

III (%48.5) idi. Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflamasına göre hastaların çoğunluğu Grup 1-PAH (%55) ve KTEPH grubunda (%30) toplanmıştı. PAH alt grupları incelendiğinde; bağ doku hastalığına bağlı PAH (%23.1) ve idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (%20.8) grubu çoğunluk teşkil ediyordu. 145 (%55.8) hastanın ek hastalığı mevcuttu. Olguların %35'nin monoterapi, %26.2'nin ikili tedavi, %11.5'nin üçlü tedavi aldığı görüldü. KTEPH hastalarından 18'ine PEA uygulanmıştı. Çalışma grubunu oluşturan PH hastalarının ortalama sağkalım süresi 89.5 ± 6.3 ay olup, 1,3 ve 5 yıllık sürvi sırası ile %86, %73, %65 olarak saptandı. DSÖ-FS'ye göre sağkalım süreleri FS II, III ve IV için sırası ile 124 ± 9.5 ay, 68.1 ± 8.1 ay, 31.8 ± 6.3 ay olarak saptandı. Grup 1-PAH ve grup 4-KTEPH grubunun 1, 3 ve 5 yıllık sağkalımları analiz edildi. PAH grubunun ortalama sağkalım süresi 85.5 ± 8.1 ay, KTEPH grubunun sağkalım süresi 92.7 ± 10.6 ay idi. PAH olgularımızın 1,3,5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %86, %70, %62 bulundu. KTEPH olgularımızın 1,3,5 yıllık sağkalımları sırası ile %89, %83, %69 olarak bulundu. PAH alt gruplarından idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH), bağ doku hastalıkları ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (BDH-PAH) ve konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (KKH-PAH) hastalarının 1,3 ve 5 yıllık sağkalımları analiz edildi. İPAH grubunun ortalama sağkalım süresi 87.8 ± 12.9 , BDH-PAH grubu için 71.6 ± 11.9 , KKH-PAH grubu için 101.5 ± 8.3 ay idi. Çalışmamızda sağkalımı etkileyen önemli parametreler; yaş ($p=0.004$), DSÖ-FS (FS II; $p=0.000$, FS III; $p=0.000$, FS IV; $p=0.029$), 6 DYM ($p=0.001$), DLCO ($p<0.005$), hemodinamik verilerden kalp debisi ($p=0.002$) ve kardiyak indeks ($p=0.025$) olarak bulundu.

Sonuç: PH hastalarımızın beş yıllık sağkalımı, hastalıkla ilgili farkındalığın artması, erken tanı ve spesifik ilaçların geliştirilmesi nedeniyle önemli ölçüde iyileşme gösterdi. Çalışmamızda sağkalımı etkileyen önemli parametreler DSÖ-FS, 6 DYM, DLCO, kalp debisi ve kardiyak indeks olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, sağkalım, risk faktörleri.

ABSTRACT**Characteristics of our pulmonary hypertension cases, survival and factors affecting survival**

Background: Pulmonary hypertension (PH) is characterized by an increase in pulmonary artery pressure (PAP), and its awareness is a rare disease group that has been increasing recently. There are many recording works carried out about PH in different countries around the world. It is a disease with a high risk of mortality and many different risk scores have been created to assess the risk of mortality. Our study aims to evaluate the descriptive characteristics and survival analyses of the patients who were diagnosed with PH by right heart catheterization (RHC) following the guides at the Pulmonary Hypertension Clinic of Istanbul University from 2010 to the present day.

Materials and Methods: Two hundred sixty patients were included in the study between January 2010 and January 2022 at the Department of Chest Diseases Pulmonary Hypertension Polyclinic, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University. The files of these cases were retrospectively examined. All patients diagnose were confirmed by RHC. PH groups and subgroups of pulmonary arterial hypertension (PAH) were included in the study. The age, sex, group of PH, comorbidities, duration of symptoms to diagnosis, follow-up time, The World Health Organization functional class (WHO-FC), findings of transthoracic echocardiography as a pulmonary arterial systolic pressure (sPAP) and pericardial effusion, the value of NT-proBNP (pg/mL), RHC findings, a 6-minute walking test (6 MWT), the results of respiratory functional tests as FEV1 (%), FEV1 (mL), FVC (%), FVC (mL), DLCO (%), PH- specific treatment with side effects, anti-coagulant treatment and pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) were noted. The RHC time was received as diagnosis time. The survival of the patients and the factors affecting their survival were analyzed (**Ethics Committee File No: 2021/2092**).

Results: The files of 260 patients were retrospectively examined in our study. The majority of the study population were women (75.8%). The average age was 54.6 ± 16.6 and the average time up to the diagnosis was 13 months. At diagnosis time, most of the patients were FS II (45.4%) and FS III (48.5%). The majority of patients were in the PAH group (55%) and CTEPH

group (30%). PAH due to connective tissue disease (23.1%) and idiopathic pulmonary arterial hypertension (20.8%) were the majority in PAH subgroups. One hundred forty-five (55.8%) patients had the additional disease (comorbidity). It was observed that 35% of the cases received monotherapy, 26.2% received dual therapy, and 11.5% received triple therapy. Pulmonary endarterectomy was applied to 18 patients with CTEPH. The average survival duration was 89.5 ± 6.3 months, and as a result of the survival analysis, 1-year survival rates of 86%, 3-year survival rates of 73%, and 5-year survival rates of 65%. Survival time was 124 ± 9.5 months for the WHO-FC II, 68.1 ± 8.1 months for the WHO-FC III, and 31.8 ± 6.3 months for the WHO-FC IV group. Also, survival time was 85.5 ± 8.1 months for the PAH group and 92.7 ± 10.6 months for the CTEPH group. The one-year survival rate of 86%, the 3-year survival rate of 70%, and 5-year survival rate of 62% for the PAH group. The one-year survival rate of 89%, the 3-year survival rate of 83%, and 5-year survival rate of 69% for the CTEPH group. The average survival duration was 87.8 ± 12.9 months for IPAH, 71.6 ± 11.9 months for CTD-PAH, and 101.5 ± 8.3 months for CHD-APAH. Important parameters affecting survival in our study; age ($p=0.004$), WHO-FC (PS II; $p=0.000$, FS III; $p=0.000$, FS IV; $p=0.029$), 6 DYM ($p=0.001$), DLCO ($p<0.005$), cardiac output ($p=0.002$) and cardiac index ($p=0.025$) were found.

Conclusion: Five-year survival of our PH patients showed significantly improvement due to increased awareness of the disease, early diagnosis and development of the specific drugs. In our study, important parameters affecting survival were found as WHO-FC, 6MWT, DLCO, cardiac output, and cardiac index.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension, survival, risk factors.

I. GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arter basıncının artışı ile karakterize olan, farkındalığı son zamanlarda artmakta olan nadir görülen bir hastalık grubudur. Pulmoner hipertansiyon patogenezinde vazokonstriksiyon, mikrotromboz ve vasküler remodeling yer almakta olup, histolojik olarak pulmoner hipertansiyon endotelyal ve düz kas hücre proliferasyonu, medial hipertrofi, inflamasyon ve in situ tromboz ile karakterizedir [1]. Son yıllarda PH tanısında ve yönetiminde önemli ilerlemeler mevcuttur.

Mevcut çalışmalar, genel popülasyonda PH prevalansının ~ %1 olduğunu göstermektedir [2]. PH'nin en sık nedeni sol kalp hastalıklarına bağlı patolojilerdir [3, 4]. PH tanısını destekleyen birçok tetkik bulunmakla beraber, kesin tanısı hemodinamik inceleme ile konulur. PH tanısı için istirahat sırasında yapılan sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) >20 mmHg olması gerekmektedir [2].

Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflaması ilk kez 1998'de Evian'da düzenlenen 2.Dünya Sempozyumu'nda yapılmıştır [5]. PH klinik sınıfları 5 alt gruptan oluşmaktadır. Bunlar: Grup 1- Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH); Grup 2: Sol kalp hastalıkları ile ilişkili PH; Grup 3: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili PH; Grup 4: Pulmoner arter tıkanmasına bağlı PH ve Grup 5: Mekanizması net bilinmeyen ve/veya birçok faktörün etkisi ile oluşan PH'dir.

Pulmoner Hipertansiyon sağ kalp yetersizliğine kadar ilerleyebilen, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir hastalık grubudur. Pulmoner hipertansiyonun prognozu klinik gruba bağlıdır. Sol kalp hastalığına bağlı PH ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) grubunun sağkalımının Grup 1 PAH olgularından daha iyi olduğu bilinmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) gibi akciğer hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon olgularının sağkalımının kötü olduğu görülmektedir [4].

Mevcut literatürlerde; prognostik faktörleri belirlemek için, birbirlerine göre bazı üstünlükleri veya kısıtlılıkları olan farklı risk değerlendirme skorlamaları mevcuttur.

Bu çalışmada 2010 yılından günümüze kadar İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Pulmoner Hipertansiyon Kliniğinde rehberlere uygun şekilde, sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner hipertansiyon tanısı alan ve takip edilen hastaların özellikleri, sağkalımları ve sağkalımlarına etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. Pulmoner Hipertansiyon Tanımı

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arter basıncının artışı ile karakterize olan, mortalitesi yüksek bir hastalık grubudur. PH'den şüphelenilen hastalarda transtorasik ekokardiyografi (TTE) çok tercih edilen tetkik yöntemi olsa da kesin tanısı hemodinamik inceleme ile konulur. Pulmoner hipertansiyon tanısı için istirahat sırasında yapılan SKK ile ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) >20 mmHg olması gerekmektedir [2].

B. Pulmoner Hipertansiyonun Epidemiyolojisi

Literatürde tüm PH gruplarının görülme sıklığını gösteren veriler yetersizdir. Mevcut veriler PH prevalansının genel popülasyonun ~ %1'de olduğunu göstermektedir [2]. İngiltere'de prevalansın milyonda 97, kadın/erkek oranının ise 1,8 olduğu bildirilmiştir [3]. PH gruplarının prevalansına ilişkin karşılaştırmalı epidemiyolojik veriler yoktur. Ancak PH'nin en sık nedeninin Grup 2, yani sol kalp hastalıklarına bağlı PH olduğu düşünülmektedir [3, 4]. KOAH; PH'nin ikinci en yaygın nedenidir [2]. Kayıt çalışmalarında, olguların büyük kısmını Grup 1 PAH hastaları oluşturmaktadır [4]. Türkiyede yapılan iki kayıt çalışmasında da olguların çoğunluğunu Grup 1 PAH'ın oluşturduğu, ikinci sırada ise Grup 4 KTEPH olgularının yer aldığı görülmüştür [6, 7]. Bu çalışmalarda; Grup 1 PAH nedenleri arasında en sık görülen idiyopatik PAH (İPAH), ikinci sırada ise bağ doku hastalığı (BDH) ile ilişkili PAH olgularının olduğu görülmektedir [7, 8]. PH her yaş grubunu etkileyebilmektedir. Kardiyak ve akciğer hastalıklarının varlığına bağlı olarak PH'nin prevalansı 65 yaş üstü popülasyonda daha yüksektir [2].

C. Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Bulguları

Pulmoner hipertansiyonda görülen semptomlar spesifik olmayıp, en sık görülen ve en önemli semptom nefes darlığıdır. Çarpıntı, yorgunluk, öksürük, göğüs ağrısı, baş dönmesi gibi semptomlar da görülebilmektedir [3, 9, 10]. Hastalığın başlangıcında semptomlar genellikle efora bağlıdır, fakat hastalık ilerledikçe dinlenme sırasında da semptomlar görülmektedir. Hastanın kliniği, PH'ye yol açan patolojinin ne olduğuna göre değişkenlik gösterir [9]. Klinik tablo aynı zamanda pulmoner hipertansiyonun mekanik komplikasyonlarına bağlı olabilir. Örneğin, hipertrofik bronşiyal arter yırtılmasına bağlı hemoptizi, genişlemiş pulmoner arterin

büyük hava yollarına basısı sonucu hırıltılı solunum, sol ana koroner artere basısı sonucu miyokard iskemisi nedenli anjina olabilir [3]. Fizik muayenede patolojik bulgu görülmeyeceği gibi hastalığın ileri evresinde hastalarda sağ kalp yetersizliği bulguları; pretibial ödem, asit, juguler venöz dolgunluk görülebilir. Fizik muayenede aynı zamanda pulmoner hipertansiyona yol açan hastalığa bağlı bulgular da görülebilir. Sklerodaktili, Raynaud fenomeni, dijital ülserlerin varlığı, sklerodermaya; çomak parmak varlığı ise siyanotik kalp hastalıkları, interstisyel akciğer hastalıkları, pulmoner venooklüzif hastalığa işaret eder [3]. PH’de solunum sistemi muayenesi genellikle normaldir, fakat kalp yetersizliği sonucu oluşan konjesyona bağlı raller, obstrüktif akciğer hastalıklarına bağlı ronküsler, wheezler, parankimal akciğer hastalıklarına bağlı velcro ralleri duyulabilir.

D. Pulmoner Hipertansiyonun Hemodinamik Tanımlaması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); ilk defa 1973 yılında yaptığı 1.Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda (DPHS), PH’yi istirahat sırasında yapılan sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama PAB’ın 25 mmHg’nın üzerinde (>25 mmHg) saptanması olarak tanımlanmıştır [11]. 2018 yılında 6. DPHS’da hemodinamik tanımlamada yapılan güncelleme ile PH tanımlaması oPAB’ın 20 mmHg’nın üzerinde olması şeklinde önerilmiştir [12]. Pulmoner vasküler hastalığı tanımlamak için oPAB değeri yeterli değildir. En son yayınlanan 2022 ESC/ERS kılavuzunda PH’nin hemodinamik tanımında pulmoner vasküler direnç (PVR) eşik değeri revize edilerek 2 WU olarak belirlendi. Ayrıca bu kılavuza egzersiz PH tanımı da dahil edildi. PH’nin güncel hemodinamik sınıflanması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. PH hemodinamik sınıflaması

Tanım	Özellik
PH	oPAB>20mmHg
Pre-kapiller PH	oPAB >20mmHg PKUB≤15mmHg PVR>2WU
İzole post-kapiller PH	oPAB>20mmHg PKUB>15mmHg PVR≤2WU
Kombine pre- ve postkapiller PH	oPAB>20mmHg PKUB>15mmHg PVR>2WU
Egzersiz PH	İstirahat ve egzersiz arası oPAB/KO eğimi>3mmHg/l/dakika

KO: kardiyak output, oPAB: ortalama pulmoner arter basıncı, PH: pulmoner hipertansiyon, PKUB: pulmoner kapiller uç basınç, PVR: pulmoner vasküler rezistans

E. Pulmoner Hipertansiyonun Fonksiyonel Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü-fonksiyonel sınıflaması (DSÖ-FS), hem tanı, hem takip sırasında sağkalımın en güçlü öngörücülerinden biridir. Fonksiyonel sınıfın kötüleşmesi hastalığın ilerlemesinin göstergelerindendir. Aşağıda DSÖ'nün fonksiyonel sınıflama tablosu gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Dünya sağlık örgütü fonksiyonel sınıflama tablosu

Sınıf	Tanımlama
DSÖ-FS 1	Fiziksel aktivite kısıtlaması olmayan hastalar: olağan fiziksel aktivite dispne, yorgunluk, senkop veya göğüs ağrısına neden olmaz
DSÖ-FS 2	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlaması olan hastalar: dinlenme sırasında rahatsızlar, sıradan fiziksel aktivite aşırı dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı, bazen senkopa neden olur
DSÖ-FS 3	Fiziksel aktivitede belirgin sınırlaması olan hastalar: dinlenme sırasında rahatsızlar, günlük fiziksel aktiviteler aşırı dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı bazen senkopa neden olur
DSÖ-FS 4	Herhangi fiziksel aktiviteyi semptomsuz yapamayan hastalar: semptomlar istirahat halinde de mevcuttur.

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, FS: fonksiyonel sınıf

F. Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflaması

Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflamasının genel amacı patofizyolojik mekanizmaları, klinik prezantasyonları, hemodinamik özellikleri, tedavi yönetimleri benzer olan hastalıkları kategorize etmektir [12]. Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflaması ilk kez 1998'de Evian'da düzenlenen Dünya Sempozyumu'nda yapılmıştır [5]. 2018 Nice'de gerçekleşen Dünya Sempozyumu'nda PH klinik sınıfları 5 ana başlıkta toplanmıştır. 2022 ESC/ERS kılavuzunda klinik sınıflamanın temel yapısı korunmuştur, fakat bazı değişiklikler yapılmıştır. PH'nin güncel klinik sınıflaması Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflaması

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
1.1 İdiyopatik PAH
1.1.1 Vazoreaktivite testine yanıtız olanlar
1.1.2 Vazoreaktivite testine akut yanıt verenler
1.2 Kalıtsal PAH
1.3 İlaç ve toksinlerin neden olduğu PAH
1.4 PAH'ın birlikte olduğu hastalıklar:
1.4.1 Bağ doku hastalıkları
1.4.2 HIV enfeksiyonu
1.4.3 Portal hipertansiyon
1.4.4 Konjenital kalp hastalıkları
1.4.5 Şistozomiyazis
1.5 Belirgin venöz ve kapiller (PVOH/PKH) tutulum bulguları olan PAH
1.6 Yenidoğanın kalıcı PH sendromu
2. Sol kalp hastalıkları ile ilişkili PH
2.1 Kalp yetmezliğı
2.1.1 korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile
2.1.2 azalmış veya hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile
2.2 Kalp kapağı hastalıkları
2.4 Kapiller sonrası PH'e yol açan doğumsal ve edinsel kalp-damar hastalıkları
3. Hipoksi ve/veya akciğer hastalıkları ile ilişkili PH
3.1 Obstrüktif akciğer hastalıkları
3.2 Restriktif akciğer hastalıkları
3.3 Karma restriktif ve obstrüktif bozukluk yapan diğerk akciğer hastalıkları
3.4 Hipoventilasyon sendromları
3.5 Akciğer hastalığı olmaksızın var olan hipoksi
3.6 Gelişimsel akciğer hastalıkları
4. Pulmoner arterin tıkanmasına bağlı PH
4.1 Kronik tromboembolik PH
4.2 Pulmoner arteri tıkayan diğerk hastalıklar
5. Mekanizması net bilinmeyen ve/veya çok faktörün etkisi ile olan PH
5.1 Hematolojik hastalıklar
5.2 Sistemik hastalıklar
5.3 Metabolik hastalıklar
5.4 Hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz kronik böbrek yetmezliğı
5.5 Pulmoner tümör trombotik mikroanjiopati
5.6 Fibrozan mediastinit

HIV: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliğı Virüsü), PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon, PH: pulmoner hipertansiyon, PKH: pulmoner kapiller hemanjiomatozisi, PVOH: pulmoner veno-oklüzif hastalık

1. Grup 1 PH

Gelişmiş ülkelerin son kayıt çalışmalarına göre PAH prevalansının tahmini 48-55 olgu/milyon, insidansının ise 6 olgu/milyon olduğu bildirilmiştir [2]. PAH'ın görülme sıklığı, genç yaş kadınlarda daha fazladır [3]. Bununla birlikte, ABD ve Avrupa'dan gelen son veriler PAH tanısının artık sıklıkla yaşlı popülasyonda tanı konulduğunu göstermektedir [2]. Birçok kayıt çalışmasında en yaygın alt grubun İPAH olduğu (tüm vakaların %50-60'ı) ve buna sırayla bağ doku hastalıkları (BDH), konjenital kalp hastalıkları (KKH), portopulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği gösterilmiştir [2].

İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon daha çok genç ve kadın popülasyonu etkileyen, nedeni bilinmeyen PAH sınıflamasında yer alan bir hastalıktır. Grup 1 PAH alt gruplarından en sık görüleni İPAH'tır [8]. 2022 ESC/ERS kılavuzunda İPAH grubuna “vazoreaktivite testine akut yanıt veren” ve “vazoreaktivite testine yanıt vermeyen” alt grupları eklenmiştir. Pozitif vazodilatör yanıt; vazodilatör ilaç ile kalp debisinde azalma olmaksızın ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 10 mm Hg, mutlak ortalama PAB'ın ≤ 40 mmHg'ya inmesi olarak tanımlanır [13]. Pozitif vazodilatör yanıt hastaların kalsiyum kanal bloker (KKB) tedavisine yanıt vereceğini ve prognozlarının daha iyi olduğunu tahmin etmektedir [13]. Bazı hastalarda KKB ile elde edilen yanıt bir süre sonra kaybolmakta, bazılarında ise kalıcı olmaktadır. KKB'lere uzun süreli yanıt veren PAH tanımı hemodinamik düzelmenin KKB altında en az bir yıl süre olması şeklinde tanımlanmıştır [12].

Grup 1 alt gruplarından birini kalıtsal PAH oluşturmaktadır. Kalıtsal PAH olgularının büyük çoğunluğunu kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2'yi (BMPR2) kodlayan genin heterozigot mutasyonları oluşturur [3, 14, 15]. BMPR2 gen mutasyonları kalıtsal PAH olgularının %70'inden ve İPAH olgularının %20'sinden sorumludur [16]. BMPR2 ile kıyaslandığında kalıtsal PAH ile ilişkili bir diğer mutasyon daha az yaygın olarak görülen TGF β ailesinden olan ALK-1 (aktivin like kinase tip1) ve ENG'dir (endoglin) [16]. ALK-1 ve ENG heterozigot mutasyonları kalıtsal hemorajik telenjiektaziye yol açar ve nadiren direkt PAH gelişimine yol açabilir [16]. İPAH ve kalıtsal PAH klinik gidişleri benzerdir; kalıtsal PAH başlangıç yaşı daha erken ve tanı anında daha şiddetli hemodinamik bozukluklarla karakterizedir fakat sağkalımları benzerdir [17].

İlaç ve toksinlerin neden olduğu PAH nadirdir. PH hasta değerlendirilmesinde ilaç öyküsü kapsamlı sorgulanmalıdır. İlaç ilişkili PAH'ta tanı yaklaşımı ve tedavi PAH alt grupları ile benzerdir. Dasatinib ve interferon için ajanın kesilmesinden sonra PAH'ın kısmen veya tamamen geri döndüğü bildirilmiştir [2]. Hafif PH ve düşük riskli hastalarda tetikleyici ilacı

kesmek yeterli olabilir, bu hastaların 3-4 ay izlenmesi önerilir [2]. İlaç kesildikten sonra hemodinami düzelmiyor ise veya başvuru anında ağır PAH saptanan olgularda PAH spesifik tedavi başlanmalıdır [2]. PAH'a neden olan ilaç ve toksinler “kesin” ve “olası” olarak iki grupta sınıflandırılır. (Tablo 4)

Tablo 4. PAH'a neden olan ilaç ve toksinlerin sınıflaması

Kesin	Olası
Aminoreks	Kokain
Fenfluramin	Fenilpropanolamin
Deksfenfluramin	L-triptofan
Benfluoreks	Sarı kantaron otu
Meta-amfetaminler	Amfetaminler
Dasatinib	İnterferon- α ve β
Toksik kanola yağı	Bosutinib
	Hepatit C virüsünü etkileyen ajanlar
	Leflunomid
	İndirubin
	Diazoksit
	Alkilleyici ajanlar (siklofosamid, mitomisin C)
	Ponatinib
	Çözücüler (trikloretilen)
	Selektif proteozom inhibitörleri(carfilzomib)
	Hepatit C virüsüne doğrudan etkili ajanlar (Sofosbuvir)

Kayıt çalışmalarına göre bağ doku hastalıklarına bağlı PAH İPAH'tan sonra ikinci sıradadır [18]. Sistemik sklerozise (SSk) bağlı PAH olgularının neredeyse %75'ini oluşturur; diğerleri sırası ile sistemik lupus eritematozus (%8-19), mikst konnektif doku hastalığı (%8-9), romatoid artrit (%3-5), dermatomiyozit/polimiyozit (%4), farklılaşmamış bağ doku hastalığı (%2), Sjögren sendromudur (%1) [18]. Bağ doku hastalıklarına bağlı PAH hastalarının yönetimi hastalığın sistemik özellikleri, çoklu organ sistem tutulumu, ilaç kullanım çeşitliliği nedeni ile İPAH'a göre karmaşıktır [3]. Pulmoner hipertansiyon BDH'nin önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bağ doku hastalıklarında pulmoner hipertansiyon teşhisi sıklıkla geç evrede konulur. Genellikle olguların %60'ı tanı anında fonksiyonel sınıf 3-4'tür ve son çalışmalar erken teşhisin SSk PAH'ta daha iyi sağkalım sağladığını öne sürmektedir [19]. İPAH ile karşılaştırıldığında, BDH ve PAH bulunan hastalar çoğunlukla kadındır (kadın/erkek oranı 4:1), yaşları daha ileridir (tanı sırasında ortalama yaş >60), başvuruda eş zamanlı başka hastalıkları (interstisyel akciğer hastalığı, sol kalp hastalığı) olabilir ve sağkalım süreleri daha kısadır [3].

Patogenezi belirsiz olan kronik insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun komplikasyonlarından biri de pulmoner arteriyel hipertansiyondur. HIV ile ilişkili PAH olgularının son yıllarda sıklığı artmaktadır. HIV ilişkili PAH'ın altta yatan mekanizmaları belirsizdir, doğrudan virüsün kendisinden kaynaklanması düşük olasılıklıdır. Polimeraz zincir reaksiyonu ve in situ hibridizasyon gibi hassas yöntemler kullanıldığında bile virüs pulmoner endotelde tanımlanmamıştır [20]. Muhtemelen, virüsün kendisinin doğrudan etkisinden ziyade, devam eden HIV enfeksiyonu sırasında sitokinlerin, büyüme faktörlerinin veya diğer bağışıklık uyaranlarının salınımı gibi dolaylı bir etki ile ilgilidir [20]. HIV pozitif hastalar için PAH kötü prognostik faktördür; PAH gelişen HIV'li hastalarda mortalite, PAH olmayanlara göre büyük ölçüde artmıştır [20].

Portopulmoner hipertansiyon (PoPH) portal hipertansiyon ve pulmoner hipertansiyon birlikteliğidir. Bu durumun en sık sirotik hastalarda gözlenmesine rağmen, sirotik olmayan portal hipertansiyonu olanlar da risk altındadır [21]. Portal hipertansiyonlu hastalarda PAH'ın gelişme mekanizmaları hakkında çok az şey bilinmektedir, ancak genetik faktörler, pulmoner vasküler duvar stresi, vazoaaktif, proliferatif ve inflamatuvar mediyatörlerin düzensizliği söz konusu olabilir [21]. Dispne ile başvuran sirotik hastalar ve karaciğer transplantasyonu için değerlendirilen tüm hastalar semptomları ne olursa olsun TTE ile taranmalıdırlar [21]. Portopulmoner hipertansiyonda hastaların sağkalımı düşüktür [22]

Konjenital kalp hastalarında (KKH) PAH insidansı yüksektir. PAH gelişimi konjenital kalp hastalıklarında mortalite ve morbiditeyi artırır [23]. Konjenital kalp hastalıklarında PAH

çevresel faktörlerin yanı sıra kardiyak defektin boyutu ve doğasına bağlı olarak multifaktöriyel etiyojolojiye sahiptir [24]. Genel popülasyonlarda yapılan araştırmalar, KKH'li yetişkinlerin %6 ila %28'nin PAH tanısı aldığını bildirmiştir [24].

Şistozomiyazis yaygın paraziter hastalıklardan biridir. Pulmoner hipertansiyon şistozomiyazisin kronik komplikasyonlarından biridir. Şistozomiyazis ile ilişkili pulmoner hipertansiyonun patogenezi belirsizdir, ancak parazitik arteriyel embolizasyon, pulmoner arteriopati ve portopulmoner hipertansiyon gibi çeşitli mekanizmalar ileri sürülmektedir [25]. İPAH'la kıyaslandığında şistozomiyazis ilişkili PAH hastalarında daha yüksek kardiyak output ve daha düşük pulmoner vasküler direnç, daha iyi sağkalım mevcuttur[2]. Son yıllarda yayınlanan kayıt verilerine istinaden şistozomiyazis ile ilişkili PAH hastalarının sağkalımı PAH ilaçlarının kullanımı ile artmıştır [2].

Grup 1 pulmoner hipertansiyonun alt gruplarından diğer birini de nadir nedenlerden biri olan belirgin venöz ve kapiller tutulumu olan hastalıklar-pulmoner venooklüzif hastalık (PVOH) ve pulmoner kapiller hemanjiomatozis (PKH) oluşturmaktadır. PVOH/PKH'nın kalıtsal formları ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 4 (EIF2AK4) geninde biallelik mutasyonlar nedeni ile akraba evliliği olan ailelerde resesif yolla geçmektedir [12]. Özellikle trikloretilen olmakla, organik çözücülerle mesleki maruziyet önemli venöz ve kapiller tutulumlu prekapiller PH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [12]. Daha belirgin pulmoner venöz/kapiller tutulum, kötü prognoz, PAH tedavisine sınırlı yanıt ve bu tedavilerle pulmoner ödem riski ile ilişkilidir. Tablo 5'te venöz ve kapiller (pulmoner venooklüzif hastalık/pulmoner kapiller hemanjiomatozis) tutulumu düşündürecek bulgular gösterilmiştir. (Tablo 5)

Tablo 5. Venöz ve kapiller (pulmoner venooklüzif hastalık/pulmoner kapiller hemanjiomatozis) tutulumu düşündürecek bulgular

Akciğer fonksiyon testi	DLCO düşer (genellikle <%50)
YÇBT	Ağır hipoksi Septal kalınlaşma Sentrilobüler buzlu cam görüntüsü/nodüller Büyümüş mediastinal lenf bezleri
PAH tedavisine yanıt	Akciğer ödemi olasılığı
Mesleksi maruziyet	Organik çözücü (trikloretilen)

DLCO: Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi, PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon, YÇBT: yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

Pulmoner hipertansiyon yenidoğan ve çocuklar da olmak üzere tüm yaş gruplarını etkileyebilir. Pediatrik PH için rapor edilen yıllık oran 64/milyondur [2]. Yenidoğanın kalıcı PH sendromu PAH alt gruplarıyla benzerliklerden daha çok farklılık taşımaktadır [26]. Yenidoğanda kalıcı pulmoner hipertansiyon, doğumda sürekli fetal pulmoner vasküler direnç yükselmesi ile karakterize ciddi ve ölümcül bir sendromdur [27].

2. Grup 2 PH

Sol kalp hastalıkları (SKH) pulmoner hipertansiyonun en yaygın nedenlerini temsil etmektedir [28]. Sol kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyonun esas özelliği sol atriyal basıncın yükselmesidir. Nitrik oksit ve endotelin üretimindeki lokal anormalliklere ek olarak, serotonin polimorfizmleri gibi gen değiştiriciler SKH'de PH patogenezi ile ilişkili olabilir [28]. PH-SKH'nin hemodinamik tanımı; 1) İzole post-kapiller PH: pulmoner kapiller uç basınç >15 mmHg, oPAB >20 mmHg ve PVR ≤ 2 WU; 2) Kombine pre- post- kapiller PH: pulmoner kapiller uç basınç >15 mmHg, oPAB >20 mmHg ve PVR >2 WU şeklindedir. SKH-PH'de spesifik PAH tedavilerini kullanımı çok merkezli randomize çalışmalarda olumlu sonuçlanmamıştır ve kullanımları önerilmemektedir [29].

3. Grup 3 PH

Pulmoner hipertansiyon sıklıkla farklı kronik akciğer hastalıkları olan hastaların klinik seyrini zorlaştırır. Akciğer hastalıklarına bağlı PH fonksiyonel kapasitenin azalması, yaşam kalitesinin azalması, daha fazla oksijen gereksinimi ve artmış mortalite ile ilişkilidir [30]. Grup 3 PH etiyolojisi karmaşık ve multifaktöriyeldir. Grup 3 PH prognozu kötüdür, diğer PH grupları içerisinde sağkalımı en düşük olan gruptur [31]. Hipoksi ve/ veya akciğer hastalıklarına bağlı PH 6 alt grupta sınıflandırılır: 1) Obstrüktif akciğer hastalıkları, 2) Restriktif akciğer hastalıkları, 3) Karma restriktif ve obstrüktif bozukluk yapan diğer akciğer hastalıkları, 4) Hipoventilasyon sendromları, 5) Akciğer hastalığı olmaksızın var olan hipoksi, 6) Gelişimsel akciğer hastalıkları. Güncel kılavuzda grup 3 PH tanısında tek başına EKO yerine; arter kan gazı (AKG), diffüzyon kapasitesinin de değerlendirildiği solunum fonksiyon testleri ve BT'nin birlikte yorumlanması önerildi[32]. Kesin tanı için ise altta yatan hastalığın ve hipoksinin tedavi edildiği optimum koşullarda olan hastalarda ağır PH görülürse, olguların deneyimli merkezlerde tanı ve tedavi için bireysel değerlendirilmesi önerisi yapıldı[32]. Yakın tarihte yapılan iki çalışmada bu hastalarda prognozu öngörmek için PVR >5 WU değerinin eşik değer olduğu gösterilmiştir [2]. Bu verilere dayanarak PVR ≤ 5 WU şiddetli olmayan, PVR >5 WU şiddetli PH olarak tanımlandı. Grup 3 PH tedavisinde en önemlisi altta yatan hastalığı tedavi etmek,

seçilmiş hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi ve pulmoner rehabilitasyondur. Uzun süreli oksijen tedavisi prospektif olarak sadece KOAH'ta değerlendirilmiştir [30]. Grup 3 PH'de spesifik PAH tedavisinin yeri yoktur, kullanımları önerilmez [33]. Fakat 2022 ESC/ERS kılavuzunda tek bir kesitsel çalışmaya dayanarak inhale treprostonilin İAH hastalığına ikincil PH varlığında düşünülebileceği önerisi geldi[32]. Grup 3 PH tedavisi ile ilgili; ağır PH olmasa bile hastalara akciğer transplantasyonunun önerilmesi tavsiye edildi[32].

4. Grup 4 PH

2018 Nice'de gerçekleştirilen Dünya Sempozyumunda Grup 4 KTEPH sınıflamasının adı “Pulmoner arterin tıkanmasına bağlı PH” olarak değiştirildi. Bu güncellemeye göre Grup 4 PH iki alt başlıkta incelenmektedir: kronik tromboembolik PH ve pulmoner arteri tıkayan diğer hastalıklar. KTEPH; pulmoner embolinin bir komplikasyonudur, sağ kalp yetmezliğine ve ölüme yol açan kronik PH'nin önemli nedenlerindendir [34]. Kayıt verileri KTEPH insidansının 2-6 vaka/milyon, prevalansının 26-38 vaka/milyon olduğunu göstermektedir [2]. Akut pulmoner emboli geçiren hastalar en az 3 ay antikoagülan tedavi aldıktan sonra KTEPH açısından değerlendirilmelidir [35]. Hastalarda nefes darlığı, fonksiyonel kısıtlama mevcut ise TTE yapılmalı, PH olasılığı araştırılmalıdır. Hastanın şikayeti yok ise KTEPH risk faktörlerinden ≥ 1 var ise TTE yapılması önerilmektedir [35]. Aşağıdaki tabloda KTEPH için sık belirtilen risk faktörleri ve predispozan faktörler belirtilmiştir [35]. (Tablo 6)

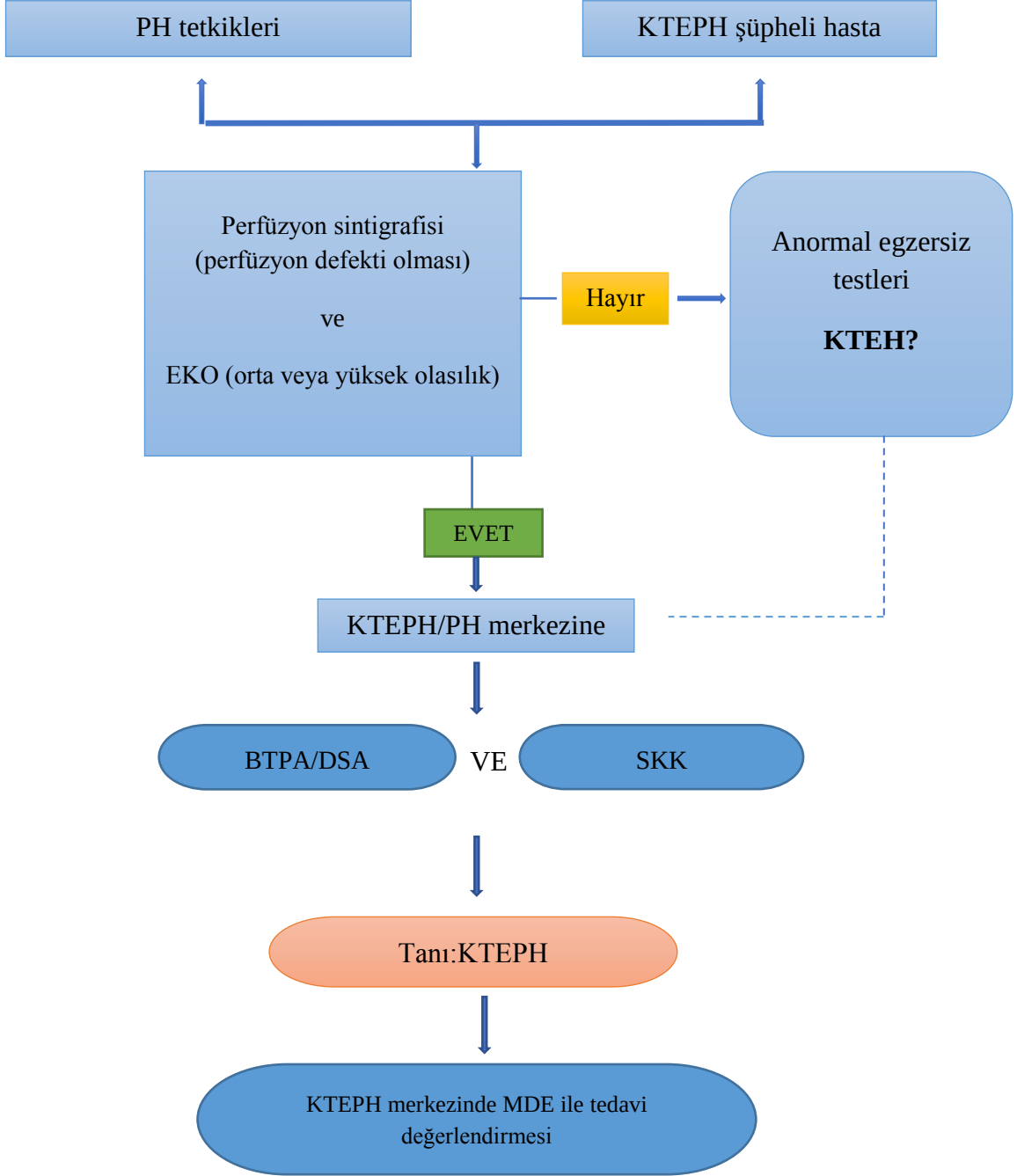
Tablo 6. KTEPH için risk faktörleri

Akut PE tanısı sırasında saptanan risk faktörleri	PE tanısı sırasında veya 3-6 aylık takipte saptanan eşlik eden hastalıklar ve durumlar
Geçirilmiş PE veya DVT atakları	Ventrikülo-atrial şantlar
BTPA'da geniş pulmoner arteriel trombüsler	İnfekte kronik iv kateter veya kalp pili
EKO'da: PH-SğV disfonksiyonu bulguları, BTPA'da SğV/SV>1	Splenektomi hikayesi
BTPA'da; kronik tromboembolik hastalığı düşündüren bulgular	Trombofili; özellikle antifosfolipid antikor sendromu ve yüksek faktör VIII düzeyi
	0 kan grubu harici kan grupları Tiroid hormonu ile tedavi edilen hipotiroidizm Kanser hikayesi Myeloproliferatif hastalıklar İnflamatuvar barsak hastalıkları Kronik osteomyelit

BTPA: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi, EKO: ekokardiyografi, DVT: derin ven trombozu, PE: pulmoner emboli, PH: pulmoner hipertansiyon, SğV: sağ ventrikül, SV:sol ventrikül

KTEPH için tanı algoritması şekil 1’de gösterilmiştir.

Şekil 1. KTEPH tanı algoritması



BTPA: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi, DSA: Dijital Substraction Anjiyografi, EKO: ekokardiyografi, KTEH: kronik tromboembolik hastalık KTEPH: kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, MDE: multidisipliner ekip, PH: pulmoner hipertansiyon, SKK: sağ kalp kateterizasyonu

Pulmoner endarterektomi (PEA), ciddi bir kontrendikasyon (komorbiditeler gibi) olmadığı sürece KTEPH için tercih edilen tedavidir [36]. PEA, yeterli sayıda ameliyat ve düşük vaka ölüm oranı olan bir KTEPH merkezinde yapılmalıdır. KTEPH için destek tedavi, antikoagülanlar, diüretikler ve hipoksemik vakalarda uzun süreli oksijen tedavisinden oluşur [36]. KTEPH’te PEA’dan sonra bile ömür boyu antikoagülan tedavi önerilmektedir. KTEPH’te yeni oral antikoagülanların etkinliği ve güvenilirliği hakkında veri yoktur [36]. KTEPH medikal tedavisinde ise çözünür guanilat siklaz stimülatörü olan, oral kullanılan riociguat onaylanmış tek ilaçtır. Riociguat inoperabl veya cerrahi sonrası rekürren veya persistan PH olan olgularda kullanılmaktadır.

5. Grup 5 PH

Son güncellenen PH sempozyumunda grup 5 PH mekanizması net bilinmeyen ve/veya çok faktörün etkisi ile olan PH olarak sınıflandırılmıştır. Grup 5’te yer alan klinik durumların esas özelliklerinden biri, PH gelişimini yönlendiren tanımlanmış bir mekanizmanın olmaması ve bu sürece dahil olan birden fazla patofizyolojik durumun olabileceğidir [12]. Tablo 7’de grup 5 PH’nin sınıflaması gösterilmiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. Mekanizması net bilinmeyen ve /veya çok faktörün etkisi ile olan PH

Hematolojik hastalıklar	Kalıtsal ve edinilmiş kronik hemolitik anemi • Orak hücreli anemi • Beta talasemi • Sferositoz • Stomatositoz • Otoimmün bozukluklar Kronik miyeloproliferatif bozukluklar • Kronik miyeloid lösemi • Polisitemi vera • İdiyopatik miyelofibroz • Esansiyel trombositopeni • Diğerleri
Sistemik hastalıklar	Pulmoner langerhans hücreli histiyozitoz Nörofibromatoz tip 1 Sarkoidoz
Metabolik hastalıklar	Glikojen depo hastalığı Gaucher hastalığı
Hemodiyaliz olan/olmayan kronik böbrek yetmezliği	
Pulmoner tümör trombotik mikroanjyopati	
Fibrozan mediastinit	

G. Pulmoner Hipertansiyonun Tanı Yöntemleri

1. Solunum fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT) PH tanı algoritmasında önemli yeri olan tetkiklerden biridir. Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi, solunum fizyolojisi hakkında önemli bilgiler ve farklı hastalık süreçleri hakkında faydalı bilgiler sağlar [37]. Pulmoner hipertansiyona spesifik SFT bulgusu yoktur. Genellikle SFT ile grup 3 PH dışlanabilir. PAH'lı hastalarda, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak akciğer hacimlerinde genellikle hafif ila orta derecede azalma vardır [38, 39]. PAH'ta difüzyon kapasitesi normal olabilmekle beraber çoğu hastada karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) azalmıştır [3]. DLCO'nun %45'in altında olması kötü prognoz ile ilişkilidir [39, 40]. DLCO azalması PH'de en sık görülen solunum fonksiyon bozukluğudur [39, 41]. PAH riski yüksek olan popülasyonda DLCO <%60 değeri kullanılabilir [42]. DLCO düşüklüğü akciğer parankim hastalığına bağlı da olabilir. Bu olgularda DLCO düşüklüğünün parankim hastalığı veya damar tutulumuna bağlı olduğunu ayırt etmek için FVC%/DLCO% $\geq$ 1.8 saptanmasının pulmoner vasküler hastalık lehine olduğu gösterilmiştir [43].

2. Kardiyopulmoner egzersiz testi ve 6 dakika yürüme testi

Efor dispnesi PH hastalarının başlıca semptomlarından biridir. Altı dakika yürüme testi (6DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), PH hastalarının egzersiz kapasitesini değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalar sıklıkla nonspesifik semptomlarla başvurduklarından KPET tanıya yönelmek, pulmoner hipertansiyonun potansiyel etiyolojilerini ayırt etmek, şiddetini değerlendirmek ve egzersiz intoleransına katkıda bulunan altta yatan patofizyolojik mekanizmaları aydınlatmak için yararlı olabilir [44]. 6 DYT ucuz ve basit, teknik olarak uygulaması kolay, tekrarlanabilir, geniş hasta gruplarında kullanıma uygun, günlük yaşam aktivitelerini laboratuvar testlerinden daha iyi yansıtan ve hastalar tarafından iyi tolere edilen bir testtir [45]. Ancak hastanın çabasına bağlı olması, gaz değişimi ve ventilasyon etkinliğinin ölçülememesi gibi dezavantajları vardır [45]. 6 DYT yaş, boy, kilo, cinsiyet, etnik köken, komorbid durumlar, ek oksijen kullanımı, teşvik düzeyi, test için kullanılan koridor uzunluğu, öğrenme etkisi ve ruh hali gibi birçok faktörden etkilenir [45]. 6 DYT, PAH hastalarında fonksiyonel egzersiz kapasitesini belirlemek, tedavi etkinliğini değerlendirmek, prognozu tahmin etmek ve rehabilitasyon programları oluşturmak için kullanılır [45].

3. Biyokimyasal belirteçler

Pulmoner hipertansiyon için spesifik biyokimyasal test yoktur. Biyobelirteçler ile risk değerlendirmesi, hastalığın progresyonu, tıbbi ve cerrahi tedaviye yanıt, sağ kalp yetmezliği riski ve prognozu değerlendirilebilir. PH için en çok beyin natriüretik peptidi (BNP) ve onun N-terminal peptidi (pro BNP) incelenmiştir. NT-proBNP düzeyi, PH hastalarında sağ kalp morfolojisi ve işlev bozukluğu ile ilişkilidir [46]. Tüm hastalarda tanı aşamasında rutin biyokimya, hemogram ve tiroid fonksiyon testleri bakılmalıdır [3]. Yüksek hepatik venöz basınç, karaciğer hastalığı ve/veya endotelin reseptör antagonisti (ERA) tedavisi nedeniyle karaciğer fonksiyon testleri anormal olabilir [3]. Alta yatan bağ doku hastalığı, hepatit ve insan immün yetmezlik virüsünü (HIV) tespit etmek için serolojik testler gereklidir [3]. IPAH'lı hastaların %40'da genellikle düşük titrede (1:80) yüksek antinükleer antikorlar (ANA) bulunur [3]. KTEPH'li hastalar, antifosfolipid antikorları, antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagülanı dahil olmak üzere trombofili açısından taranmalıdır [3].

4. Radyolojik görüntüleme yöntemleri

İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaların %90'ında tanı anında akciğer grafisi anormaldir [3]. Pulmoner konusta belirginleşme, pulmoner arter çapında artış, budanmış ağaç manzarası, atriyal genişleme, sağ ventrikül hipertrofisi bulguları akciğer grafisinde görülebilecek bulgulardandır. Normal akciğer grafisi PH'i dışlatmaz [3]. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT), vasküler, kardiyak, parankimal ve mediastinal anormallikler hakkında önemli bilgiler sağlayabilen, yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. Yüksek çözünürlüklü BT (YÇBT), akciğer parankiminin ayrıntılı görüntülerini sağlar ve interstisyel akciğer hastalığı ve amfizem tanısını kolaylaştırır. YÇBT, klinik olarak PVOH şüphesi olduğunda da yardımcı olabilir. Kontrastlı BT anjiyografi, cerrahi olarak erişilebilir KTEPH kanıtı olup olmadığını belirlemede yardımcı olur [3]. PEA veya balon pulmoner anjiyoplastiden (BPA) fayda görebilecek kişileri belirlemek için KTEPH'in incelenmesi için çoğu hastada geleneksel pulmoner anjiyografi gereklidir. Kardiyak MR özellikle konjenital anomalilerin saptanmasında, kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde ve izlemde kullanılabilir.

5. Transtorasik Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi (TTE) PH tanısında önemli rolü olan tetkiklerden biridir. PH ve etiyolojisi hakkında güvenilir bir şekilde bilgi veren tek bir ekokardiyografik parametre yoktur [2]. Transtorasik ekokardiyografi, sürekli dalga Doppler ölçümlerinden PAB'ı tahmin etmek için kullanılır. PAB ölçümünde en sık kullanılan yöntem triküspit yetersizlik akım hızı

üzerinden sistolik PAB (sPAB) hesaplanmasıdır. sPAB Bernoulli denklemi kullanılarak zirve triküspit yetersizlik hızına (TRV) sağ atriyal basıncının eklenmesi ile hesaplanır [3]. Ekokardiyografik incelemeden elde edilen sonuçlar, PH olasılığını tayin etmeyi amaçlamalıdır [3]. PH olasılığı yüksek, orta veya düşük olarak değerlendirilebilir. (Tablo 8)

Tablo 8. Ekokardiyografik PH olasılığı

Zirve triküspit yetersizlik akımı hızı(m/sn)	Ek ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon bulguları	Ekokardiyografik PH olasılığı
≤ 2.8 m/sn veya ölçülemiyor	Yok	Düşük
≤ 2.8 m/sn veya ölçülemiyor	Var	Orta
2.9-3.4	Yok	
2.9-3.4	Var	Yüksek
>3.4	Gerek yok	

PH olasılık düzeyine atamayı kolaylaştırmak için, TRV'ye dayalı kriterlere ek olarak birkaç ek ekokardiyografik bulgu önerilmiştir. Ek ekokardiyografi bulguları tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. PH düşündürülen ek ekokardiyografik bulgular

A. Ventriküllerle ilgili	B. Pulmoner Arter ile ilgili	C. İVK ve SğA ile ilgili
SğV/SV bazal çap/alan >1	SğV çıkım yolu akselerasyon zamanı <105msan ve/veya orta sistolik çentiklenmede	İVK çapı >21mm ve azalmış inspiratuar kollaps ile (<%50 veya sessiz inspirasyon ile <%20)
İnterventriküler septumun düzleşmesi (sistol ve/veya diyastolde SV-EI>1.1)	Erken diyastolik pulmoner regürjitasyon hızı> 2.2m/sn	SğA alanı (sistol sonu)>18m ²
TAPSE/sPAB<0.55 mm/mmHg	PA çapı>aort kökü çapı PA çapı>25mm	

İVK: inferior vena kava, PA: pulmoner arter, SğA: sağ atrium, SğV: sağ ventrikül, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı SV: sol ventrikül, SV-EI: Sol Ventrikül Ekzantrik İndeksi, TAPSE- Triküspit Anüler Planının Sistolik Hareket Mesafesi

Ekokardiyografi PH'li hastalarda etiyoloji ve prognoz hakkında da önemli bilgiler vermektedir. PH'nin etiyolojik alt tiplerinin ayırımında özellikle sol kalp hastalıklarına bağlı PH'yi saptamada oldukça önemli bir role sahiptir. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik yetersizliği, kalp kapak hastalıkları, kardiyomiyopatilerin tanısı TTE ile rahatlıkla konula bilir. Doğumsal kalp hastalıklarına bağlı olarak gelişen PH varlığında TTE intrakardiyak şantların belirlenmesinde de yararlı olmaktadır. Günlük klinik pratikte, PH şüphesi varlığında sağ kalp

kateterizasyonuna yönlendirilecek hastaları belirlemede, etiyolojileri belirlemede, tedavinin takibi ve prognoz değerlendirilmesinde TTE, kolay ulaşılabilen, kolay uygulanabilir ve girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak önemli bir role sahiptir.

6. Sağ kalp kateterizasyonu

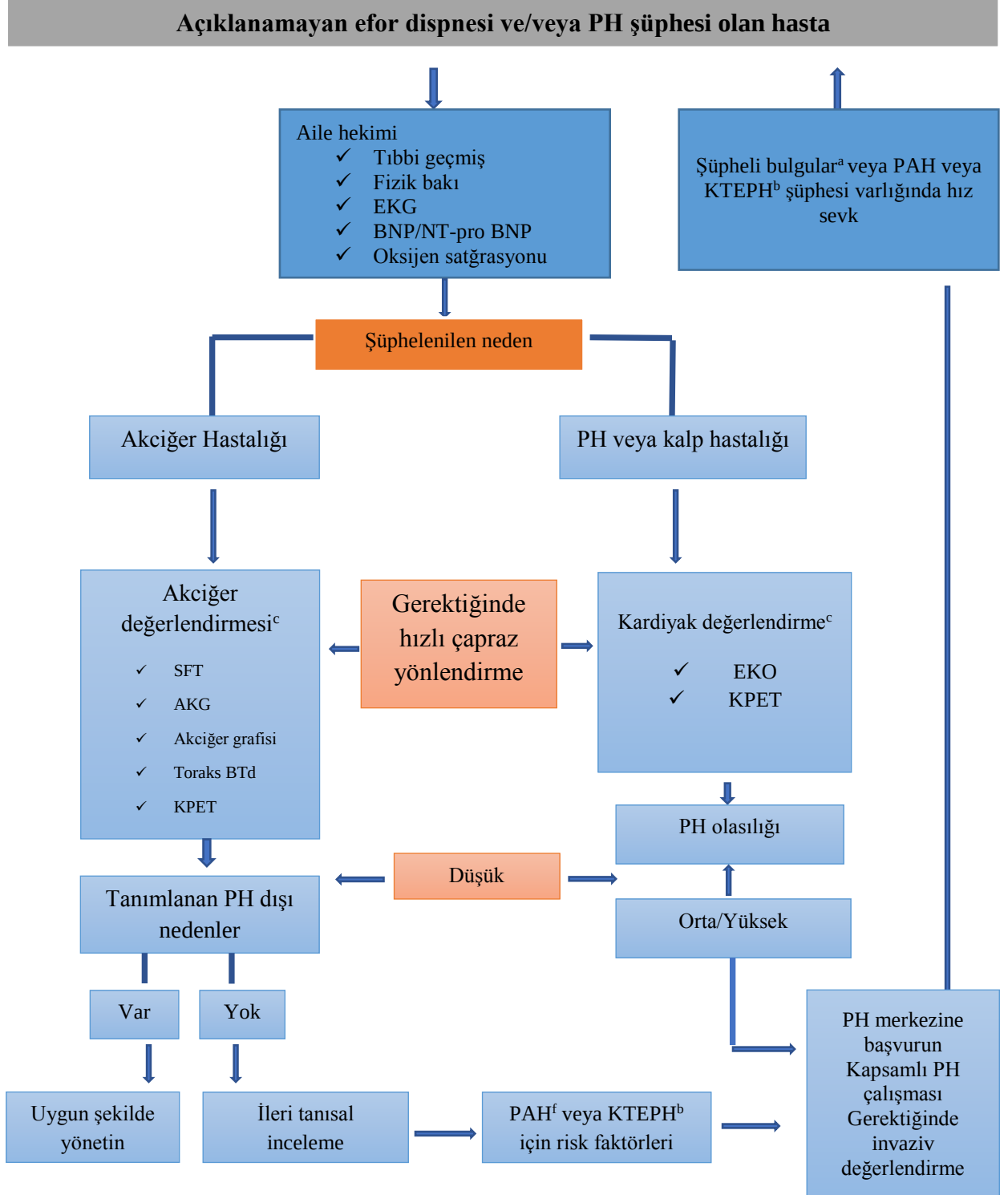
Pulmoner hipertansiyon tanısında sağ kalp kateterizasyonu altın standarttır. Hangi hasta grubuna SKK yapılacağına TTE ile yapılan PH olasılığına göre karar verilir. Düşük olasılıklı PH hastalarında ($TYAH \leq 2.8 \text{ m/sn}$ ve ek TTE bulgusu yok) PH risk faktörleri yok ise farklı tanılara yönelmek gerekecektir. Orta olasılıklı PH grubunda ($TYAH 2.9-3.4 \text{ m/sn}$ ve ek TTE bulgusu yok veya $< 2.8 \text{ m/sn}$ ve ek TTE bulguları) SKK gerekliliğine PH açısından risk grubunda olup olmamasına göre karar verilir. Hasta PH açısından risk grubunda bulunmuyorsa TTE ile takip, risk grubunda ise ileri tetkikler yapılmalı veya gerekirse (sonuç tanı ve tedavi yönetimini değiştirecek ise) SKK yapılması önerilmektedir [3]. Yüksek olasılıklı grupta ileri tetkikler veya gerekirse (sonuç tanı ve tedavi yönetimini değiştirecek ise) SKK yapılması gerekmektedir. Kalp kateterizasyonu ile elde edilen hemodinamik veriler; kalp içi basınç ölçümleri, oksimetrik çalışma, kardiyak debi ve vasküler direnç ölçümleri, var ise şant yönü gibi önemli parametrelerdir. (Tablo 10)

Tablo 10. SKK sırasında yapılması önerilen hemodinamik ölçümler ve hesaplamalar

Parametre	Normal değeri
Ölçümler	
Sağ atrial basınç, ortalama (SğAB)	2-6mmHg
Pulmoner arter basıncı, sistolik (sPAB)	15-30mmHg
Pulmoner arter basıncı, ortalama (oPAB)	8-20mmHg
Pulmoner arter saplama basıncı, ortalama (PASB)	$\leq 15 \text{ mmHg}$
Kardiyak debi (KO)	4-8l/dk
Karışık (Miks) venöz oksijen satürasyonu (SvO2)	%65-80
Arteriyel oksijen satürasyonu (SaO2)	%95-100
Sistemik kan basıncı	120/80mmHg
Hesaplamalar	
Pulmoner vasküler direnç (PVD) $PVD = (oPAB - PASB) / \text{debi}$	0.3-2WU
Pulmoner vasküler direnç indeksi (PVDI)	$3-3.5 \text{ WU.m}^2$
Toplam pulmoner direnç (TPD) $TPD = oPAB / \text{debi}$	$< 3 \text{ WU}$
Kardiyak indeks (KI)	$2.5-4 \text{ L/dk.m}^2$
Atım hacmi (SV)	60-100 mL
Atım hacim indeksi (SVI)	$33-47 \text{ mL/m}$
Pulmoner arter kompliyansı (PAK) $PAK = SV / (sPAB - dPAB)$	$> 2.3 \text{ mL/mmHg}$

dPAB: diyastolik pulmoner arter basıncı, oPAB: ortalama pulmoner arter basıncı, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı

Aşağıdaki şekilde PH tanı algoritması gösterilmiştir. (Şekil 2)
Şekil 2. PH tanı algoritması



^a semptomların hızlı ilerlemesi, ciddi derecede azalmış egzersiz kapasitesi, hafif eforla pre-senkop veya senkop, sağ kalp yetmezliği belirtileri; ^b PE öyküsü, kalıcı intravasküler cihazlar, inflamatuvar barsak hastalıkları, esansiyel trombozite, splenektomi, yüksek doz tiroid hormon replasmanı ve malignite; ^c uzman tarafından akciğer ve kalp değerlendirilmesi; ^d PH şüphesi varsa BT pulmoner anjiyografi önerilir; ^e Bağ dokusu hastalığı (özellikle sistemik skleroz), portal hipertansiyon, HIV enfeksiyonu ve ailede PAH öyküsünü içerir

AKG: arter kan gazı, BT: bilgisayarlı tomografi, BNP: Beyin Natriüretik Peptid, EKG: elektrokardiogram, EKO: ekokardiyografi, KPET: kardiyopulmoner egzersiz testi, KTEPH: kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, NT-proBNP: N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptid, PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon, PH: pulmoner hipertansiyon, SFT: solunum fonksiyon testleri

H. Pulmoner Hipertansiyonda Tedavi

1. Genel önlemler

Pulmoner Hipertansiyon tedavisi gruba göre belirlenmektedir. Tüm gruplarda ilk adım hastanın uzman merkezlere yönlendirilmesi olmalıdır. PH tedavisi genel önlemler, spesifik ilaç tedavileri ve destek tedavilerini içermektedir. Genel önlemler grup 1 PAH hastaları için önerilse de diğer PH grupları için de yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır [3, 47-49].

Genel önlemler fiziksel aktivite ve gözetim altında pulmoner rehabilitasyon (PR), gebelik, doğum kontrolü, infeksiyonlardan korunma, komorbiditelerin yönetimi, psikososyal destek, tedavilere uyum, genetik danışmanlık ve seyahat konularını içermektedir.

Pulmoner hipertansiyon hastaları için aşırı fiziksel aktivite önerilmemektedir, fakat hastalar ölçülü derecede aktif olmaya özen göstermelidirler. Gözetim altında pulmoner rehabilitasyonun hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [3, 47-49].

Gebelik PH hastalarında önemli mortalite nedenlerinden biridir [50]. En uygun doğum kontrol yöntemi ile ilgili görüş birliği yoktur. Birkaç doğum kontrol yöntemi aynı zamanda kullanılabilir. Östrojenin tromboemboli riski nedeni ile kullanımı önerilmez, yalnızca progesteron içeren preparatlar tercih edilmelidir [51].

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında influenza ve pnömokokk aşılı önerilmektedir [52].

Komorbiditelerin optimal tedavileri yapılmalıdır, aksi halde hastalığın gidişatını kötü yönde etkileyebilir.

Uçak yolculuklarında oda havasında parsiyel oksijen basıncı 60mmHg'nin altında olan PH hastaları için oksijen tedavisi endikasyonu vardır.

Sporadik, ailesel ya da anoreksijenlere bağlı PAH'lı hastalara, pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozisli hastalara, kalıtsal bir mutasyon taşıma riski nedeniyle genetik testlerin yapılması ve genetik danışmanlık desteği önerilmelidir [3, 53].

Pulmoner Hipertansiyon hastalarında destek tedavileri diüretikler, oksijen tedavisi, digoksin ve diğer kardiovasküler ilaçlar, anemi tedavisi başlıkları altında incelenebilir.

Sağ kalp yetmezliği olan ve kardiyak yüklenme kliniği olan hastalarda diüretik tedaviler fayda sağlamaktadır.

Oda havasında parsiyel oksijen basıncı 60 mmHg'nin altında olan hastalara oksijen tedavisi önerilmektedir.

Pulmoner Hipertansiyon hastalarında demir eksikliği anemisi yaygındır ve egzersiz kapasitesini etkilemektedir. Hastalar demir eksikliği açısından takip edilmeli ve gerektiğinde replasman yapılmalıdır.

2. Spesifik ilaç tedavileri

Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavilerle semptomlarda, hastalık progresyonunda, mortalitede azalma, egzersiz kapasitesinde artış saptanmıştır [54]. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarıyla yapılmış 23 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan metaanalizde, PAH spesifik tedavi ile mortalitede %43; hastaneye yatış oranında ise %61 azalma olduğu bildirilmiştir [55, 56].

Kalsiyum kanal blokerleri: Sağ kalp kateterizasyonunda akut vazodilatör teste yanıt veren olgularda yararlı oldukları gösterilmiştir [56, 57]. Vazoreaktivite testi negatif olan olgulara KBB tedavisi verilmemelidir. En sık kullanılan ilaçlar nifedipin, diltiazem ve amlodipindir [58, 59]. KKB'lerin günlük dozları yüksektir, kademeli olarak artırılmalıdırlar. İlaç dozları; nifedipin 120-240mg/gün, amlodipin 20mg/gün, diltiazem 240-720mg/gündür. 3-4ay sonra SKK tekrar edilmeli, hemodinamik düzelme olmamışsa diğer spesifik tedaviler denenmelidir.

Prostasiklin analogları ve prostasiklin reseptör agonistleri: Endotel hücreleri tarafından üretilen prostasiklin tüm damarlarda kuvvetli vazodilatasyon yapar.

Epoprostenol yarılanma ömrü 3-5dk olan, infüzyon pompası ve kateter aracılığı ile kesintisiz uygulanan prostasiklin analogudur. Etkinliği İPAH ve sklerodermaya bağlı PAH, fonksiyonel sınıf 3-4 olan hastalarda bakılmış ve semptomları azalttığı, egzersiz kapasitesini artırdığı, hemodinamiyi düzelttiği gösterilmiştir [60-62]. Yan etkileri; baş dönmesi, bulantı-kusma, diyare, çene eklemde ağrı, baş ağrısı, nazofarenjit, hipotansiyon ve yüzde kızarıklıktır. Sürekli infüzyon şeklinde verildiği için verilme yolu ile ilgili de yan etkileri görülebilir: bunlar; kateter ilişkili infeksiyonlar, sepsis, tromboembolik olaylar, kanama, ilacın verilme sisteminde bozulmaya bağlı etkilerdir. İlacın ani kesilmesi ile "rebound" pulmoner hipertansiyon, klinik kötüleşme ve ölüm izlenebilir [63, 64].

İloprost inhale, intravenöz ve oral yolla uygulanabilen prostasiklin analogudur. İn hale iloprostun kullanıldığı bir çalışmada PAH ve KTEPH hastalarında semptomlarda, pulmoner vasküler dirençte (PVD) düzelme, egezersiz kapasitesinde artış saptanmıştır [65]. Yan etki olarak yüzde kızarıklık, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, çarpıntı, çene eklemde ağrı, bulantı-kusma görülebilir.

Treprostinil intravenöz ve subkutan uygulanabilen prostasiklin analogudur. Subkutan uygulama infüzyon pompası ve subkutan kateterle gerçekleştirilir. İlacın PAH grubunda değerlendirildiği çalışmada egzersiz kapasitesinde artma, hemodinami ve semptomlarda iyileşme gözlenmiştir [66]. Yan etkileri baş ağrısı, bulantı, diyare, çene eklemde ağrı, alt

ekstremitelerde ödem, sistemik hipotansiyon olabilir [63, 64]. Ek olarak enjeksiyon yerinde ciddi ağrı, cilt nekrozu ve infeksiyonu en önemli yan etkilerindendir.

Beraprost oral yoldan uygulanan prostasiklin analogudur. Yalnızca Japonya’da onaylıdır. Çalışmalarda egzersiz kapasitesinde artış sağladığı gösterilmiştir [67, 68].

Seleksipag seçici prostasiklin reseptör agonisti olan, oral yoldan kullanılan ilaçtır. Türkiye’de grup 1 PAH hastalarında endikasyonu bulunmaktadır. Seleksipag ile monoterapi veya kombine tedavi alan hastalardan oluşan çalışmada morbidite ve mortaliteyi %39 oranında azalttığı gösterilmiştir [69]. Seleksipag günde 2 defa 200 mcg dozdan haftalık titrasyonla 1.600 mcg/gün dozunda çıkılarak uygulanır. Kullanımında; miyalji, çene eklemine ve ekstremitelerde ağrı, baş ağrısı, bulantı-kusma ve diyare izlenebilir. Yan etkiler zamanla azalma gösterir. Prostonoidlerle tedavi düşük dozlarla başlanarak tolerans varlığına göre kademeli olarak artırılmalıdır.

Endotelin reseptör antogonsiteleri (ERA): Endotelin-1, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde endotelin-A ve endotelin-B reseptörlerine bağlanarak vazokonstriktör etkiler yaratır. Bu reseptörlerin tek başına seçici bloke edilmesi veya her iki reseptörün bloke edilmesinin etkilerinin benzer olduğu gösterilmiştir [2]. ERA’lar teratojendirler ve gebelikte kullanılmamalıdır.

Bosentan endotelin A ve B reseptör antagonistidir. PAH hastalarının değerlendirildiği çalışmalarda hemodinami, fonksiyonel kapasitede iyileşme sağlamıştır [70-74]. PAH tedavisinde ilk onaylı ilaç bosentandır. Bosentan dozu 2x62.5 mg/gün ile başlanarak bir ay kullanımı takiben 2x125 mg/ gün dozuna titre edilerek uygulanır.

Ambrisentan endotelin A reseptörünü seçici olarak bloke eden ERA’dır. Ambrisentan çalışmalarda değerlendirilmiş, İPAH, bağ dokusu hastalıkları ve HIV infeksiyonu ile bağlantılı PAH hastalarında semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman açısından etkin olduğu gösterilmiştir [75, 76]. İlacın onaylanmış dozu 5mg/gündür, tolere edilebiliyor ise 10mg/güne çıkılabilir.

Masitentan her iki endotelin reseptörüne etkili ERA’dır. Masitentan ile yapılan çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında masitentan alan grupta mortalite ve morbiditenin anlamlı olarak azaldığı ve egzersiz kapasitesinin arttığı görülmüştür. [77]. İnoperabl KTEPH olgularının değerlendirildiği bir başka çalışmada, masitentan alan grupta PVD’nin azaldığı, yürüme mesafesinin arttığı bulunmuştur [78]. Masitentan dozu günlük 10 mg’dır. ERA’larla ilişkili yan etki etkiler; hepatotoksisite, periferik ödem ve anemidir. Bosentanda hepatotoksisite riski diğerlerine göre daha fazladır. Ambrisentan ise karaciğer toksisitesi açısından düşük risklidir. Ambrisentanda periferik ödem yan etkisi daha belirgindir. Anemi, bosentan ve masitentanda daha belirgin olup, ambrisentanda bu yan etki daha az görülmektedir.

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri ve guanilat siklaz stimülatörleri:

Fosfodiesteraz tip-5 (PDE-5) enzimi siklik guanozin monofosfat (cGMP) yıkımından sorumlu olup, bu enizmin inhibisyonu nitrik oksit/cGMP yolu üzerinden vazodilatasyona yol açmaktadır. Akciğer damarlarında PDE-5'nin fazla miktarda bulunması sebebi ile, PAH'ta PDE-5i'lerin etkileri araştırılmıştır [79-81].

Sildenafil seçici PDE-5 inhibitörüdür. Pozolojisi 3x20mg'dır. Sildenafil ile yapılan çalışmada egzersiz kapasitesi, semptomlar ve hemodinamide düzelme olduğu saptanmıştır [82-84].

Tadalafil de oral kullanılan, seçici PDE-5 inhibitörüdür. Günde 1 kez oral yolla kullanılır. Tadalafil ile yapılan çalışmalarda yüksek dozda egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen süre bakımından olumlu sonuçlar elde edilmiştir [85].

Vardenafil günde iki defa kullanılan bir PDE tip 5 inhibitörüdür. 66 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada(RKÇ) günde iki kez 5 mg vardenafil alan olgularda egzersiz kapasitesi, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zamanda düzelme görülmüştür[86]. Türkiyede vardenafil bulunmamaktadır.

Riociguat; guanilat siklaz (sGC) stimülatörü olup, cGMP üretimini artırır. Riociguatla yapılan 261 KTEPH (CHEST-1) ve 443 PAH'lı (PATENT-1) olgunun dahil edildiği çalışmada egzersiz kapasitesi, hemodinami, fonksiyonel sınıf ve klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede düzelme olduğu gösterilmiştir [87, 88]. Riociguatın hem PAH hem de KTEPH'de onayı mevcuttur. Kullanımı oraldir. Başlangıç dozu 0.5mg, günde 3 kezdir, yan etkiler kontrol edilerek titre edilip doz artırılarak optimum doz olan günde 3 kez, 2.5 mg'a ulaşılmaya çalışılır. Riociguatın diğer PDE tip 5 inhibitörleri ile kombinasyonu kontraendikedir [87, 88]. PDE-5 inhibitörlerinin yan etkileri baş ağrısı, yüzde kızarıklık, dispepsi, miyalji, burun kanaması ola bilir. Riociguatın en sık yan etkisi doza bağlı olarak hipotansiyondur.

Spesifik ilaç tedavileri Grup 1 PAH, inoperabl ve/veya postoperatif persistan kronik tromboembolik PH (Grup 4) hastalar için önerilmektedir. Grup 5 hastalarda prekapiller komponenti hakim PH'de ise uzman merkezlerde PAH spesifik tedaviler denenebilir.

I. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Hastalarında Risk Değerlendirmesi

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında tedavi planı yapılması, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, mortalitenin belirlenmesinde çok değişkenli risk skorlamaları kullanılmaktadır. Literatürde Amerika Birleşik Devletleri'nde erken ve uzun vadeli PAH hastalık yönetimi risk değerlendirme kayıt sisteminde (REVEAL), İsveç PAH kayıt sisteminin kullandığı, Fransız Pulmoner Hipertansiyon Birliği'nin önerdiği, ESC/ERS'nin önerdiği risk değerlendirme skorları mevcuttur. PH'nin 2015 ESC/ERS tanı ve tedavi kılavuzunda risk değerlendirmesi düşük, orta ve yüksek ölüm riskindeki hastaları sınıflandırmak için kullanılan

multiparametrik yaklaşıma dayanmaktaydı [2]. 2022 ERS /ESC kılavuzunda risk sınıflaması, tanı için düşük (<%5), orta (%5-20) ve yüksek (>%20) olmak üzere üçe, takip için ise düşük, orta-düşük, orta-yüksek, ve yüksek olmak üzere dörde ayrılacak şekilde güncellenmiştir. Yakın tarihte yapılan, 4000 hastayı içeren iki çalışmada prognostik faktörler olarak 6 DYM, DSÖ-FS, Pro-BNP kullanılarak 4 katmanlı risk skorlama modelini değerlendirildi ve bu modelin en az 3 katmanlı model kadar performans gösterdiği görüldü [2]. Tüm çalışmalarda DSÖ-FS, 6 DYM ve Pro BNP yüksek prediktif değere sahip değişkenler olarak belirlendi [2]. Tablo 11’de üçlü risk sınıflaması, Tablo 12’de takip için geliştirilen dördü risk sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 11. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda risk değerlendirmesi

Prognoz belirleyicileri (1 yıllık mortalite)	Düşük risk (<%5)	Orta risk (%5-20)	Yüksek (>%20)
Sağ kalp yetmezliği bulguları	yok	yok	var
Klinik belirti ve bulgulara progresyon	yok	yavaş	hızlı
Senkop	yok	Arada bir	tekrarlayıcı
DSÖ-FS	I, II	III	IV
6DYM	>440m	165-440m	<165m
KPET	Zirve VO ₂ >15ml/dk/kg (beklenenin %65’inden fazlası) VE/VCO ₂ <36	Zirve VO ₂ 11-15ml/dk/kg (beklenenin %35-65) VE/VCO ₂ 36-44	Zirve VO ₂ <11 ml/dk/kg (beklenenin <%35) VE/VCO ₂ >44
Biyobelirteçler	BNP<50ng/l NT-proBNP<300ng/l	BNP 50-800ng/l NT-proBN 300-1100ng/l	BNP>800ng/l NT-proBNP>1100ng/l
Ekokardiyografi	SğA alan<18sm ² TAPSE/sPAB>0.32mm/mmHg Perikardiyal efüzyon yok	SğA alan 18-26sm ² TAPSE/sPAB 0.19-0.32mm/mmHg Perikardiyal efüzyon minimal	SğA alan>26sm ² TAPSE/sPAB<0.19mm/mmHg Orta veya çok miktarda perikardiyal efüzyon
Kardiyak MR	SğVEF>%54 SVI>40ml/m ² SğV sistol sonu volüm indeksi < 42 ml/m ²	SğVEF %37-54 SVI 26-40ml/m ² SğV sistol sonu volüm indeksi 42-54 ml/m ²	SğVEF < %37 SVI <26 ml/m ² SğV sistol sonu volüm indeksi >54 ml/m ²
Hemodinami	SğAB<8mmHg Kİ≥2.5 l/dk/m ² SVI>38ml/m ² SVO ₂ >%65	SğAB 8-14 mmHg Kİ 2.0-2.4 l/dk/m ² SVI 31-38ml/m ² SVO ₂ %60-65	SğAB >14 mmHg Kİ < 2 dk/m ² SVI <31ml/m ² SVO ₂ < %60

6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, BNP: Beyin Natriüretik Peptid, DSÖ: dünya sağlık örgütü, EF: ejeksiyon fraksiyonu, FS: fonksiyonel sınıf, Kİ: kardiyak indeks, KPET: kardiyopulmoner egzersiz testi, MR: manyetik rezonans, NT-proBNP: N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptid, SğA: sağ atrium, SğAB: sağ atrium basıncı, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, SğV: sağ ventrikül, TAPSE: Triküspit Anüler Planının Sistolik Hareket Mesafesi, VE/VCO₂: dakika ventilasyonu-karbondioksit üretim ilişkisi, VO₂: oksijen tüketimi

Tablo 12. Takip için basitleştirilmiş dört katmanlı risk değerlendirme tablosu

Prognostik faktörler	Düşük risk	Orta-düşük risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Puanlar	1	2	3	4
DSÖ-FS	1 veya 2	-	3	4
6 DYM, m	>440	320-440	165-319	<165
BNP veya	<50	50-199	200-800	>800
NT pro BNP ng/l	<300	300-649	650-1100	>1100

6DYM:6 dakika yürüme mesafesi, BNP: beyin natriüretik peptid, DSÖ: dünya sağlık örgütü, FS: fonksiyonel sınıf, NT-proBNP: N-terminal pro beyin natriüretik peptid

III. GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Pulmoner Hipertansiyon Kliniği'nde 2010 Ocak-2022 Ocak tarihleri arasında SKK ile PH tanısı konulan 260 olgu çalışmaya alındı. Bu olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya tüm PH grupları ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)'ın alt grupları dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, PH grubu, ek hastalıkları, semptomlarının başlangıcından tanıya kadar geçen süreleri, takip süreleri, tanı anındaki Dünya Sağlık Örgütü-Fonsiyonel Sınıfı (DSÖ-FS) , transtorasik ekokardiyografi bulguları (sistolik PAB, perikardiyal efüzyon), pro-beyin natriuretik peptid (pro-BNP) değerleri, SKK bulguları, 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM), solunum fonksiyon testlerinden 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1 ml,%), zorlu vital kapasite (FVC, ml, %), karbon monoksit difüzyon kapasitesi değerleri (DLCO, %), aldıkları PAH spesifik tedaviler, tedavi yan etkileri, kullandıkları antikoagülan tedaviler, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) olguları için pulmoner endarterektomi (PEA) yapılıp yapılmadığı kaydedildi. SKK tarihi tanı tarihi olarak alındı. Hastaların sağkalımları ve sağkalıma etki eden faktörler analiz edildi.

İstatiksel analiz; Microsoft Excel ve IBM SPSS istatistikleri sürüm 21.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., ABD) kullanıldı. Kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Niteliksel değişkenlerin karşılaştırması Pearson Ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Kurtosis-Skewness testleri ile değerlendirildi. Varyans homojenliği A Student's t-testi ile test edildi. Bağımsız gruplarda karşılaştırma için Mann Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier ve Cox regresyon yöntemleri kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve istatistiksel anlamlılık düzeyü $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

A. Çalışma Popülasyonu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Pulmoner Hipertansiyon Polikliniği'nde sağ kalp kateterizasyonu ile tanı konan, pulmoner hipertansiyon nedeniyle takibe alınan hastaların özellikleri değerlendirmeye alındı. 2010-2022 yılları arasında 260 hastaya SKK ile pulmoner hipertansiyon tanısı konmuştu.

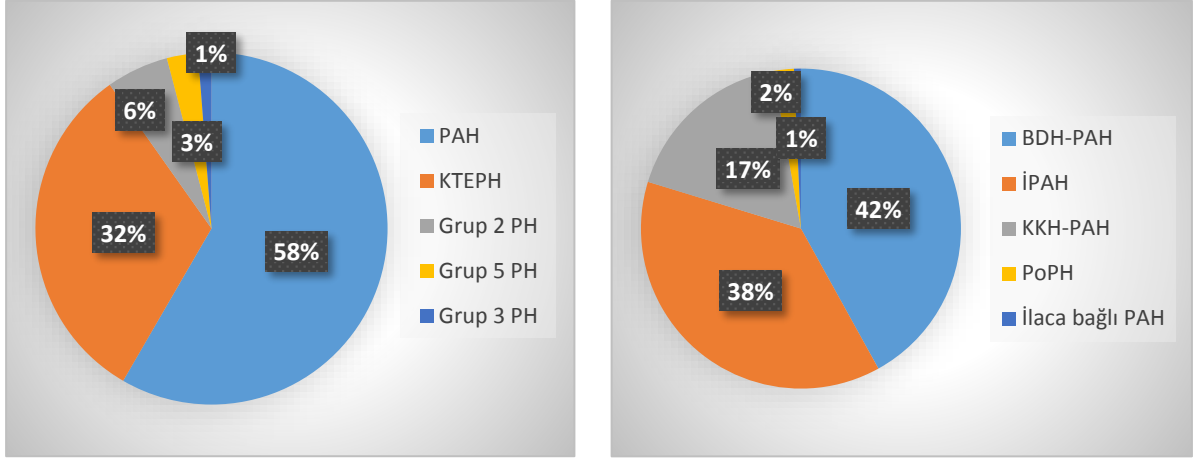
Tüm gruplarda 63 (%24.2) erkek, 197 (%75.8) kadın hasta olup yaş ortalaması 54.6 ± 16.6 (yaş aralığı: 18-90) olarak sonuçlandı. Hastaların ortalama takip süresi 36.9 ± 38.2 ay, semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalaması 13.1 ± 13.0 ay idi. Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflamasına göre hastaların çoğunluğu FS II ve III'te toplanmıştı (Tablo 13).

Tablo 13. PH olgularının genel özellikleri.

Cinsiyet	
Kadın, n (%)	197 (75.8)
Erkek, n (%)	63 (24.2)
Ortalama yaş, yıl (ort $\pm$ SD)	54.6 ± 16.6 (18-90)
Tanı süresi, ay (ort $\pm$ SD)	13.1 ± 13.0 (1-60)
Takip süresi, ay (ort $\pm$ SD)	36.9 ± 38.2 (0-187)
DSÖ-FS, n (%)	
II	118 (45.4)
III	126 (48.5)
IV	16 (6.2)

Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflamasına göre hastalar 5 ana grupta değerlendirilmekle beraber, grup 1'in alt grupları da değerlendirildi. Grup 1'de 143 (%55.0), grup 2'de 14 (%5.4), grup 3'de 3 (%1.2), grup 4'de 78 (%30) ve grup 5'de 7 (%2.7) hasta vardı. Grup 1-PAH alt gruplarında BDH-PAH tanısı ile 60 (% 23.1), İPAH tanısı ile 54 (%20.8), KKH-PAH tanısı ile 25 (%9.6), portopulmoner HT tanısı ile 3 (%1.2) ve ilaca bağlı PAH tanısı ile izlenen 1 (%0.4) hasta vardı. On altı (%6.1) hastaya PH ön tanısı ile SKK yapıldı, normal hemodinamik bulgular veya hafif PH saptandı, bu hastalar tarafımızca takibe alındı. Hastalar esas olarak grup 1 (İPAH ve BDH-PAH) ve grup 4'te toplanmıştı. (Şekil 3).

Şekil 3. PH ve PAH alt gruplarına göre hasta dağılımı



Pulmoner Hipertansiyon grupları arasında demografik özellikler incelendi. PH grupları arasında hastaların yaş ortalamasının benzer olduğu görüldü. Grup 5 PH hariç tüm gruplarda kadın hastaların sayısı daha fazla bulunmuştur (Tablo 14).

Tablo 14. Pulmoner hipertansiyon gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı

	Grup 1 PAH	Grup 2 PH	Grup 3 PH	Grup 4 PH	Grup 5 PH
Yaş, yıl (ort±SD)	52.2±17.3	59.0±9.4	63±12.2	57.4±16.9	52.8±9.3
Cinsiyet, n (%)					
Kadın	112 (43.1)	11 (4.2)	2 (0.8)	55 (21.2)	3 (1.2)
Erkek	31 (11.9)	3 (1.2)	1 (0.4)	23 (8.8)	4 (1.5)

Pulmoner arteriyel hipertansiyon alt gruplarının da demografik özellikleri analiz edildi. PAH alt grupları içerisinde ise BDH-PAH grubunun yaş ortalamasının (57.1±13.3) daha yüksek, KKH-PAH grubunun yaş ortalamasının (35.7±16.3) düşük olduğu görüldü. Tüm PAH alt grupları arasında kadın hastaların sayısı daha fazla görüldü (Tablo 15).

Tablo 15. Pulmoner arteriyel hipertansiyon alt gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı

	İPAH	BDH-PAH	KKH-PAH	İlaça bağlı PAH	PoPH
Yaş, yıl (ort±SD)	54.4±17.8	57.1±13.3	35.7±16.3	53	53.6±16
Cinsiyet, n (%)					
Kadın	38 (14.6)	55 (21.2)	15 (5.8)	1 (0.4)	3 (1.2)
Erkek	16 (6.2)	5 (1.9)	10(3.8)	0	0

Hastaların toplam 145'nin (%55.8) ek hastalığı mevcut idi. Bunlardan; 73'ü (%28.1) HT, 43'ü (%16.5) DM, 25'i (%9.6) hipotiroidi, 24'ü (%9.5) ritim bozukluğu, 23'ü (%8.8) İAH, 20'i (%7.7) KAH, 14'ü (%5.4) UAS/OHS, 11'i (%4.2) obstruktif akciğer hastalığı, 11'i (%4.2) nörolojik hastalık, 9'u (%3.5) malignite, 9'u (%3.5) hematolojik hastalık idi. Ritim bozukluğu olarak 21 hastada atrial fibrilasyon, 1 hastada supraventriküler taşikardi ve 2 hasta AV tam blok nedeni ile pacemaker kullanım öyküsü vardı. Malignite öyküsü olan hastaların 2'sinde akciğer kanseri, 2'sinde lenfoma, 3'ünde meme kanseri, 1'inde kolon ve akciğer kanseri, 1'inde akciğer kanseri ve lenfoma tanısı mevcuttu. Hematolojik hastalıklardan; hastaların 2'inde miyelodisplastik sendrom, 1'inde talasemi, 1'inde orak hücreli anemi, 1'inde POEMS sendromu, 1'inde otoimmün hemolitik anemi ve esansiyel trombositoz, 1'inde otoimmün hemolitik anemi, 1'inde esansiyel trombositoz, 1'inde İTP tanısı mevcut idi. Nörolojik hastalıklar olarak hastaların 1'inde huzursuz bacak sendromu, 4'ünde Alzheimer hastalığı, 1'inde Myastenia Gravis, 1'inde Parkinson, 1'inde epilepsi, 3'ünde geçirilmiş serebro vasküler hastalık öyküsü vardı.

B. Tanı anındaki Bulgular

Tanı anında saptanan transtorasik ekokardiyografi, sağ kalp kateterizasyonu, laboratuvar bulguları, solunum fonksiyon testleri, 6 dakika yürüme mesafesi analiz edildi (Tablo 16).

Tablo 16. Olguların tanı aşamasındaki özellikleri

Bulgular	ort±SD
TTE bulguları	
sPAB, mmHg	70.5±26.2
Perikardiyal efüzyon, n (%)	30 (11.5)
SKK bulguları	
sPAB, mmHg	65.7±29.3
dPAB, mmHg	24.1±14.7
oPAB, mmHg	39.9±19.2
SğAB, mmHg	5.5±6.1
PVR, WÜ	7.1±4.8
PKUB, mmHg	11.03±4.9
KO, l/dk	4.4±1.8
Kİ, L/dk/m ²	2.4±1.01
Laboratuvar	
NT-proBNP, pg/ml	1770±3014
Fonksiyonel değerlendirme	
FVC, ml	2244±993
FVC, %	80.4±56.3
FEV1, ml	1853±827
FEV1, %	74.2±22.1
DLCO, %	59.2±26.5
6 DYM, m	306±131

C. Tedavi Özellikleri

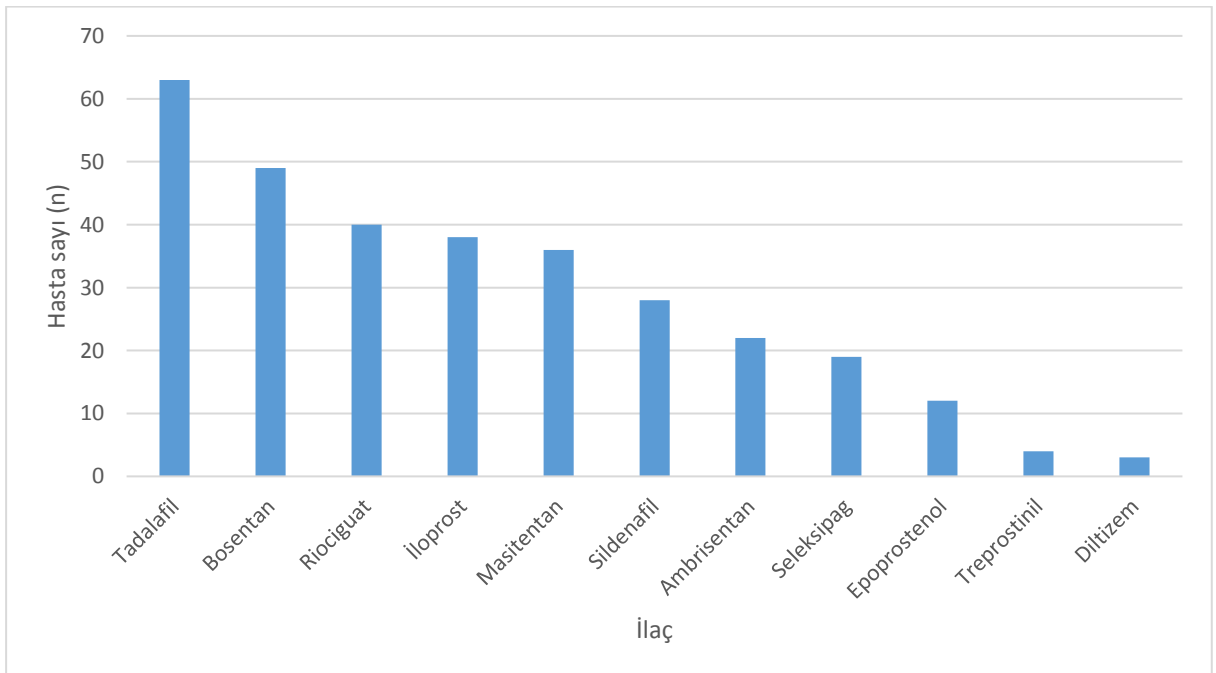
Hastaların tedavi özellikleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Olguların tedavi özellikleri

Tedavi özelliği	n
Monoterapi	91
İkili tedavi	68
Üçlü tedavi	30
Endarterektomi	18
Antikoagülan	106
Tedavisiz	66

Tedavi almayan olgular incelendiğinde 16 hastanın hemodinamik bulguları normal veya hafif PH saptandığı için, 13 hastanın PEA sonrası stabil olduğu için, 14 hasta SKH-PAH nedeni ile, 3 hasta grup 3 PH, KTEPH tanılı 2 hastada ilaca bağlı yan etki geliştiği için, KTEPH tanılı 18 hastanın spesifik tedavi onayının o dönem olmaması nedeni ile sadece antikoagülan tedavi verilerek izlendiği anlaşılmıştır. Olguların 91’nin (%35) monoterapi, 68’nün (%26.2) ikili tedavi, 30’nun (%11.5) üçlü tedavi aldığı görüldü. PAH spesifik ajanlar incelendiğinde nitrik oksit/cGMP yolağını etkileyen ilaçlarının daha çok tercih edildiği görülmüştür (Şekil 4).

Şekil 4. PAH spesifik tedaviler



Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedaviler incelendiğinde 98 hastaya kombinasyon (ikili ve üçlü) tedavileri verildiği görüldü. İkili ilaç kombinasyonlarından masitentan ve tadalafil, üçlü ilaç kombinasyonlarından iloprost, bosentan ve sildenafil kombinasyonunun daha çok kullanıldığı görüldü. Tablo 18’de kullanılan ilaç kombinasyonları gösterilmiştir (Tablo 18)

Tablo 18. İkili ve üçlü ilaç kombinasyonları

İkili kombinasyon	n	Üçlü kombinasyon	n
Bosentan+Sildenafil	4	Seleksipag+Ambrisentan+Tadalafil	3
Seleksipag+Tadalafil	4	İloprost+Masitentan+Tadalafil	2
Bosentan+Riociguat	2	Epoprostenol+Bosentan+Tadalafil	3
Bosentan+Tadalafil	8	Seleksipag+Masitentan+Tadalafil	3
Ambrisentan+Riociguat	2	Epoprostenol+Ambrisentan+Tadalafil	2
Masitentan+Tadalafil	9	Treprostinil+Ambrisentan+Tadalafil	1
İloprost+Tadalafil	5	Seleksipag+Bosentan+Tadalafil	3
İloprost+Riociguat	2	Seleksipag+Masitentan+Sildenafil	1
Masitentan+Riociguat	4	İloprost+Bosentan+Tadalafil	3
Diltizem+Ambrisentan	1	Treprostinil+Masitentan+Tadalafil	1
Ambrisentan+Tadalafil	3	İloprost+Bosentan+Sildenafil	6
Epoprostenol+Bosentan	1	Seleksipag+Bosentan+Sildenafil	1
Masitentan+Sildenafil	5	Epoprostenol+Masitentan+Sildenafil	1
Seleksipag+Masitentan	2		
İloprost+Ambrisentan	1		
Treprostinil+Riociguat	1		
Ambrisentan+Sildenafil	1		
İloprost+Sildenafil	2		
Epoprostenol+Tadalafil	2		
Diltizem+Bosentan	1		
İloprost+Bosentan	3		
Epoprostenol+Sildenafil	1		
Treprostinil+Tadalafil	1		
Amlodipin+İloprost	1		
Seleksipag+Sildenafil	2		

Prostasiklin grubu ilaçların kullanımına bağlı 21 hastada yan etki gelişmiştir. Yan etki olarak baş ağrısı ve hipotansiyon daha çok, ilacın verilme yoluna bağlı, çene ağrısı, flushing'in daha az hastada görüldüğü anlaşılmıştır. Endotelin reseptör antagonistleri grubu ilaçlarının kullanımına bağlı 13 hastada ilaca bağlı yan etki görülmüştür. Bu yan etkilerin; 2 hastada hepatotoksisite gelişmesi ve genellikle farklı nedenlere bağlı ilacı tolere edememe durumu olduğu görüldü. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE-5i) ve guanilat siklaz stimülatörleri grubu ilaçların yan etkileri inceleniğinde 8 hastada yan etki geliştiği görüldü. Bunlar; hepatotoksisite, hipotansiyon idi.

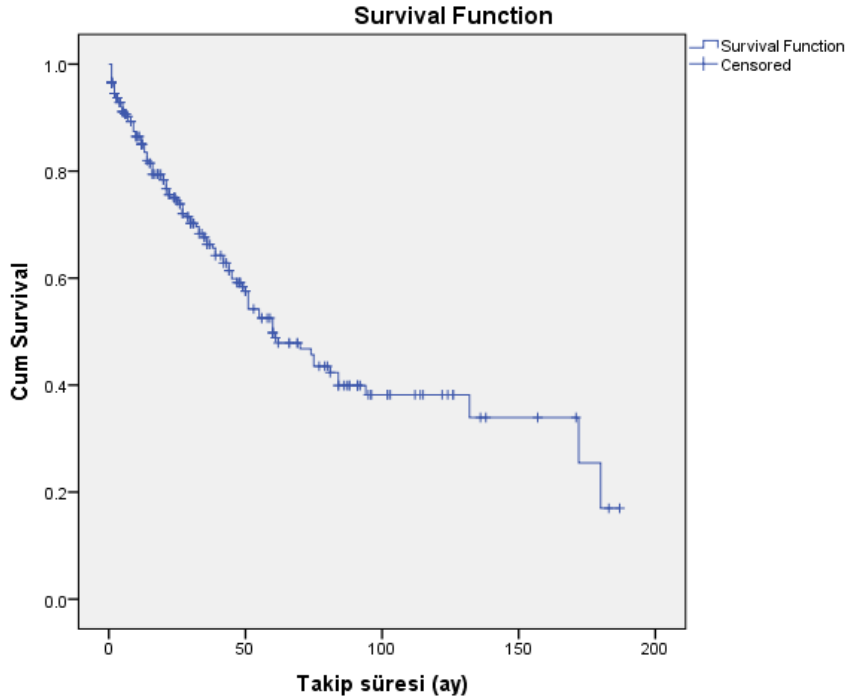
Sağkalım analizleri

Çalışma grubunu oluşturan PH hastaların ortalama sağkalım süresi 89.5 ± 6.3 ay idi. Hastaların 1, 3 ve 5 yıllık sağkalımları analiz edildi (Tablo 19).

Tablo 19. PH olgularının genel sağkalım analizi

1 yıllık sürvi	% 86
3 yıllık sürvi	% 73
5 yıllık sürvi	% 65

Şekil 5. PH olgularının sağkalım eğrisi

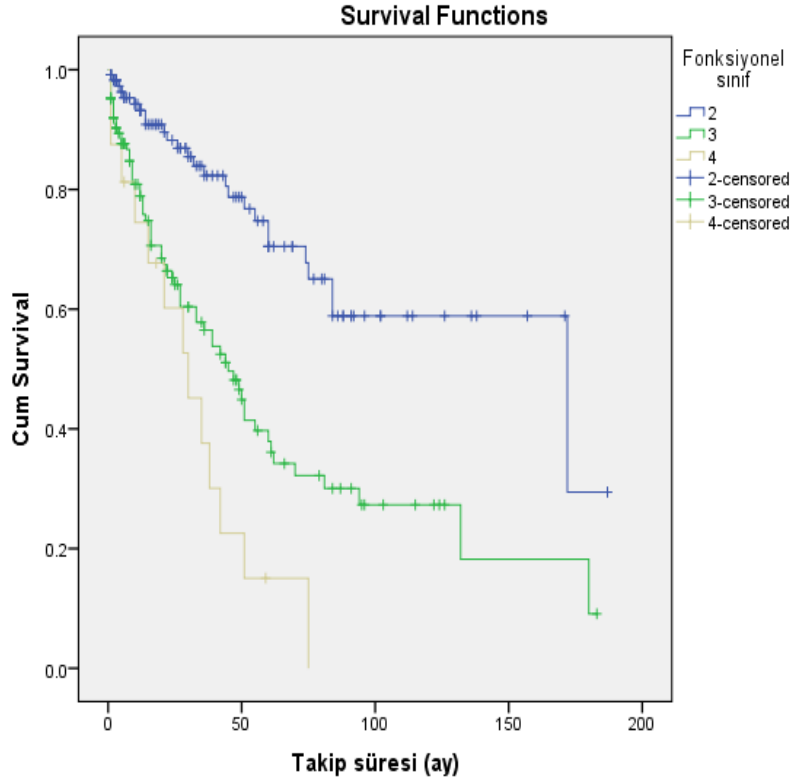


Çalışma grubunu oluşturan hastarın Dünya Sağlık Örgütü-fonksiyonel sınıflarına göre de sağkalım analizleri yapıldı (Tablo 20).

Tablo 20. DSÖ-FS'ye göre sağkalım

DSÖ-FS	Sağkalım, ay (ort±SD)
II	124±9.5
III	68.1±8.1
IV	31.8±6.3

Şekil 6. PH olgularının DSÖ-FS'ye göre sağkalım eğrisi



Grup 1-PAH ve grup 4-KTEPH grubunun 1, 3 ve 5 yıllık sağkalımları analiz edildi. PAH grubunun ortalama sağkalım süresi 85.5±8.1 ay, KTEPH grubunun sağkalım süresi 92.7±10.6 ay idi. PAH ve KTEPH grubuna dahil olan hastaların sağkalımları Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. PAH ve KTEPH hastalarının sağkalımı

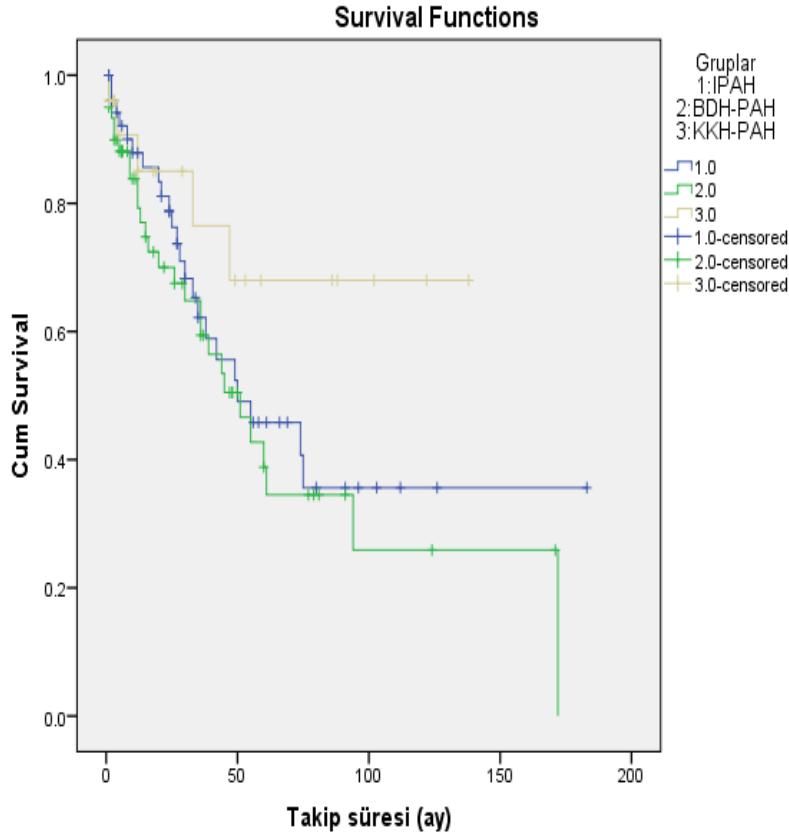
Sağkalım (%)	PAH	KTEPH
1 yıllık	%86	%89
3 yıllık	%70	%83
5 yıllık	%62	%69

Pulmoner arteriyel hipertansiyon alt gruplarından İPAH, BDH-PAH ve KKH-PAH hastalarının 1,3 ve 5 yıllık sağkalımları analiz edildi. İPAH grubunun ortalama sağkalım süresi 87.8 ± 12.9 , BDH-PAH grubu için 71.6 ± 11.9 , KKH-PAH grubu için 101.5 ± 8.3 ay idi. Tablo 22’de 3 alt grup için sağkalım analiz sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 22. İPAH, BDH-PAH, KKH-PAH gruplarının sağkalımı

Sağkalım (%)	İPAH	BDH-PAH	KKH-PAH
1 yıllık	%90	%81	%88
3 yıllık	%70	%68	%80
5 yıllık	%61	%58	%80

Şekil 7. PAH alt grupları için sağkalım eğrisi



Bazal karakteristik özelliklerin sağkalım için anlamlı parametre olup olmadıklarını araştırmak için analiz yapıldı. Sonuçlara göre; yaş, DSÖ-FS, hemodinamik parametrelerde kardiyak indeks ve kardiyak output, 6DYM, DLCO’nun sağkalım açısından anlamlı parametreler olduğu görüldü. Analiz sonuçları tablo 23’te gösterilmiştir.

Tablo 23. Tek açıklayıcı değişken olması durumunda Cox regresyon analizi

Değişken	p	HR	Alt sınır	Üst sınır
Tam anındaki yaş	0.004	1.01	1.0	1.03
DSÖ-FS				
II	<0.005			
III	<0.005	0.181	0.092	0.354
IV	0.029	0.511	0.280	0.933
CO (l/dk)	0.002	0.565	0.396	0.807
CI (L/dk/m²)	0.025	1.733	1.071	2.803
6 DYM, m	0.001	0.994	0.990	0.997
DLCO %	0.007	0.977	0.961	0.994

V. TARTIŞMA

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pulmoner Hipertansyon Kliniğinde izlenen hastaların özellikleri, sağkalımları ve sağkalıma etki eden klinik, biyokimyasal, hemodinamik veriler analiz edilerek incelenmiştir.

Birçok ülkede PH hastaları için yapılmış kayıt çalışmaları mevcuttur. Mevcut çalışmaların çoğu Grup 1-PAH hastalarının dahil olduğu çalışmalardır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastaların büyük çoğunluğunun grup 1 PAH olguları (%55), 2.sırada ise KTEPH olgularının (%30) olduğu görüldü. Grup 1 alt grupları içerisinde BDH-PAH olgularının (%23.1) daha fazla olduğu, bunu İPAH (%20.8) ve KKH PAH (%9.6) grubunun izlediği görüldü.

Kadınlarda pulmoner hipertansiyonun görülme sıklığı erkeklerden daha fazladır [89]. Kadınların PH'e yatkın olmasının nedenlerinin araştırılması amacı ile farklı çalışmalar yapılmıştır, bu durumun nedeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte en çok, cinsiyet hormonlarının etkisi üzerinde durulmaktadır. Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hastaların çoğunluğu (%75.8) kadın hastalardan oluşuyordu.

Pulmoner Hipertansiyon tüm yaş gruplarını etkileyebilen bir hastalık olmakla beraber , ileri yaşta sıklığı artmaktadır [90].Bizim olgularımızın tanı anında yaş ortalaması 54.6 ± 16.6 idi. Bu sonuç, REVEAL kayıt çalışması ve Fransız PAH kayıt çalışması sonuçları ile uyumlu idi[91, 92]. Grup 1 -PAH alt grupları içerisinde ise BDH-PAH grubunun daha yaşlı (57.1 ± 13.3) popülasyon olduğu görüldü. Birçok çalışmada BDH-PAH hastalarının ileri yaş olduğu gösterilmiştir. PHAROS kayıtlarında skleroderma-PAH hastaları incelenmiş, ortalama yaşın 60.4 ± 10.4 olduğu görülmüştür [93].Bizim sonuçlarımız da literatür ile uyumlu bulundu. Hastalarımızın semptomlarının başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalaması 13 ay olarak belirlendi. Bu rakam Fransız PAH kayıt çalışmasında 27 ay, REVEAL kayıt çalışmasında 17 ay olarak gösterilmiştir [92, 94]. Ayrıca, olgularımızın ek hastalıkları da incelendi; en sık görülen ek hastalıkların HT, DM, hipotiroidi, İAH, ritim bozukluğu olduğu görüldü. İsveç PAH ve KTEPH kayıt çalışmasında (SPAHR) komorbiditeler incelenmiş ve benzer sonuçlar görülmüştür [95].

Klinik değerlendirme, hastalığın ciddiyetini, stabilitesini belirlemek için değerli bilgiler sağladığından PH hastalarını değerlendirmenin önemli bir parçasıdır [90]. Takipte DSÖ-FS'deki değişiklikler önemli bilgiler sağlar. REVEAL kayıt çalışmasında olguların %86'ı FS II ve III'de idi. Bizim çalışmamıza dahil olan hastalarımızın da çoğunluğunu FS II ve III olgular

oluşturmaktadır; 118 hasta (%45.4) FS II, 126 hasta (%48.5) FS III ve 16 hasta (%6.2) FS IV idi.

Beyin natriüretik peptid ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid mekanik yük ve duvar stresine yanıt olarak kardiyak miyositlerden salınır. Yüksek BNP ve pro BNP değerleri farklı risk skorlamalarına ve tarama algoritmalarına dahil edilmiştir [96]. PH'de sağ kalp yetersizliği başlıca ölüm nedenidir, BNP ve pro BNP sağ ventrikül yetersizliğinin ağırlık derecesini göstermektedir. Olgularımızın ortalama pro-BNP düzeyi 1770 pg/ml olarak saptanmıştır. PH kayıt çalışmalarının çoğunluğunda BNP ve pro BNP düzeyleri benzer olarak yüksek saptanmıştır. Örneğin, REVEAL kayıt çalışmasında ortalama pro BNP düzeyi benzer-1455 pg/ml saptanmıştır[91].

Egzersiz intoleransı PH'ın ana özelliğidir. 6 DYT PH hastalarının egzersiz kapasitesini değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. 6 DYT prognostik öneme sahiptir ve iyi bir prognostik belirteçdir [96]. Çalışmamızda, tanı anında ortalama altı dakika yürüme mesafesi 306m olarak bulunmuştur. Fransız PAH kayıt çalışması ve REVEAL kayıt çalışmasında 6 dakika yürüme mesafeleri sırası ile 329 ve 370m olarak saptanmıştır[91, 92].

Karbon monoksit difüzyon kapasitesi, PH olgularında genellikle düşüktür. REVEAL kayıt çalışmasında olguların tanı anında DLCO değeri %59 olarak bulunmuştur. Bizim olgularımızın da DLCO değerleri REVEAL çalışması ile uyumlu olup %59 olarak bulunmuştur[91].

Hastalarımızın TTE ve hemodinamik bulguları genel olarak literatür verileri ile korele görüldü.

Çalışmamızın önemli özelliği, hastalarımızın sağkalımlarının analiz edilmesidir. PH'de ölüm oranının yüksek olduğunun belli olmasına rağmen daha önceden sağkalıma yönelik çalışmalarla kıyaslandığında hasta popülasyonumuzun sağkalım süresinin belirgin şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar, PAH tedavisindeki ve hasta takibindeki gelişmelerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Hasta popülasyonumuzun ortalama sağkalım süresi 89.5 ± 6.3 ay; 1,3, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %86, %73 ve %65 olarak bulundu. DSÖ-FS'ye göre de sağkalım oranları analiz edildi. Tanı anında FS I hasta yoktu, FS ilerledikçe sağkalımın azaldığı görüldü. NİH kayıtlarında FS ile sağkalım ilişkisi gösterilmişti, FS III ve IV hastaların sağkalımlarının FS I VE II hastalara kıyasla daha kötü olduğu, FS I ve II hastaların medyan sağkalım süresinin yaklaşık 6 yıl, FS III hastalar için 2.5 yıl, FS IV hastalar için 6 ay olarak gösterilmişti[97].

Olguların çoğunluğunu oluşturan PAH ve KTEPH hastalarının sağkalımları da ayrıca analiz edildi. PAH olgularımızın 1,3,5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %86, %70, %62

bulundu. KTEPH olgularımızın 1,3,5 yıllık sağkalımları sırası ile %89, %83, %69 olarak bulundu. PAH ve KTEPH hastalarını içeren İsveç kayıt çalışmasında (SPAHR) PAH olgularının 1,3,5 yıllık sağkalımları sırası ile %85, %74, %59; KTEPH hastalarının sağkalımları ise %93, %80, %74 olarak bulunmuştur. Primer Pulmoner Hipertansiyon hastalarının incelendiği NİH kayıtlarında hastaların 1 yıllık sağkalımı %68, 3 yıllık sağkalımı %48, 5 yıllık sağkalımı %34 olarak hesaplanmıştır[97]. REVEAL kayıtlarında 1,3,5,7 yıllık sağkalım oranları sırası ile %85, %68, %57 ve %49 idi[94]. Çalışmalarda bulunan sağkalım farklılıklarını birkaç faktör etkilemiş ola bilir. Öncelikle eskiden daha az PAH spesifik tedavi seçeneğinin olması, yeni tanı veya eskiden tanı almış hastaların tanımlarının farklılıkları, her ülkenin sağlık hizmetlerine erişiminin farklı olması bu faktörlerden olabilir.

Grup 1-PAH'ın alt gruplarından İPAH, BDH-PAH, KKH-PAH olgularının sağkalımları da analiz edildi. KKH-PAH grubunun sağkalımı en iyi olup, BDH-PAH grubunun sağkalımı daha kötü idi. REVEAL kayıtlarında da KKH-PAH, İPAH, HİV-PAH subgruplarının yüksek sağkalımla, BDH-PAH subgrupunun düşük sağkalımla ilişkili olduğu gösterildi[94]. İsveç kayıt çalışmasının da sonuçlar benzerdi [95].

Çalışmamızda sağkalıma etki eden faktörleri de inceledik. Yaşla sağkalım ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tanı anındaki yaştan sağkalım açısından anlamlı parametre ($p=0.004$) olduğunu, >50 yaş olmanın mortalite riskini artırdığını saptadık. REVEAL kayıtlarında ise 60 yaş üzeri erkek olma artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir[91]. Biz cinsiyetle sağkalım arasında ilişki saptayamadık($p>0.005$).

Dünya Sağlık Örgütü-fonksiyonel sınıfı birçok çalışmada sağkalımı etkileyen önemli parametrelerden biri olarak bildirilmiştir. DSÖ-FS hastalığın tanı ve takibinde en güçlü öngörücülerden olup, kötüleşen FS hastalığın progresyonunu gösteren değişkenlerden biridir [2]. 2022 ESC/ERS PH tanı ve tedavi kılavuzundaki dört katmanlı risk değerlendirme modelinde DSÖ-FS'nin önemli risk belirleyicilerden biri olduğu gösterilmiştir[32]. REVEAL ve NİH kayıtlarında FS artışı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir[91, 97]. Bizim çalışmamızda da FS kategorisi arttıkça mortalite riskinin arttığı görüldü (FS II: $p<0.005$; FS III: $p<0.005$, HR=0.181; FS IV: $p=0.029$, HR=0.511).

Transtorastik eko-kardiyografi PH tanı ve takibinde önemli role sahip olan yöntemdir. Ekokardiyografi PH'de tarama, ayırıcı tanı, takip değerlendirmeleri ve risk sınıflandırması için erişilebilir yöntemdir[98]. Ekokardiyografi aynı zamanda prognoz için de değerli metodlardan biridir. REVEAL kayıt çalışmasında TTE'de perikardiyal efüzyon varlığının mortalite riskini artıran parametre olarak gösterilmiştir [91]. İPAH olguları ile yapılan ekokardiyografik verilerin prognostik değerlendirilmesinin yapıldığı başka bir çalışmada perikardiyal efüzyon prognostik belirteç olarak saptanmaması hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır[99]. Biz

çalışmamızda TTE ile değerlendirilen sPAB ve perikardiyal efüzyon verilerini analiz ettik. Her iki parametrenin sağkalımla ilişkisi olmadığını saptadık ($p=0.906$; $p=0.425$). Literatürde de genel olarak TTE ile ölçülen sPAB'la sağkalım arasında ilişki görülememektedir. Perikardiyal efüzyonun sağkalımla ilişkisinin gösterilememesinin sebebinin; ileri fonksiyonel sınıf (IV) hasta sayısının az olmasına bağlı perikardiyal efüzyonun az hastada (% 11.5) bulunması ile ilişkili ola bileceği düşünüldü.

National Institutes of Health kayıtlarında hemodinamik verilerden kardiyak indeks, ortalama sağ atrium basıncı ve ortalama pulmoner arter basıncı sağkalımın önemli belirleyicileri olarak bulunmuştu[97]. REVEAL kayıtları da hemodinamik parametrelerin önemini doğrulamıştı. REVEAL kayıtlarında artmış sağ atrium basıncı ve pulmoner vasküler direnç önemli risk belirleyicileri olarak bulunmuştu[91]. Bizim çalışmamızda hemodinamik parametrelerden kardiyak indeks ($p = 0.025$) ve kardiyak debinin ($p=0.002$) azalmasının sağkalım açısından olumsuz faktör olarak belirlendi.

6 dakika yürüme testi, basit, tekrarlanabilir, ucuz test olup, hastaların fonksiyonel değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Fransız PAH kayıt çalışmasında 6 DYT'nin FS ile korelasyonu gösterilmiştir[92]. 6 DYT, ESC/ERS PAH risk değerlendirme skorlarında başlıca yer alan parametrelerden biri olup prognoz belirlenmesinde önemli role sahiptir. 2022 PH ESC/ERS tanı ve tedavi kılavuzunda mortalite için <165 m eşik değerinin yüksek risk, >440 m eşik değerinin ise düşük risk olduğu gösterilmiştir. REVEAL kayıt çalışmasında ≥ 440 m eşik değerinin uzun sağkalım ile, <165 m eşik değerinin ise kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur[91]. 2001 yılında Paciocco ve arkadaşları 34 PAH hastasını izlemişler ve 6DYM'nin ≤ 300 m olmasının artmış mortalite ile ilişkisini göstermişler[100]. Bizim çalışmamızda 6 DYM'nin sağkalımı etkileyen anlamlı parametrelerden biri olduğu ($p=0.001$), yürüme mesafesinin <222 m olmasının düşük sağkalımla ilişkili olduğu saptandı.

Solunum fonksiyon testlerinden DLCO PH'de en sık bozulan parametredir. REVEAL kayıt çalışmasında $DLCO \leq \%32$ olması artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir[91]. NİH kayıt çalışmasında DLCO'nun azalmasını düşük sağkalımla ilişkilendirilmiştir[97]. Çalışmamızda; $DLCO < \% 56$ olmasının kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterildi ($p=0.007$).

Sonuç olarak, hasta popülasyonumuzun çoğunluğunu oluşturan grup 1-PAH ve KTEPH olgularından, KTEPH grubunun sağkalımının daha iyi olduğu; PAH alt gruplarından ise KKH-PAH olgularının sağkalımlarının daha iyi olduğu görüldü. Sağkalım üzerine etkili olabilecek demografik, klinik, biyokimyasal ve hemodinamik parametreler incelendiğinde sağkalımı etkileyen önemli parametreler olarak yaş, DSÖ-FS, 6 DYM, DLCO, kalp debisi ve kardiyak indeks olarak bulundu.

VI. KAYNAKLAR

1. Huber, L.C., H. Bye, and M. Brock, *The pathogenesis of pulmonary hypertension-an update*. Swiss medical weekly, 2015: p. 145.
2. Humbert, M., et al., *2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. European Respiratory Journal, 2022.
3. Galiè, N., et al., *2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. European heart journal, 2016. **37**(1): p. 67-119.
4. Hurdman, J., et al., *ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre*. European Respiratory Journal, 2012. **39**(4): p. 945-955.
5. Simonneau, G., et al., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(12S): p. S5-S12.
6. Kaymaz, C., et al., *Preliminary results from a nationwide adult cardiology perspective for pulmonary hypertension: RegiStry on clInical outcoMe and sUrvival in pulmonaRy hypertension Groups (SIMURG)*. Anatolian journal of cardiology, 2017. **18**(4): p. 242.
7. AŞKAR, S. and M. AŞKAR, *İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI VE PULMONER HİPERTANSİYON*.
8. McGoon, M.D., et al., *Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **62**(25S): p. D51-D59.
9. Kovacs, G., et al., *Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018*. International Journal of Cardiology, 2018. **272**: p. 11-19.
10. Frost, A., et al., *Diagnosis of pulmonary hypertension*. European Respiratory Journal, 2019. **53**(1).

11. Hatano, S., T. Strasser, and W.H. Organization, *Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973*. 1975: World Health Organization.
12. Simonneau, G., et al., *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*. European Respiratory Journal, 2019. **53**(1).
13. Tonelli, A.R., H. Alnuaimat, and K. Mubarak, *Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension*. Respiratory medicine, 2010. **104**(4): p. 481-496.
14. Morrell, N.W., et al., *Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension*. European Respiratory Journal, 2019. **53**(1).
15. Gräf, S., et al., *Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension*. Nature communications, 2018. **9**(1): p. 1-16.
16. Machado, R.D., et al., *Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(1_Supplement_S): p. S32-S42.
17. Sztrymf, B., et al., *Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2008. **177**(12): p. 1377-1383.
18. Thakkar, V. and E.M. Lau, *Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2016. **30**(1): p. 22-38.
19. Gladue, H., et al. *Screening and diagnostic modalities for connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014. Elsevier.
20. Lederman, M.M., et al., *Pulmonary arterial hypertension and its association with HIV infection: an overview*. Aids, 2008. **22**: p. S1-S6.
21. Liberal, R., et al., *Porto-pulmonary hypertension: a comprehensive review*. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2015. **39**(2): p. 157-167.
22. Krowka, M.J. *Portopulmonary hypertension*. in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2012. Thieme Medical Publishers.
23. Brida, M. and M.A. Gatzoulis, *Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease*. Heart, 2018. **104**(19): p. 1568-1574.

24. Arshad, H.B. and V.E. Duarte, *Evaluation and Management of Pulmonary Arterial Hypertension in Congenital Heart Disease*. Methodist DeBakey Cardiovascular Journal, 2021. **17**(2): p. 145.
25. Şen, N., *Schistosomiasis and pulmonary hypertension*. Tuberkuloz ve toraks, 2017. **65**(3): p. 237-244.
26. Simonneau, G., et al., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. Journal of the American college of cardiology, 2009. **54**(1_Supplement_S): p. S43-S54.
27. Pedersen, J., et al., *Current and future treatments for persistent pulmonary hypertension in the newborn*. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2018. **123**(4): p. 392-406.
28. Haddad, F., et al., *Pulmonary hypertension associated with left heart disease: characteristics, emerging concepts, and treatment strategies*. Progress in cardiovascular diseases, 2011. **54**(2): p. 154-167.
29. Vachiéry, J.-L., et al., *Pulmonary hypertension due to left heart disease*. European respiratory journal, 2019. **53**(1).
30. Nathan, S.D., et al., *Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia*. European Respiratory Journal, 2019. **53**(1).
31. Olschewski, H., et al., *Pulmonary hypertension due to lung diseases: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018*. International journal of cardiology, 2018. **272**: p. 63-68.
32. Humbert, M., et al., *2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)*. European Heart Journal, 2022. **43**(38): p. 3618-3731.
33. Tomic, R. and M.I. Hertz, *Secondary pulmonary arterial hypertension: to treat or not to treat?* Current opinion in organ transplantation, 2018. **23**(3): p. 324-329.
34. Kim, N.H., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **62**(25S): p. D92-D99.

35. Konstantinides, S.V., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)*. European heart journal, 2020. **41**(4): p. 543-603.
36. Wilkens, H., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018*. International journal of cardiology, 2018. **272**: p. 69-78.
37. Low, A., et al., *Lung function in pulmonary hypertension*. Respiratory medicine, 2015. **109**(10): p. 1244-1249.
38. Trip, P., et al., *1346 Leter EM, Westerhof N, Grunberg K, Bogaard HJ, and Vonk-Noordegraaf A. Severely 1347 reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient 1348 characteristics and treatment responses*. Eur Respir J, 2013. **42**(1575-1585): p. 1349.
39. Sun, X.-G., et al., *Pulmonary function in primary pulmonary hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **41**(6): p. 1028-1035.
40. Trip, P., et al., *Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses*. European Respiratory Journal, 2013. **42**(6): p. 1575-1585.
41. Meyer, F., et al., *Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension*. Thorax, 2002. **57**(6): p. 473-476.
42. Coghlan, J.G., et al., *Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study*. Annals of the rheumatic diseases, 2014. **73**(7): p. 1340-1349.
43. Thakkar, V., et al., *The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study*. Arthritis research & therapy, 2013. **15**(6): p. 1-11.
44. Weatherald, J., et al., *Cardiopulmonary exercise testing in pulmonary hypertension*. Annals of the American Thoracic Society, 2017. **14**(Supplement 1): p. S84-S92.
45. Demir, R. and M.S. Küçükoğlu, *Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension*. Anatolian journal of cardiology, 2015. **15**(3): p. 249.

46. Fijalkowska, A., et al., *Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension*. Chest, 2006. **129**(5): p. 1313-1321.
47. Grünig, E., et al., *Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension*. Respiration, 2011. **81**(5): p. 394-401.
48. Marra, A.M., et al., *Principles of rehabilitation and reactivation: pulmonary hypertension*. Respiration, 2015. **89**(4): p. 265-273.
49. Leggio, M., et al., *Pulmonary hypertension and exercise training: a synopsis on the more recent evidences*. Annals of Medicine, 2018. **50**(3): p. 226-233.
50. Sliwa, K., et al., *Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology*. European journal of heart failure, 2016. **18**(9): p. 1119-1128.
51. Thorne, S., et al., *Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension*. Journal of Family Planning and Reproductive Health Care, 2006. **32**(2): p. 75.
52. Thenappan, T., et al., *Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management*. Bmj, 2018. **360**.
53. Girerd, B., et al., *Heritable pulmonary hypertension: from bench to bedside*. European Respiratory Review, 2017. **26**(145).
54. Prior, D.L., H. Adams, and T.J. Williams, *Update on pharmacotherapy for pulmonary hypertension*. Medical Journal of Australia, 2016. **205**(6): p. 271-276.
55. Galie, N., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. European heart journal, 2009. **30**(20): p. 2493-2537.
56. Sitbon, O., et al., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2005. **111**(23): p. 3105-3111.
57. Rich, S., E. Kaufmann, and P.S. Levy, *The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension*. New England Journal of Medicine, 1992. **327**(2): p. 76-81.

58. Mukerjee, D., et al., *Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach*. Annals of the rheumatic diseases, 2003. **62**(11): p. 1088-1093.
59. Jones, D.A., C.W. Benjamin, and D.A. Linseman, *Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades*. Molecular pharmacology, 1995. **48**(5): p. 890-896.
60. Rubin, L.J., et al., *Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol) results of a randomized trial*. Annals of internal medicine, 1990. **112**(7): p. 485-491.
61. Barst, R.J., et al., *A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(5): p. 296-301.
62. Badesch, D.B., et al., *Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial*. Annals of internal medicine, 2000. **132**(6): p. 425-434.
63. Coons, J.C., et al., *Pulmonary arterial hypertension: a pharmacotherapeutic update*. Current cardiology reports, 2019. **21**(11): p. 1-12.
64. O'Connell, C., et al., *Comparative safety and tolerability of prostacyclins in pulmonary hypertension*. Drug safety, 2016. **39**(4): p. 287-294.
65. Olschewski, H., et al., *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(5): p. 322-329.
66. Simonneau, G., et al., *Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2002. **165**(6): p. 800-804.
67. Galiè, N., et al., *Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **39**(9): p. 1496-1502.
68. Barst, R.J., et al., *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **41**(12): p. 2119-2125.

69. McLaughlin, V.V., et al., *Pulmonary arterial hypertension-related morbidity is prognostic for mortality*. Journal of the American College of Cardiology, 2018. **71**(7): p. 752-763.
70. Galié, N., A. Manes, and A. Branzi, *The endothelin system in pulmonary arterial hypertension*. Cardiovascular research, 2004. **61**(2): p. 227-237.
71. Channick, R.N., et al., *Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebocontrolled study*. The Lancet, 2001. **358**(9288): p. 1119-1123.
72. Rubin, L.J., et al., *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(12): p. 896-903.
73. Humbert, M., et al., *Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2*. European Respiratory Journal, 2004. **24**(3): p. 353-359.
74. Galié, N., et al., *Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial*. The Lancet, 2008. **371**(9630): p. 2093-2100.
75. Galié, N., et al., *Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Circulation, 2006. **114**(1): p. 48-54.
76. Galié, N., et al., *Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(3): p. 529-535.
77. Galié, N., et al., *Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2*. Circulation, 2008. **117**(23): p. 3010-3019.
78. Pulido, T., et al., *Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension*. N engl j med, 2013. **369**: p. 809-818.
79. Ghofrani, H.-A., et al., *Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study*. The Lancet Respiratory Medicine, 2017. **5**(10): p. 785-794.

80. Wharton, J., et al., *Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2005. **172**(1): p. 105-113.
81. Tantini, B., et al., *Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells*. Basic research in cardiology, 2005. **100**(2): p. 131-138.
82. Sastry, B., et al., *Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(7): p. 1149-1153.
83. Iversen, K., et al., *Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial*. European heart journal, 2010. **31**(9): p. 1124-1131.
84. Singh, T.P., et al., *A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension*. American heart journal, 2006. **151**(4): p. 851. e1-851. e5.
85. Galiè, N., et al., *Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2009. **119**(22): p. 2894-2903.
86. Jing, Z.-C., et al., *Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2011. **183**(12): p. 1723-1729.
87. Ghofrani, H.-A., et al., *Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(4): p. 319-329.
88. Galiè, N., et al., *PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension*. European Respiratory Journal, 2015. **45**(5): p. 1314-1322.
89. Lüscher, T.F., *Pulmonary hypertension, gender issues, and quality of care*. 2016, Oxford University Press. p. 1-3.
90. Hoeper, M.M., et al., *A global view of pulmonary hypertension*. The Lancet Respiratory Medicine, 2016. **4**(4): p. 306-322.
91. Benza, R.L., et al., *Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL)*. Circulation, 2010. **122**(2): p. 164-172.

92. Humbert, M., et al., *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2006. **173**(9): p. 1023-1030.
93. Chung, L., et al., *Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry*. 2014, Wiley Online Library.
94. Benza, R.L., et al., *An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry*. Chest, 2012. **142**(2): p. 448-456.
95. Rådegran, G., et al., *Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000–2014*. Scandinavian cardiovascular journal, 2016. **50**(4): p. 243-250.
96. Lewis, R.A., et al., *BNP/NT-proBNP in pulmonary arterial hypertension: time for point-of-care testing?* European Respiratory Review, 2020. **29**(156).
97. D'Alonzo, G.E., et al., *Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry*. Annals of internal medicine, 1991. **115**(5): p. 343-349.
98. Bossone, E., F. Ferrara, and E. Gruenig, *Echocardiography in pulmonary hypertension*. Current opinion in cardiology, 2015. **30**(6): p. 574-586.
99. Ghio, S., et al., *Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. International journal of cardiology, 2010. **140**(3): p. 272-278.
100. Paciocco, G., et al., *Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension*. European Respiratory Journal, 2001. **17**(4): p. 647-652.