

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PULMONER HİPERTANSİYONA ÖZGÜL TEDAVİ ALTINDAKİ
OLGULARDA STRAİN EKOKARDİYOĞRAFİNİN
KLİNİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Hatice S. KEMAL

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Levent H. CAN

İzmir – 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bana emek veren, sevgi ve sabır gösteren, bilgi, deneyim ve manevi desteklerini benden esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Cemil Gürgün olmak üzere çok değerli tüm hocalarıma,

tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Levent Can'a, her zaman olan ilgisi, hassasiyeti ve yol göstericiliği için,

tezim ile ilgili ve her konuda samimiyetle yardım eden, ilgisini ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Meral Kayıkçıoğlu'na,

PAH merkezinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Hakan Kültürsay'a ve Prof. Dr. Sanem Nalbantgil'e,

geçirdiğimiz eğitim süresi boyunca birlikte çalıştığımız, desteklerini ve dostluklarını her zaman hissettiğim asistan arkadaşlarıma,

tezime hasta alımı sırasında desteklerini esirgemeyen başta ekokardiyografi laboratuvarı çalışanları olmak üzere tüm hemşire ve personelimize,

Ve tüm hayatım boyunca her tür destekleri ve fedakarlıklarıyla her zaman yanımda olan, canım AİLEME sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Hatice KEMAL

Mayıs-2015

İÇİNDEKİLER

- 1. Giriş ve Genel Bilgiler**
 - 1.1 Pulmoner Hipertansiyon
 - 1.2 Prognoz
- 2. Sağ Ventirikül ve “Strain” Ekokardiyografi**
- 3. Gereç ve Yöntem**
- 4. Bulgular**
- 5. Tartışma**
- 6. Çalışma kısıtlılıkları**
- 7. Sonuç ve Öneriler**
- 8. Özet**
- 9. İngilizce Özet (Summary)**
- 10. Kaynaklar**

TABLO, ŞEKİL ve GRAFİK DİZİNİ

Tablo 1.	Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımlanması
Tablo 2.	PH'nin güncel klinik sınıflandırması (Nice, 2013)
Tablo 3.	PH tanımlanmasında Ekokardiyografik değerlendirme kriterleri
Tablo 4.	DSÖ PH fonksiyonel sınıflandırması
Tablo 5.	PH'de hastalığın ağırlık derecesini, stabilitesini ve prognozunu değerlendirmede önemi kabul edilmiş parametreler
Tablo 6.	Deformasyon görüntüleme tekniklerinin karşılaştırılması
Tablo 7.	VKİ ve solunumsal değişikliğine göre tahmini sağ atriyum basıncı
Tablo 8.	Hasta grubunun genel özellikleri
Tablo 9.	Hastaların fizik muayene bulguları ve şikayetleri
Tablo 10.	Hasta grubunun spesifik ilaç kullanım özellikleri
Tablo 11.	Tanı aşamasında sağ kalp kateterizasyon bulguları
Tablo 12.	Sağ ventrikül ekokardiyografi verileri
Tablo 13.	Strain değerlerinin dağılımı
Tablo 14.	İzlem sürecinde gelişen istenmeyen olaylar
Tablo 15.	SaV serbest duvar longitudinal strain ve sağ ventrikül konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinin ilişkisi
Tablo 16.	SaV serbest duvar longitudinal strain, klinik ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisi
Tablo 17.	Tüm kardiyak olaylar ile ekokardiyografi bulguları, hemodinamik parametreler arasındaki doğrusal ilişki
Tablo 18.	Olay gelişimi ve ekokardiyografi parametreleri arasındaki ilişki
Tablo 19.	Ölüm ile ekokardiyografi parametreleri arasındaki ilişki
Tablo 20.	Sağ kalp yetersizliği gelişimi ile doğrusal ilişkili parametreler
Tablo 21.	Klinik Sağ Kalp yetersizliği gelişimi ve ekokardiyografi parametreleri arasındaki ilişki

Şekil 1. Pulmoner Hipertansiyon için tanısal yaklaşım

Şekil 2. Kanıta dayalı tedavi algoritması (Nice, 2013)

Şekil 3. Sağ ventrikül anatomik bölümleri ve yapısı

Şekil 4. Sağ ventrikül fonksiyonunun tanımlanması

Şekil 5. Çalışmada DSÖ-FS dağılım oranları

Grafik 1. Tüm kardiyak olay gelişimi açısından ROC eğrisi

Grafik 2. Klinik sağ kalp yetersizliği gelişimi açısından ROC eğrisi

KISALTMALAR

6-DYM	:	6-Dakika yürüme mesafesi
6-DYT	:	6-Dakika yürüme testi
AHA	:	Amerikan Kalp Cemiyeti
ANA	:	Anti nükleer antikor
ANCA	:	Anti nötrofilik sitoplazmik antikor
APAH	:	İlişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
BDH	:	Bağ dokusu hastalığı
DKH	:	Doğumsal kalp hastalığı
DSÖ-FS	:	Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf
ESC	:	Avrupa Kardiyoloji Derneği
FAD	:	Fraksiyonel alan değişimi
GLS	:	Global longitudinal strain
HIV	:	İnsan immün yetmezlik virüsü
İPAH	:	İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
KD	:	Kardiyak debi
KMR	:	Kardiyak manyetik rezonans
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KTEPH	:	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
NO	:	Nitrik oksid
NT-proBNP	:	N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid
oPAB	:	Ortalama pulmoner arter basıncı
PAB	:	Pulmoner arter basıncı
PAKI	:	Pulmoner arteriyel kapasitans indeksi
PAH	:	Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PEA	:	Pulmoner endarterektomi
PH	:	Pulmoner hipertansiyon
PKUB	:	Pulmoner kapiller uç basıncı
PVOH	:	Pulmoner venooklüzif hastalık
PVD	:	Pulmoner vasküler direnç
PVRI	:	Pulmoner vasküler direnç indeksi
RKÇ	:	Randomize kontrollü çalışma
SaV	:	Sağ ventrikül
SaA	:	Sağ atriyum
SaAB	:	Sağ atriyum basıncı
SaKK	:	Sağ kalp kateterizasyonu
SPAB	:	Sistolik pulmoner arter basıncı
SoV	:	Sol ventrikül
TBG	:	Transpulmoner basınç gradyanı
TRV	:	Triküspit geriakış hızı
TTE	:	Transtorasik ekokardiyografi
TY	:	Triküspit yetmezliği

1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

1.1. Pulmoner Hipertansiyon

1.1.1. Tanım

İlk kez 1891 yılında Dr. Ernst von Romberg tarafından tanımlanmış olan pulmoner hipertansiyon (PH), progresif pulmoner vasküler direnç (PVD) artışı ile giden, günlük hayatta kendisini nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı gibi belirtilerle ortaya çıkaran ve ileri safhalarda sağ kalp yetersizliğine ilerleyerek erken ölüme yol açan kompleks ve ilerleyici bir hastalıktır.¹

Tedavi ve sağkalım şansını artırmak için erken evrede tanı koymak önem taşımaktadır. PH, istirahat halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg olması şeklinde tanımlanan hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur (Tablo 1).¹ İstirahat halinde ölçülen normal oPAB değerinin 14 ± 3 mmHg, normalin üst sınırının ise ~ 20 mmHg olduğu gösterilmiştir.²

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımları.

Tanım	Özellikler	Klinik grup(lar)
Pulmoner Hipertansiyon	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB ≤ 15 mmHg KD normal ya da azalmış	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. Akciğer hastalığına bağlı PH 4. Kronik tromboembolik PH 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
Postkapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB > 15 mmHg KD normal veya azalmış	Sol kalp hastalığına bağlı PH
Pasif Reaktif (orantısız)	TPG ≤ 12 mmHg TPG > 12 mmHg	

KD: Kalp debisi, PAB:Pulmoner arteriyel basınç; PH: Pulmoner hipertansiyon, PKUB; Pulmoner kapiller uç basıncı, TPG: Transpulmoner gradyan (ortalama PAB – ortalama PKB).

2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzundan alınmıştır.¹

1.1.2. Klinik Sınıflandırma

Tablo 2’de V. Dünya PH Sempozyum’unda önerilen güncel klinik PH sınıflandırması görülmektedir. Bu sınıflama PH’da hem etyolojik gruplamayı sağlarken hem de tedaviyi yönlendirme de hekimlere yol göstericidir.³ Sınıflamada Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) Grup 1; sol kalp hastalığı sebebiyle olan PH Grup 2; kronik akciğer hastalığı ve/veya hipoksi ilişkili PH Grup 3; kronik tromboembolik hipoksi ilişkili PH Grup 4 ve idiyopatik/multifaktoriyel mekanizmalara bağlı PH Grup 5 adı altında tanımlanmıştır. (Tablo 2)

Tablo 2. PH’nin güncel klinik sınıflandırması (Nice, 2013)

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) 1.1.İdiyopatik PAH 1.2.Kalıtsal PAH 1.2.1.BMP2 1.2.2.ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3.Bilinmeyen 1.3.İlaçlar ve toksinlerle tetiklenen 1.4.Diğer hastalıklarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (APAH) 1.4.1.Bağ dokusu hastalıkları (BDH) 1.4.2.HIV enfeksiyonu 1.4.3.Portal hipertansiyon 1.4.4.Doğumsal kalp hastalıkları (DKH) 1.4.5.Şiştozomiyaz 1’ Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz 1’’ Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (YPPH)
2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon 2.1.Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu 2.2.Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu 2.3.Kalp kapak hastalığı 2.4.Konjenital/edinilmiş sol kalp giriş yolu/çıkış yolu tıkanıklığı ve konjenital kardiyomiyopatiler
3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon 3.1.Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) 3.2.İnterstisyel akciğer hastalığı 3.3.Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar 3.4.Uykuda solunum bozuklukları 3.5.Alveolar hipoventilasyon bozuklukları 3.6.Kronik olarak yüksek irtifaya maruziyet 3.7.Gelişimsel anormallikler

4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)
5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon
 - 5.1.Hematolojik hastalıklar: kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif hastalıklar, splenektomi
 - 5.2.Sistemik hastalıklar: sarkoidoz, pulmoner histiositoz, lenfanjiioleiyomiyomatoz
 - 5.3.Metabolik hastalıklar: glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları
 - 5.4.Diğer: tümöral tıkanıklıklar, mediastinal fibrozis, kronik böbrek yetersizliği, segmental PH

2013 V. Dünya PH Sempozyumu özet makalesinden alınmıştır (J Am Coll Cardiol 2013;62:D34-41).

1.1.3. Hastalığın Görülme Sıklığı

PAH oldukça nadir bir hastalıktır ve tahmini prevalansı milyonda 15-50'dir.⁴ Fakat, PAH prevalansı bazı yüksek riskli gruplarda daha yüksektir. Örneğin, İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile etkilenmiş bireylerde prevalans %0.5,⁵ sistemik skleroz tanılı olgularda %7-12⁶ ve orak hücreli anemi tanılı olgularda ise %2-3,75'dir ⁷.

Amerika ve Avrupa'da İdiyopatik PAH (İPAH) yıllık insidansı yaklaşık milyonda 1-2 olup, kadınlarda erkeklere oranla 2-4 kat fazla görülmektedir.^{8,9} Ortalama tanı yaşı 45'tir, ancak semptom başlangıcı herhangi bir yaşta olabilmektedir.¹⁰ İPAH ve kalıtsal PAH'ın gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte PAH olgularının yaklaşık %40'ını oluşturmaktadırlar ve geriye kalan büyük çoğunluğu diğer hastalıklarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (APAH) oluşturmaktadır.¹¹

Türkiye'de PAH epidemiyolojisi ile ilişkin geniş kapsamlı ilk kayıt verisi "Turkish Congenital Heart Disease Pulmonary Hypertension Study" (THALES) kayıt çalışmasıdır.¹² Çalışmada 3 ay ile 79 yaş arasında, %58'i kadın 1034 doğumsal kalp hastalığı (DKH) ilişkili PAH hastası incelenmiş ve bu hastaların %48,6'sında Eisenmenger sendromu saptanmıştır. Ege Üniversitesi'ne ait tek merkezli başka çalışmada ise PH tanısı kesinleşen 70 hastanın yaş ortalaması 47±16 yıl ve %61'i kadın, DKH %27, KTEPH %24, BDH %14, İPAH %8, sol ventrikül (SoV) diyastolik işlev bozukluğuna bağlı PH %3, akciğer patolojileri %3, pulmoner venooklüzif hastalık (PVOH) %2, portal hipertansiyon %1 ve HIV enfeksiyonu %1 oranında bildirilmiştir.¹³ Türkiye ulusal PH kayıt çalışması "SİMURG" anket verilerine göre 1501 hasta izlenmekte ve %66'sını kadınlar oluşturmakta. Ortalama yaş 45 ± 6 ve %69 Grup-1 PH iken, altgrup dağılımında %34 İPAH, %0,4 Ailesel İPAH, %47 DKH-APAH ve %19 BDH-APAH oluşturmaktadır.¹⁴

Özgül semptomların olmaması nedeniyle PAH tanısı sıklıkla olgular hastalığın ileri evresine ulaştığında [Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fonksiyonel sınıf III ve IV] Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf III ve IV) konulmaktadır. Türkiye ulusal PH kayıt çalışması “SİMURG” anket verilerinde, PAH olgularında başvuru sırasında DSÖ-FS III %50 ve DSÖ-FS IV %16 olarak belirlenmiştir.¹⁴

1.1.4. Patofizyoloji ve Patobiyoloji

Tüm PH grupları için prototip olarak kabul edilen ortak değişiklik PVD artışıdır ve bunun sonucu gelişen sağ kalp yetersizliğidir. Artmış akım tek başına belirgin PH'na yol açmamakta, çünkü akım artışı pulmoner vasküler yatakta vazodilatasyonla sonuçlanmaktadır. Benzer şekilde, artmış pulmoner vasküler basınç da tek başına belirgin PH'na yol açmamaktadır. Fakat hem akım hem de pulmoner venöz basınçta kronik artış PVD'yi artırabilmektedir. PVD, akım ve pulmoner venöz basınç birçok nedenle artabilmektedir: küçük pulmoner arter ve arteriyollerde tıkaçıcı vaskülopati (İPAH, BDH, HIV ve DKH), pulmoner vasküler yatak alanında azalmaya yol açan durumlar (pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalığı) veya hipoksik vazokonstriksiyona yol açan patolojiler (hipoventilasyon sendromları ve parankimal akciğer hastalığı). Pulmoner vasküler yapıda artmış akım sol-sağ şanta sahip DKH (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriozus) veya siroza bağlı olabilir. Artmış pulmoner venöz basınç mitral kapak hastalığına, SoV sistolik veya diyastolik disfonksiyonuna, konstriktif perikardite, restriktif kardiyomiyopatiye veya pulmoner venöz obstrüksiyona (pulmoner venö-oklüzif hastalık) bağlı olabilir.

PH'da basınç artışına yanıt olarak sağ ventrikül (SaV) hipertrofisi gelişir, ileri evrede SaV boşluğu dilate olur ve kardiyak debi (KD) düşer. Bu noktada hastaların istirahatte dahi ciddi semptomları olabilmektedir.^{15,16}

PAH vazokonstriksiyon, hücre proliferasyonu, fibrozis ve trombozis ile karakterize proliferatif vaskülopatidir. Patolojik bulgular, intimal hiperplazi ve fibrotik değişiklikler, medial hipertrofi, orta şiddette perivasküler inflamatuvar infiltrasyonlarla seyreden adventisyal kalınlaşma, kompleks lezyonlar (pleksiform, dilate lezyonlar) ve trombotik lezyonları içermektedir.^{17,18} Küçük pulmoner arter ve arteriyollerin patolojik görünümü tüm Grup 1- PH olgularında niteliksel olarak benzer şekildedir.

Pulmoner vasküler anomalilerin patolojik evrelemesi ilk olarak DKH olan olgularda Heath ve Edwards tarafından tanımlanmıştır.¹⁹ Bu tanımlamaya göre: Evre 1 ve 2 küçük

pulmoner arter ve arteriyollerde mediyal hipertrofi, intimal hiperplazi; Evre 3 vasküler lümende daralmayla beraber intimal hiperplazi ve fibrozis, “soğan benzeri” görünüm; Evre 4 pulmoner arter ve arteriyollerde pleksiform lezyonlar ve dilatasyon; Evre 5 ve 6 intimal fibrozisin hiyalinizasyonu, kompleks pleksiform, anjiomatöz, kavernöz lezyonlar ve nekrozan arterit ile karakterizedir. Evre 5 ve 6 birbiri ile örtüşerek tek bir safha olarak değerlendirilebileceği ve bu noktadan sonra geridönüşümsüz değişikliklerin olduğu bilinmektedir.^{20,21}

PAH’da proliferatif süreci ve hasarı başlatan mekanizmalar henüz kesin olarak bilinmemektedir. Etyopatolojide çeşitli biyokimyasal yolların ve hücre tiplerini ilgilendiren birden fazla faktörün rol aldığı kabul edilmektedir.¹⁸ Vazokonstriktör ve mitojen özelliği olan Endotelin düzeyinin artması^{22,23}, vazodilatatör ve anti-proliferatif özelliği olan Nitrik oksid (NO) düzeyinin azalması²⁴, vazodilatatör, anti-proliferatif ve trombosit fonksiyon inhibe edici özelliği olan Prostasiklin düzeyinin azalması²⁵ rol aldığı düşünülen mekanizmaların sadece birkaçıdır. Tedavi geliştirilmesinde bu yollar hedef alınmış ve PAH spesifik tedavi ortaya çıkmıştır.

1.1.5. Klinik Bulgular

PH’a bağlı semptom ve bulgular özgül değildir, bu nedenle tanıda zorluklar yaşanmaktadır. Başlangıçta olgular sıklıkla nefes darlığı ve yorgunlukla başvurur. Hastalığın progresif seyri nedeniyle zaman içerisinde ileri evre PH ve sağ kalp yetersizliği bulguları (efor anjinası, senkop, periferik ödem, asit ve plevral effüzyon) görülmektedir. Tanı sıklıkla gecikmektedir ve semptomlar çok ciddi boyuta ulaşmadan atlanmaktadır. Olguların >%20’sinden tanı anında en az 2 yıldır PH semptomlarının olduğu gösterilmiştir.²⁶

Efor anjinası, artmış SaV duvar stresi ve miyokardiyal oksijen ihtiyacına bağlı subendokardiyal hipoperfüzyon nedeniyle gelişir. Bazen, dilate olmuş pulmoner arterin sol ana koroner artere dinamik basısı sonucu oluşabilmektedir ve ana pulmoner arter çapı 40 mm üzeri olan olgular risk altındadır.²⁷

Senkop, aktivite sırasında KD’yi artırmakta başarısızlık veya SaV mekanoreseptör aktivasyonuna bağlı refleks bradikardi nedeniyle olmaktadır.

Periferik ödem SaV yetersizliği, artmış sağ kalp dolum basıncı ve ekstrasellüler hacim artışına bağlıdır. Anoreksi ve üst sağ kadranda abdominal ağrı pasif hepatik konjesyona sekonder ortaya çıkmaktadır.

Sık olmayan semptomlar arasında ise öksürük, hemoptizi, ses kısıklığı yer almaktadır.

Ses kısıklığı Ortner's Sendromu olarak bilinmekte ve dilate ana pulmoner arterin sol reküren larengial sinire basısı sonucu gelişmektedir.

Fiziksel PH bulguları arasında sol parasternal kayma, ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde şiddetlenme, triküspit yetersizliğine (TY) bağlı pansistolik üfürüm, pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm ve SaV'e ait üçüncü kalp sesi bulunur.

1.1.6. Tanısal Yöntemler ve Tanısal Algoritma

PH için klinik şüphe varlığında tanısal tetkikler yapılmalıdır. Açıklanamayan efor dispnesi, senkop ve/veya SaV fonksiyon bozukluğu bulguları olan hastalarda PH/PAH'dan şüphelenilmelidir. Amaç PH varlığının tespit edilmesi, ciddiyetinin belirlenmesi ve altta yatan nedenin ortaya konmasıdır. 2009 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından yayınlanan güncel PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu tarafından önerilen tanısal yöntemler¹;

- **Toraks Grafisi:** Santral pulmoner arterde dilatasyon, buna karşılık periferik kan damarlarında kayıplar (budanma) gözlenir ve İPAH hastalarının yaklaşık %90'ında tanı sırasında toraks grafisinde bu patolojik bulgular saptanmaktadır.²⁸ SaV genişlemesine bağlı retrosternal alanda kaybolma ve sağ atriyal dilatasyona bağlı sağ kalp hattı belirgin hale gelmektedir. Akciğer grafisi, PH ile ilişkili akciğer hastalıklarının (Grup 3-PH) ve sol kalp hastalığına bağlı PH'nın (Grup 2-PH) dışlanmasını kolaylaştırır.

- **Elektrokardiyografi (EKG):** İPAH hastalarında sıklıkla SaV hipertrofisi ve yüklenme (strain) bulguları, sağ aks sapması, tam/tam olmayan sağ dal bloğu, sağ atriyal genişlemeye bağlı DII derivasyonda amplitüdü artmış P dalgası (P pulmonale) görülebilmektedir. Birçok EKG bulgusu olmasına rağmen, duyarlılık ve özgüllük SaV hastalığının tanınması açısından düşüktür. EKG değişiklikleri hastalığın ciddiyetini veya prognozunu yansıtmamaktadır.^{29,30}

- **Solunum Fonksiyon Testleri (SFT):** Solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazları, altta yatan hava yolu ya da akciğer parankim hastalığının tanısı ve katkısını ortaya koymak için yapılmaktadır. Obstrüktif patern, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) lehine iken, restriktif patern intersistiyel akciğer hastalığı, nöromusküler zayıflık veya göğüs duvarı patolojilerini düşündürmektedir. İPAH'da altta yatan herhangi bir akciğer patolojisinin katkısı olmadan da SFT bozuklukları görülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada 79 İPAH tanılı olgunun yarısından fazlasında FEV1 veya FVC'de hafif-orta düzeyde azalma olduğu ve karbon monoksit diffüzyon kapasitesinin (DLCO) sağlıklı bireylere göre düştüğü gösterilmiştir.³¹

- **Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi:** Ventilasyon/perfüzyon (V/Q)

sintigrafisi tedavi edilme potansiyeli olan KTEPH hastalarının tanınması ve değerlendirilmesinde tercih edilmektedir. Normal bir V/Q sintigrafisi %96-97 duyarlılık ve %90-95 özgüllük ile KTEPH'i dışlamaktadır.³²

- **Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (BT), Kontrastlı BT ve Pulmoner**

Anjiyografi: Yüksek çözünürlüklü BT (YÇBT) akciğer parankiminin ayrıntılı olarak görüntülenmesi, interstisyel akciğer hastalığı ve amfizem tanısını sağlamaktadır. PAH ön tanısıyla tetkik edilen olgularda akciğer kökenli yani Grup 3-PH hastalarının ortaya konmasında yararlıdır. Özellikle PVOH kuşkusu bulunan olgularda çok yararlı olabilir. Yaygın santral buzlu cam görünümü ve interlobüler septumlarda kalınlaşmayla tipik interstisyel ödem değişiklikleri PVOH'u düşündürür, lenfadenopati ve plevral efüzyon gözlenebilir. Pulmoner arterde cerrahi yoldan ulaşılabilecek KTEPH kanıtları bulunup bulunmadığını belirlemede kontrastlı BT anjiyografi yararlı olabilir. Bu yöntemle tam tıkanma, bantlar ve ağlar (web) gibi tipik anjiyografik KTEPH bulguları ve intimal düzensizlikler dijital subtraksiyon anjiyografisindeki kadar doğru ve güvenilir bir biçimde saptanabilir. Bazı merkezlerde, endarterektomiden fayda görecekt KTEPH hastalarının saptanması amacıyla geleneksel pulmoner anjiyografi kullanımı devam etmektedir.³³ Pulmoner anjiyografi distal pulmoner dallarda obstrüksiyonu göstermekte daha faydalı olup, invazif bir işlem olması ve radyasyon, kontrast madde maruziyeti nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

- **Kardiyak Manyetik Rezonans (KMR) Görüntüleme:** SaV fonksiyonlarının

değerlendirmede girişimsel olmayan yöntemler arasında KMR görüntüleme referans yöntem olarak kullanılmaktadır, tekrarlanabilirliği yüksektir ve gözlemciler arasındaki değişkenlik düşüktür.³⁴ KMR görüntüleme sağ ve sol kalp morfolojisi hakkında kesin bilgi verirken, kardiyak boşlukların boyutu, hacmi ve duvar kalınlıklarının değerlendirilmesi, eş zamanlı fonksiyonel durum hakkında bilgi vermesi açısından faydalıdır. Farklı teknikler kullanılarak kardiyak atım hacmi, KD, ejeksiyon fraksiyonu, valvüler yetmezlik, intrakardiyak şantların belirlenmesi mümkündür. KMR ile PH hastalarında SaV'de hipertrofi artışı ve kavite genişlemesi, aynı anda bozulmuş ejeksiyon fraksiyonu ve KD gösterilebilir. PH tanılı olguları saptamada en hassas parametre olarak venrikül hacim indeksi (SaV hacminin SoV hacmine oranı) gösterilmektedir. Ventrikül hacim indeksi kronik SaV basınç artışını gösterir ve 0.4 üzeri değer PH'u saptamada %81 duyarlılık ve %88 özgüllüğe sahiptir.³⁵ Yapılan çalışmalarda PAH tanılı olgularda SaV diyastol sonu ve sistol sonu hacimlerin normal

olgulara göre belirgin olarak arttığı gösterilmiştir.³⁶ Yine çalışmalarda PAH tanılı olgularda SaV ejeksiyon fraksiyonu, atım hacmi ve KD'nin azaldığı KMR ile gösterilmiştir.³⁷ Artmış bazal SaV hacmi ve düşük KD, ölüm ve tedavi başarısızlığının bağımsız belirleyicileri olarak gösterilmiştir.³⁸ KMR görüntüleme çalışmaları, KMR'ın Doppler ekokardiyografiye alternatif olarak tedavinin değerlendirmesinde ve hastalık seyrinde kullanılabileceğini göstermiştir.³⁹ Bu yöntemin en büyük kısıtlılığı ulaşılabilirliğinin düşük olmasıdır.

▪ **Kan Testleri ve İmmunolojik Tetkikler:** Tanısal inceleme aşamasında tüm olgulara rutin biyokimyasal ve bazı immunolojik tetkikler yapılması gerekmektedir. HIV ilişkili PH açısından mutlaka HIV seroloji bakılmalıdır. Karaciğer hastalığı olan kişilerin yaklaşık %2'sine PAH eşlik etmekte, bu nedenle portopulmoner HT açısından karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır. Bağ dokusu hastalığı açısından antinükleer antikor (ANA), antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA), romatoid faktör (RF) ve gereken noktada daha ileri immunolojik tetkikler yapılmalıdır. Klinik şüphe halinde kronik hemolitik anemi, şistozomiazis taranmalıdır. N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP), BNP prekürsörüdür ve her iki belirteç ventriküler miyokard dokusundan gerilme sonucunda salınmaktadır. NT-proBNP ve BNP kalp yetersizliği tanısında yardımcıdır, fakat sağ veya sol kalp yetersizliği açısından ayırma olanak sağlamamaktadırlar. PH hastalarında prognostik role sahiptirler, fakat eşlik eden renal bozuklukta katkıları azalmaktadır.⁴⁰

▪ **Ekokardiyografi:** Transtorasik ekokardiyografi (TTE), PH şüphesi olan hastaların taramasında ve tanı sonrası takibinde kullanılan, ulaşılabilir ve girişimsel olmayan en önemli yöntemdir. TTE ile sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) ölçülebilir, SaV boyutu, duvar kalınlığı ve fonksiyonu, sağ atriyum (SaA) boyutu, SoV sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kapak fonksiyonları, intrakardiyak şant ve perikardiyal effüzyon varlığı değerlendirilebilir. Perikard efüzyonu, SaA alan indeksi, eksantritise indeksi ve SaV Doppler indeksi prognostik önem taşımaktadır. Triküspit gerikaçış jet hızı (TRV) temelinde hesaplanan sPAB'ın prognostik değeri yoktur. Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesinin (TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion) prognostik değeri olduğu bildirilmiştir.¹

PH olan olgularda TTE'da SaV basınç artışına bağlı bazı bulgular gözlenebilir. Bunlar intraventriküler septumun sistolde SoV'e paradoksal hareketi, SaV serbest duvarın hipertrofisi ve trabekülasyon artışıdır. SaV fonksiyonu bozulmaya başlayınca, dilatasyon, hipokinezi, septal düzleşme, SaA genişlemesi ve triküspit kaçağı belirginleşmeye başlar. Triküspit kaçağı yapısal anomaliye bağlı değil, triküspit anulusunun veya SaV genişlemesine ikincildir. 2009 ESC güncel PH Tanı ve Tedavi Kılavuz önerisine göre¹; sPAB >50 mmHg ve TRV > 3.4 m/s

olası PH'ı işaret ederken, sPAB ≤ 36 mmHg ve TRV ≤ 2.8 m/s ve ek değişken yok ise PH olasılık dışıdır. (Tablo 3)

Tablo 3. PH tanımlanmasında Ekokardiyografik değerlendirme kriterleri (2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzundan alınmıştır.¹⁾)

Ekokardiyografik Tanı	Sınıf	Düzy
PH olasılık dışı; TRV ≤ 2.8 m/sn, sPAB ≤ 36 mmHg ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik bulgular yok.	I	B
PH mümkün; TRV ≤ 2.8 m/sn, sPAB ≤ 36 mmHg ama PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik bulgular var.	IIa	C
TRV 2.9-3.4 m/sn, sPAB 37-50 mmHg ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler var ya da yok.	IIa	C
PH olası; TRV ≥ 3.4 m/sn, sPAB > 50 mmHg ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik bulgular var ya da yok.	I	B
PH taramasında egzersiz sırasında Doppler ekokardiyografi önerilmektedir.	III	C

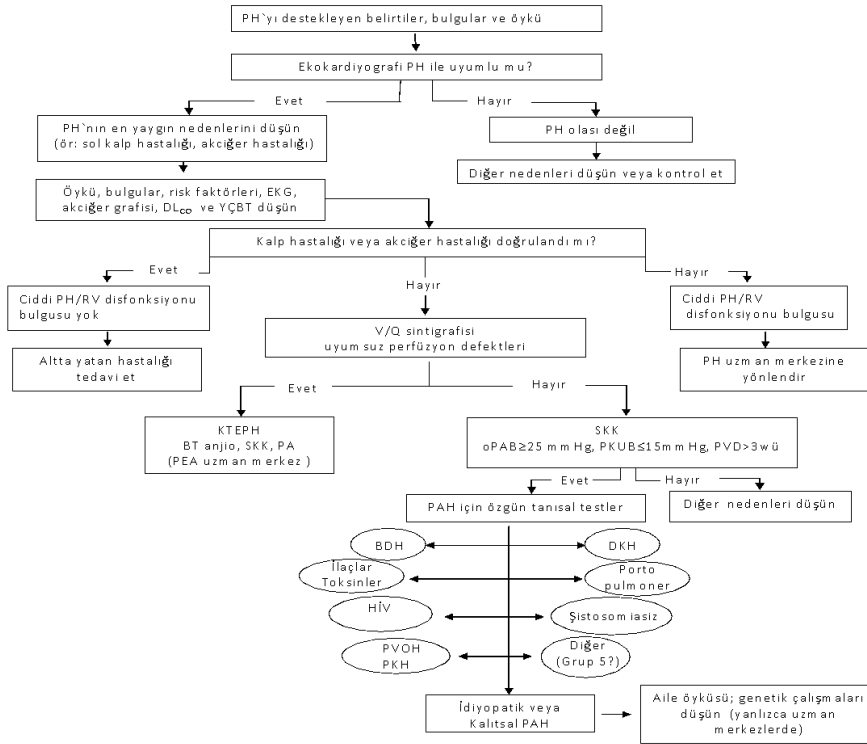
▪ **Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite:** Sağ kalp kateterizasyonun (SaKK) yapılması, PH tanısının doğrulanması ve kesin olarak hemodinamik bozukluk derecesinin değerlendirilmesi için şarttır. SaKK sırasında PAB (sistolik, diyastolik ve ortalama), sağ atriyal basınç (SaAB), PKUB ve SaV basıncı kaydedilmelidir. Kalp debisi üç kez ölçülmeli ve oksijen tüketimi değerlendiriliyorsa ölçümlerde tercihen termodilüsyon ya da Fick yöntemi kullanılmalıdır. Sistemik-pulmoner şant olması durumunda Fick yönteminin kullanılması zorunludur. Superior vena kava, pulmoner ve sistemik arter kanlarında oksijen satürasyonu belirlenmelidir. PVD'nin hesaplanması için bu ölçümler gereklidir. SaKK ile sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon veya kalp kapağı gibi sol kalp hastalığına bağlı PH'un ayırte edilmesi mümkündür.⁴¹ Bu olgularda ortalama PKUB ≥ 15 mmHg ölçülmektedir. Fakat, sadece ortalama PKUB ile sol kalbe bağlı PH tanısı konması mümkün değildir, çünkü pulmoner arterlerin genişlemesine bağlı yanlış yüksek ölçülmüş olabilir veya yeterli saplama

yapılmamış olabilir. Bu ikilemden kurtulmak için sol kalp kateterizasyonu ile sol kalp dolum basıncı, direkt olarak SoV diyastol sonu basıncı ölçülerek değerlendirilmelidir.

PAH'ta tanısal SaKK yapılırken, uzun süreli kalsiyum kanal blokeri (KKB) tedavisinden yarar görecektir hastaları saptamak için vazoreaktivite testi uygulanmaktadır.⁴² Akut vazodilatör testinde en yaygın kullanılan ve önerilen ajan NO'dur. NO dışında intravenöz (i.v) epoprostenol veya i.v adenozin (sistemik vazodilatör etki riski vardır) de kullanılabilir.⁴³ Kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda, seçilen ajanın uygulanmasından sonra oPAB değerinde ≥ 10 mmHg azalma ile mutlak oPAB değerinin ≤ 40 mmHg olması durumunda vazoreaktivite 'pozitif' yanıt olarak kabul edilir. Bu ölçütlere İPAH hastalarının yalnızca yaklaşık %10'u uygun olmaktadır. Pozitif akut yanıt veren İPAH hastalarının da yaklaşık yarısında KKB'lere uzun süreli yanıt alınmakta ve yalnızca bu olgularda tek tedavi olarak KKB'nin devam ettirilmesi gerekmektedir.⁴² Grup 2, 3, 4 ve 5 PH hastalarında akut vazoreaktivite testinin yapılması tavsiye edilmemektedir.¹

2009 ESC kılavuzunda yer alan tanısal algorithmada, 2013 Nice toplantısı sonrasında ufak değişikliklere gidilmiştir. Şekil 1'de tanısal yaklaşım özetlenmiştir.⁴⁴

Şekil 1. Pulmoner Hipertansiyon (PH) için tanısal yaklaşım⁴⁴



KGA: Kan gazı analizi, DKH: Doğumsal kalp hastalığı, KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, DLCO: Akciğerlerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi, EKG: Elektrokardiyografi, YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, PA: Pulmoner anjiyografi, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, PAKB: Pulmoner arteriyel kama basıncı, PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis, PEA: Pulmoner endarterektomi, PFT: Pulmoner fonksiyon testi, PH: Pulmoner hipertansiyon, PVOH: Pulmoner venooklüzif hastalık, PVD: Pulmoner vasküler direnç, SaKK: Sağ kalp kateterizasyonu, SaV: Sağ ventrikül, V/P: Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, X-ışını: Göğüs radyogramı.

1.1.7. Tedavi

Günümüzde PAH tedavisinde birçok gelişme elde edilmiş olmasına rağmen, hala hastalık ciddiyetini korumakta ve sağkalım üzerinde olumlu etkiler sınırlıdır. Gerek yüksek maliyet, gerekse de ilaçların ve girişimsel tedavilerin potansiyel yan etkileri nedeniyle, PH kılavuzları bu hastaların tedavilerinin multidisipliner bir yaklaşım içerisinde ve deneyimli merkezler tarafından yürütülmesini önemle vurgulamaktadır. Güncel tedavi algoritması 4 ana bölümde incelenebilir: 1) genel önlemler (rehabilitasyon/egzersiz ve egzersiz eğitimi, psikososyal destek, hamilelik, aşılamalar), 2) destekleyici tedavi (antikoagülanlar, diüretikler, dijitaller, oksijen), sevk edilen merkezlerin rolü, akut vazoreaktivite testi ve kronik KKB tedavisi; 3) PAH onaylı ilaçlarla başlangıç tedavisi ve 4) başlangıç tedavisine klinik yanıt ve yetersiz sonuç durumunda, öneriler/onaylanan ilaçların kombinasyonunun rolü ve balon atriyal septostomi ve akciğer transplantasyonu gibi ek girişimsel işlemler.

1) Genel önlemler: 2009 ESC PH kılavuzunda hastaların semptom sınırları içinde aktif olmaya teşvik edilmeleri önerilmiştir.¹ PAH 'ta hamilelik %50-55 oranında mortalite ile

ilişkilidir ve önlenmesi önerilir. Kronik hastalığın getirdiği psikolojik bozulmaya karşı gereğinde destek tedavi önerilmektedir. PAH hastalarında pnömoniye yatkınlık vardır ve tüm olgulara influenza ve pnömokok aşılırları önerilmelidir. Seyahat konusunda kılavuz önerileri ileri evre PAH hastalarını kapsamaktadır ve bu olgularda hipoksinin bilinen fizyolojik etkilerinden korunmak amacıyla arteriyel kan O₂ basıncı sürekli olarak <60 mmHg olanlarda uçuş sırasında oksijen uygulanması önerilmektedir.¹

2) Destekleyici tedavi: SaV yetersizliğinin periferik bulguları olan hastalarda diüretik tedavisi önerilmektedir. Yine arteriyel kan oksijen basıncı sürekli 60 mmHg altında seyreden olgularda kesintisiz uzun süreli oksijen tedavisi, İPAH, kalıtsal PAH ve anoreksijen kullanımına bağlı PAH gelişen olgularda INR 2.0 – 3.0 arasında tutulacak şekilde antikoagülan tedavi önerilmektedir. Taşıaritmiler (atriyal fibrilasyon, atriyal taşikardi) hastalık seyrinde bozulmaya yol açabilmektedir. Gerekli olması halinde ventriküler hızı yavaşlatmak amacıyla digoksin kullanılması önerilmektedir.¹ Kılavuzda, PAH tanısından sonra hastaların uzman merkeze sevkı önemle belirtilmektedir.¹

3) PAH onaylı ilaçlarla başlangıç tedavisi: Özgül tedavi Grup 1 PAH’da önerilirken, Grup 4 ve Grup 5 olgularda ise olgu bazında, karar zarar oranı değerlendirilerek başlanması önerilmektedir. Grup 2 ve 3’de ise özgül tedavi endikasyonu yoktur. Başlangıç tedavi seçiminde önerilen tek tip yaklaşım olmayıp, fonksiyonel sınıf, SaV fonksiyonu, hemodinami, vazoreaktivite, hasta özellikleri ve tercihi ele alınarak başlanmalıdır. 2013 V. Dünya PH Sempozyumu sonrası güncellenen PH tedavi algoritması Şekil 2’de özetlenmiştir.⁴⁵

Kalsiyum Kanal Blokeri: En sık kullanılan ajanlar nifedipin, diltiazem ve amlodipindir. İPAH’ta altta yatan patoloji düz kas hücre hipertrofisi, hiperplazisi ve vazokonstriksiyondur, bu nedenle geleneksel vazodilatörlerin, özellikle de KKB’lerin kullanımına başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda SaKK esnasında vazoreaktivite testi pozitif saptanan olgularda KKB kullanımı ile uzamış sağkalım, fonksiyonel durumda düzelme ve hemodinamik iyileşme olduğu gösterilmiştir.⁴⁶ KKB seçiminde, hastanın bazal kalp hızı temel alınmakta, görece bradikardik olan hastalarda nifedipin ve amlodipin, görece taşikardik olan hastalarda ise diltiazem tercih edilmektedir. Tedavide yüksek doz önerilmekte olup, nifedipin günde 120-240 mg, diltiazem günde 240-720 mg, amlodipin dozu ise 20 mg’a kadar çıkmaktadır. KKB kullanılan olgularda 3-4 ay sonra yeterli yanıt olup olmadığı SaKK ile değerlendirilmelidir.

Endotelin Reseptör Antagonistleri: Endotelin, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde endotelin-A ve B reseptörlerine bağlanarak vazokonstriktör ve mitojenik etkiler gösterir. İPAH ve APAH tanılı olguların akciğer dokusunda yüksek düzeyde endotelin-1 gösterilmiştir.⁴⁷ Bu grupta yer alan tedavi edici ajanlar 2'ye ayrılmıştır. Selektif olmayan reseptör antagonistleri; Bosentan ve Macitentan, selektif endotelin A reseptör antagonistleri ise Ambrisentan ve Sitaksentan'dır. Sitaksentan yüksek hepatotoksik yan etkisi nedeniyle piyasadan çekilmiştir.

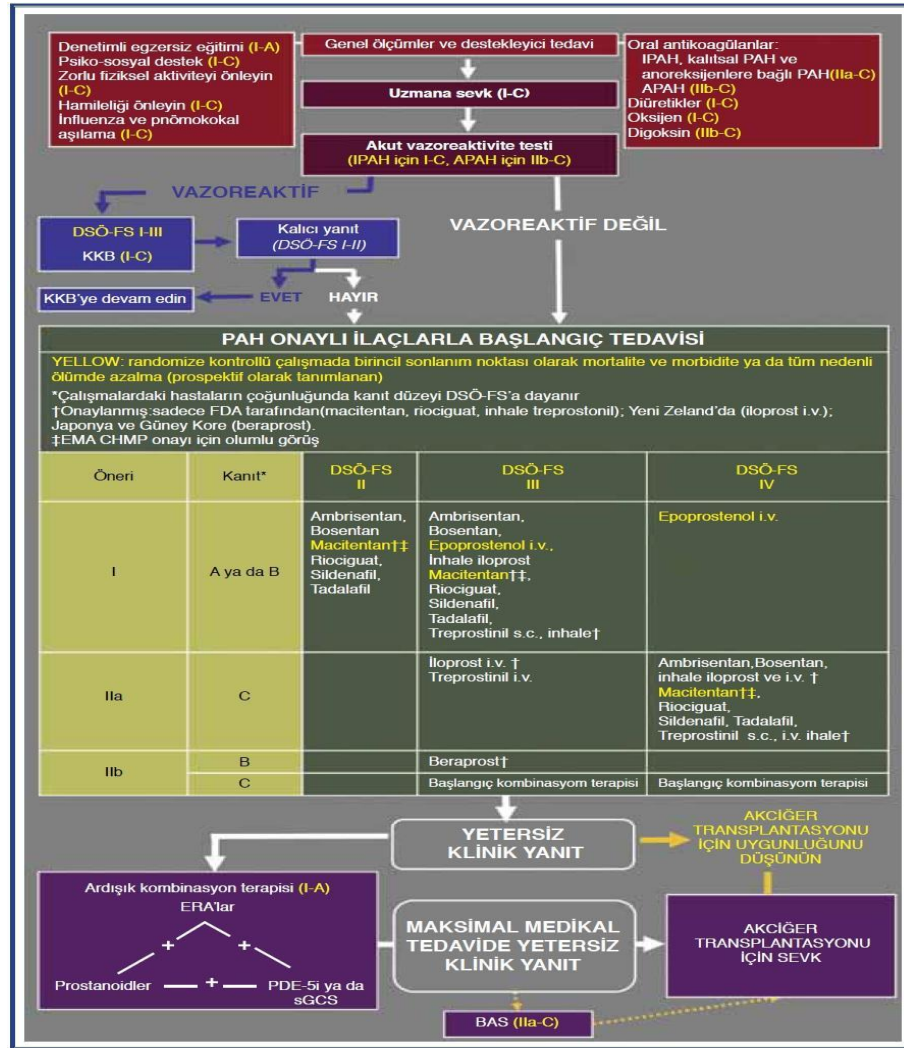
Bosentan: oral etkili, selektif olmayan, yani Endotelin A ve B üzerinden etki gösteren, grubunda ilk sentezlenmiş olan ajandır. Beş büyük RKÇ'de değerlendirilmiştir; Study-351, BREATHE-1 (Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist THERapy), BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY (Endothelin Antagonist tRial in mildLY symptomatic pulmonary arterial hypertension patients). Klinik kötüleşmede gecikme, pulmoner vasküler hemodinamide iyileşme ve egzersiz kapasitesinde artışa yol açtığı gösterilmiştir.^{48,49,50,51,52}

Macitentan: oral etkili, selektif olmayan reseptör antagonistidir. Reseptöre devamlı bağlanma ve gelişmiş doku penetrasyonu özelliği vardır. SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome) çalışmasında morbidite ve mortalite birleşik sonlanım noktasını azalttığı ve egzersiz kapasitesini artırdığı gösterilmiştir.⁵³ Yan etki olarak nazofranjit, anemi ve ödem görülebilmektedir.

Ambrisentan: oral selektif, Tip A endothelin-1 reseptör antagonistidir. İki RKÇ'de değerlendirilmiştir; ARIES (Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, Randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre, Efficacy Study) 1 ve 2.⁵⁴ İlacın hastalık ilerlemesini yavaşlatarak, klinik kötüleşmeyi geciktirdiği ve egzersiz kapasitesi ile hemodinamik durumu iyileştirdiği gösterilmiştir. Dahil olduğu grup içerisinde en az hepatotoksik yan etki özelliğine sahip ajandır.

Fosfodiesteraz Tip-5 İnhibitörleri: Siklik GMP yıkımından sorumlu enzim olan fosfodiesteraz tip-5 inhibisyonu, bu enzimin bulunduğu yerlerde NO/cGMP yolu üzerinden vazodilatasyona yol açmaktadır. Akciğerlerdeki damarlarda bol miktarda fosfodiesteraz tip-5 bulunduğu için, PAH'ta bu ajanların potansiyel klinik yararları gösterilmiştir. Bu grupta Sildenafil, Tadalafil ve Vardenafil bulunmaktadır. İlk iki ilaç PAH hastalarında kullanım için onay almış olup, Vardenafil onay almamıştır.

Şekil 2. Kanıta dayalı tedavi algoritması (Nice, 2013) ⁴⁵



Sildenafil: Günde 3 kez oral olarak kullanılır. SUPER-1 ve 2 RKÇ'de değerlendirilmiştir. Grup 1 PAH hastalarında pulmoner hemodinami ve egzersiz kapasitesini iyileştirdiği gösterilmiştir, fakat sağkalım üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.^{55,56}

Tadalafil: Günde tek defa oral olarak kullanılır. RKÇ olan PHIRST'de (Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil) değerlendirilmiş ve 6 dakika yürüme mesafesini (6DYM) artırdığı ve klinik kötüleşmeyi geciktirdiği gözlenmiştir.⁵⁷

Prostanoidler: Prostosiklin çoğunlukla endotel hücreleri tarafından üretilir ve tüm vasküler yatakta güçlü vazodilatasyonu indükler. Trombosit agregasyonun inhibisyonu yanında ek

olarak sitoprotektif ve antiproliferatif etkileri olduğu bilinmektedir.⁵⁸

Epoprostenol: Sentetik prostosiklin analogu olup, kısa yarılanma ömrü (3-5dk) nedeniyle sürekli, pompa yardımıyla kalıcı kateter yolu ile infüzyonu gerekmektedir. Yapılan RKÇ’da İPAH hastalarında egzersiz kapasitesini, hemodinamiyi iyileştirdiği ve mortaliteyi azalttığı gösterilen ilk ajandır.⁵⁹ DSÖ-FS IV İPAH hastalarında ilk seçenek olarak önerilen tedavidir. Sürekli infüzyon gerekliliği ve kateter varlığı, pompa arızası, lokal enfeksiyon, kateter tıkanması ve sepsis ciddi yan etkileridir. İlaça bağlı çene ağrısı, diyare, sıcak basması ve artralji görülebilir.

Treprostinil: Treprostinil, epoprostenolün trisiklik benzidin analogudur. İntravenöz veya özel kateter ile subkutan yolla verilebilir. İn hale treprostinil, subkutan uygulamayı tolere edemeyen DSÖ-FS III Grup 1 PAH hastalarında yakın zamanda onaylanmıştır. RKÇ’da egzersiz kapasitesinde, hemodinamide ve semptomlarda iyileşme sağlamıştır.⁶⁰ Ciltaltı infüzyon yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık en sık görülen yan etkilerdir.

İloprost: İn hale, oral ve İV yolla kullanılabilen kararlı prostasiklin analogudur. İn hale iloprost, PAH ve KTEPH hastalarında plasebo ile karşılaştırıldığı AIR (Aerosolized Iloprost Randomized study) çalışmasında egzersiz kapasitesinde artış, semptomlarda, PVD ve klinik olaylarda iyileşme sağlamıştır.⁶¹

Beraprost: Oral prostasiklin analogudur. ALPHABET (Arterial pulmonary hypertension and Beraprost European Trial) RKÇ ile sadece 3-6 ay devam eden egzersiz kapasitesinde ve semptomlarda iyileşme görülmüştür. En sık yan etkileri baş ağrısı, kızarma, çene ağrısı ve diyaredir.⁶²

Guanilat siklaz uyarıcıları: NO reseptör uyarıcısı olan çözünür guanilat siklaz (sGC) çift etkiye sahiptir. Riociguat bu grup içerisinde yer alan tek oral ajandır. Pulmoner vazodilatatör olan endojen NO’ye karşı sGC hassasiyetini artırır ve direkt reseptör uyarısı ile NO etkilerini taklit ederler. CHEST-1 çalışmasıyla operasyona uygun olmayan veya operasyon sonrası yüksek pulmoner basınca sahip KTEPH olgularında onay almıştır.⁶³ PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Trial) çalışmasında ise Grup 1 PAH hastalarında kullanımı değerlendirilmiştir ve egzersiz kapasitesi, DSÖ-FS ve klinik kötüleşme süresi üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir.⁶⁴

4) Klinik yanıt ve kombinasyon tedavisi: Başlangıç tedavisi sonrasındaki adım, klinik yanıtla göre yapılır. Tedavi başlanan olguların tercihen 3 aylık ara ile, klinik duruma ve parenteral tedavi alımına göre gerekirse daha sık aralıklarla değerlendirilmesi önerilmektedir.¹ Klinik yanıt değerlendirilirken ESC PH tanı ve tedavi kılavuzu tarafından belirtilen tedavi hedefleri göz önüne alınmalıdır. Bunlar DSÖ-FS, 6DYM, biyokimyasal belirteçler, ekokardiyografik ve hemodinamik parametrelerdir.

Klinik yanıtın yeterli olmadığı durumlarda kombinasyon tedavisine geçilmesi düşünülmelidir. Kombinasyon terimi endotelin reseptör antagonistleri, prostanoid, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri ve diğer tanımlanmış PAH spesifik ajanların birlikte kullanımını kapsamaktadır. Ardışık kombinasyon tedavisi (“sequential”) olabileceği gibi, başlangıçta kombinasyon (“upfront”) tedavide uygulanabilir. Günlük klinik pratikte sıkça kombinasyon tedavisi uygulanmasına karşın, bu tedavi şeklini değerlendiren az sayıda RKÇ mevcuttur. BREATHE-2 çalışmasında epoprostenol ile bosentanın birlikte kullanımı değerlendirilmiştir ve epoprostenol monoterapisine üstünlük bulunmamıştır.⁴⁸ TRIUMPH (Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension trial) çalışmasında daha önceden bosentan veya sildenafil tedavisi almakta olan olgularda inhale treprostinil etkisi değerlendirilmiştir ve 6DYM’de, yaşam kalitesinde iyileşme gözlenirken, klinik kötüleşme süreci, dispne ve DSÖ-FS’de düzelme gözlenmemiştir.⁶⁵ PACES çalışmasında ise epoprostenol tedavisine sildenafil eklenmesi değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki en önemli bulgular, 12 hafta sonra 6DYM’de ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen sürede anlamlı düzelme gözlemlenmesidir.⁶⁶ AMBITION (A study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension) çalışması ambrisentan ve tadalafil ile başlangıç kombinasyon tedavisini, monoterapi ile karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışma sonuçları 2014 Avrupa Solunum Derneği Ulusal Kongresinde açıklanmış ve kombinasyon tedavisi ile klinik kötüleşmede ve hastane yatışlarında azalma saptandığı belirtilmiştir.⁶⁷ Kombinasyon tedavisine başlangıç zamanı, kombinasyon ilaçlarının seçimi, ne zaman ilaç değişikliği yapılacağı gibi birçok soru hala yanıt beklemektedir ve her olgu kendi içinde değerlendirilmelidir.

1.2. Prognoz

SaV fonksiyonu, PH’da hastalık seyrini ve tedaviye yanıtı belirlemede önem taşıyan ve prognoz açısından iyice değerlendirilmesi gereken esas yapıdır. PAH hastalarında sadece

bazal SaV fonksiyonun değerlendirilmesi değil, takip değerlendirmeler de risk belirlemede önem taşımaktadır. Bazal değerlendirme başvuru esnasında tedaviye yön verirken, takip değerlendirme tedaviye yanıtı değerlendirmek için önemlidir ve bazal değerlendirmeden daha güvenilir bir prognostik tahmin sağlayabilmektedir. SaV fonksiyonu değerlendirilirken her hasta tek bir parametre ile değil, çoklu değişkenlerle yorumlanmalıdır.

- **Etiyoloji:** PAH, çok sayıda ilişkili ya da neden olan durumlara göre tanımlanan çok sayıda alt grubu olan heterojen bir hastalıktır. Alt gruplarına göre prognostik farklılıklar mevcuttur. APAH grubunda yer alan BDH ve HIV ilişkili PAH hastalarında sağkalım kötü, DKH ilişkili PAH hastalarında sağkalım daha iyi saptanmıştır.⁶⁸ REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management) kayıt çalışmasında 1 yıllık yüksek mortalite belirteçleri arasında BDH, kalıtsal PAH ve portal hipertansiyon gösterilmiştir.⁶⁹

- **Demografik özellikler:** REVEAL kayıt çalışmasında erkek cinsiyet ve 60 yaş üstü kötü prognozla ilişkili gösterilmiştir.^{11,69}

- **Fonksiyonel Sınıf ve Fonksiyonel Kapasite:** DSÖ-FS (Tablo 2) sağkalım açısından güçlü belirteç olmaya devam etmektedir. Bazal DSÖ-FS düzeyi sağkalımı belirlemede önemli olduğu gibi, tedavi altında fonksiyonel sınıf ve kapasitede düzelme büyük önem taşımaktadır. Benza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3 yıllık sağkalım bazal DSÖ-FS II’de %80, DSÖ-FS III’te %72, DSÖ-FS IV’te ise %53 saptanmıştır.⁷⁰ DSÖ-FS’in bazal değere göre tedavi altında değişiminin prognoz açısından önemli olduğu belirtilmiştir. REVEAL kayıt çalışması alt analizlerine göre olgular tedavi altında düzelmiş DSÖ-FS, değişmemiş ve kötüleşmiş DSÖ-FS olarak sınıflandırıldığında, 3 yıllık sağkalımın düzelmiş grupta, değişmemiş veya kötüleşmiş DSÖ-FS’a göre çok daha iyi olduğu gösterilmiştir.⁷¹ Sitbon ve arkadaşları bazal 6DYM $\geq$ 250 m olmasının kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.⁷² Aynı çalışmada bazal DSÖ-FS IV kötü prognoz ile ilişkiliydi.⁷² Farber ve arkadaşları ise REVEAL kayıt verileri ile yaptıkları çalışmada bazal 6DYM $<$ 165 m olan olguların kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu, bazal $>$ 440 m olan olguların ise iyi prognoza sahip olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada bazal 6DYM’nin belirlenen eşik değerinden yüksek olması halinde iyi sağkalım, izlemde 6DYM’de azalmanın kötü 1 yıllık sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. 6DYM’nin sabit kalması veya artması ise benzer sağkalımla ilişkili bulunmuştur.⁷³ Böylelikle 6DYM’nde azalmanın hastalık seyri açısından, artıştan daha anlamlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Kardiyopulmoner egzersiz testi ile belirlenen egzersiz

kapasitesinin azalması daha kötü hemodinami ile ilişki bulunmuş ve PH tanılı olgularda mortalite belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.⁷⁴

Tablo 4. DSÖ PH fonksiyonel sınıflandırması¹

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

● **Hemodinamik Parametreler:** NIH (national prospective registry) kayıtlarında PAH hastalarında SaKK ile ölçülen artmış ortalama SaA basıncı, oPAB ve azalmış KD'nin sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷⁵ Benza ve arkadaşların gerçekleştirdiği subkutan treprostini tedavisi alan olgulardaki çalışmada, artmış pulmoner vasküler direnç indeksi (PVDI) artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.⁷⁰ Pulmoner arteriyel kapasitans indeksi (PAKİ) pulmoner atım hacminin pulmoner nabız basıncına oranıdır. İPAH tanılı olgularda PAKİ'in sağkalım açısından bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir. Düşük PAKİ değeri kötü sağkalım ile ilişkili iken artmış değerlerin iyi prognostik gösterge olarak kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁷⁶

● **Biyobelirteçler:** Biyobelirteçler üzerindeki araştırmalar pulmoner vasküler hastalık, SaV disfonksiyonu ve uç organ hasarını içeren, PAH ile ilgili farklı süreçlerin anlaşılmasını büyük oranda artırmıştır. Bununla birlikte, araştırılan parametrelerin sadece küçük bir bölümünün klinik olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir.

Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyi PH'da SaV disfonksiyonun şiddetiyle korele olarak artmaktadır. Birçok çalışmada, BNP düzey değişikliğinin PAH spesifik tedaviye olan hemodinamik ve fonksiyonel yanıtla paralel olduğu gösterilmiştir. Nagaya ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bazal BNP düzeyinin mortalite açısından bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir. Bazal medyan BNP değeriyle (150 pg/mL) prognozun iyi ya da kötü olduğunun ayırt edilebildiğini göstermişler ve 3 aylık hedefli tedaviden sonra BNP ölçümü tekrarlanmış, supramedyan düzeyin (>180 pg/mL) uzun dönemde kötü sonlanımla ilişkili

olduğu bir kez daha gösterilmiştir. Plazma BNP düzeyi sağkalacak hastalarda anlamlı ölçüde azalmış, oysa ölecek hastalarda tedaviye rağmen artmıştır.⁷⁷ Başka bir çalışmada ise, medyan bazal NT-proBNP düzeyinin 6DYM, KD, PVD ve ortalama SaAB ile korele olduğu gösterilmiştir. NT-proBNP düzeyinin sağ kalp morfolojisi ve disfonksiyonu ile ilişkili olduğu, 1400pg/mL üzeri bazal değer uzun dönemde kötü prognozu yansıttığı gösterilmiştir.⁷⁸ 2009 ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda¹ plazma BNP/NT-proBNP düzeylerinin başlangıç risk düzeyini belirlenirken ölçülmesi tavsiye edilmekte, ayrıca prognoz açısından anlamları göz önünde tutularak, bu değerlerin tedavi etkilerinin izlenmesi açısından da ölçülmesi gerektiği belirtilmektedir. PAH'ta düşük ve stabil ya da azalan BNP/NT-proBNP değerleri başarılı hastalık kontrolü açısından yararlı bir göstergedir.¹

PAH hastalarında renal disfonksiyon bozulmuş hemodinamik profil ile ilişkili olup, mortalite açısından bağımsız belirleyicidir. Artmış serum kreatinin düzeyinin yüksek SaAB ve düşük KD ile korele olduğu ve ölüm açısından belirleyici olduğu gösterilmiştir.⁷⁹ Düşük serum sodyum düzeyinin SaV yetersizliği ile güçlü bir ilişkisi olduğu ve kötü prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir.⁸⁰ Serum ürik asit düzeyi iskemik periferik dokularda oksidatif metabolizma bozukluğu göstergesidir. Çift-kör randomize STRIDE-2X çalışmasında artmış serum ürik asit düzeyinin 1 yıllık mortalite ve klinik kötüleşme süresi açısından belirgin bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Çalışmada 18 haftalık izlem boyunca ürik asit düzeyinin sabit kalması veya azalması daha az klinik kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur.⁸¹

● **Sağ ventrikülün görüntülenmesi:** Pulmoner hipertansiyonda prognozu esas belirleyen SaV fonksiyonları olduğundan SaV ve SaA morfolojisinin değerlendirilmesi, SaV sistolik ve diyastolik fonksiyonun ortaya konması son derece önemli ve yol göstericidir. Yapılan çalışmalarda İPAH hastalarında SaV fraksiyonel alan değişimi (FAD), Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi (TAPSE), triküspit yetmezlik derecesi ve soV diyastolik egzantrisite indeksi sağkalımla ilişkili bulunmuştur.⁸² İstenmeyen olayların belirleyicisi olarak perikardiyal effüzyon ve SaA genişlemesi gösterilmiştir.⁸³ Bunlar da yine SaV işlevlerinin dolaylı göstergeleridir.

ESC 2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda, prognostik önemi bilinen ve izlemde yaygın biçimde kullanılan bir dizi parametre Tablo 5'de sıralanmıştır.

Tablo 5. PH'de hastalığın ağırlık derecesini, stabilitesini ve prognozunu değerlendirmede önemi kabul edilmiş parametreler

Prognoz daha iyi	Prognozda belirleyiciler	Prognoz daha kötü
------------------	--------------------------	-------------------

Yok	Klinik RV yetersizliği	Var
Yavaş	Semptomların ilerleme hızı	Hızlı
Yok	Senkop	Var
I, II	DSÖ-FS	IV
Daha uzun (>500 m)	6-DYT	Daha kısa (<300 m)
Pik VO ₂ >15 ml/dk/kg	KPET	Pik VO ₂ <12 ml/dk/kg
Normal ya da normale yakın	BNP/NT-proBNP düzeyleri	Çok yüksek ve yükseliyor
Per. effüzyon yok, TAPSE >2 cm	TTE bulguları	Per. effüzyon var, TAPSE <1.5 cm
SaAB <8 mmHg ve Kİ ≥2.5 l/dk/m ²	Hemodinamikler	RAB >15 mmHg ve Kİ ≤2 l/dk/m ²
BNP: beyin natriüretik peptidi, Kİ= kardiyak indeks, 6-DYT: 6 dakika yürüme testi; SaAB: sağ atriyal basınç, TAPSE: Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi, DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı. ESC 2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır. ¹		

2. SAĞ VENTİKÜL ve STRAİN EKOKARDİYOGRAFI

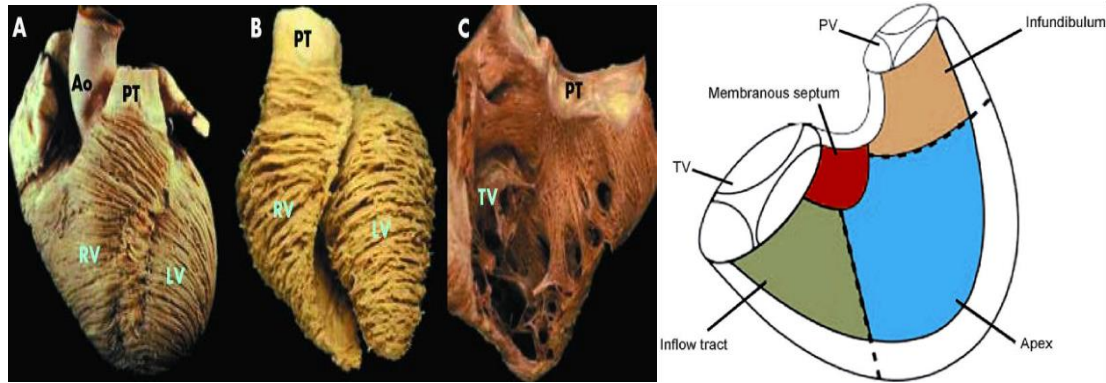
2.1. Sağ Ventrikül Anatomi ve Patofizyolojisi

Geçmiş yıllarda SaV pasif bir boşluk, dolaşım sisteminin çok önemli olmayan bir bölümü olarak değerlendirilerek ihmal edilmekteydi. Son yıllarda ise görüntüleme yöntemlerinin ilerlemesiyle başta PH, aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi, doğuştan kalp hastalıkları ve kalp nakli olmak üzere pek çok patolojide SaV'ün önemi anlaşılmaya başlanmıştır.⁸⁴

Pulmoner hipertansiyonda da SaV değerlendirilirken anatomisi ve işlevlerinin iyi kavranmış olması gerekmektedir.

SaV kavitesi anatomik olarak 3 bölümde incelenebilir: apeks, infundibulum ve giriş yolu. SoV ile karşılaştırıldığında belirgin trabekülasyon artışına ve daha kompleks bir yapıya sahiptir. SaV kesitsel olarak incelendiğinde kresent yapıda, boylamasına bakıldığında ise üçgen yapıdadır. Fakat SaV'ün şekli, septum pozisyonundan, sağ ve sol ventrikül ilişkisinden etkilenmektedir. Normal koşullarda SaV hacmi soldan daha genişken, kitle olarak yaklaşık SoV'nin 1/5'ine eşittir.⁸⁵ Ayrıca miyofibril dağılımı farklılık göstermekte ve 2 kas tabakası SaV yapısını oluşturmaktadır; yüzeysel (sirkumferensiyel) ve derin (longitudinal) kaslar. SaV normal kasılmasının 3 farklı bileşeni vardır; serbest duvarın içe doğru hareketi, longitudinal

kısalma ve SoV kasılmasına bağlı serbest duvarın traksiyonu. Böylelikle SaV kasılması, sol ve sağ ventrikül ilişkisine ve longitudinal deformasyona dayalıdır diyebiliriz.⁸⁶ (Şekil 3.)



Şekil 3. Sağ ventrikül anatomik bölümleri ve yapısı. (A) Normal bir kalpte subepikardiyumda sirkumferansiyel miyofibril dağılımı gösterilmekte. (B) Subepikardiyumdan daha derinde SaV’de sirkumferansiyel miyofibril dağılımı devam etmekte. (C) Subendokarda longitudinal yerleşimli miyofibriller SaV içerisinde görülür. (D) Sağ ventrikül anatomik bölümleri.^{87,84} (Resimler belirtilen kaynaklardan uyarlanmıştır.)

Normal koşullar altında, pulmoner dolaşım, sistemik dolaşıma göre düşük vasküler direnç ve yüksek genişleyebilme yeteneğine sahiptir. SaV sistolik fonksiyonları ile önyük ve ardyük arasında karmaşık bir ilişki vardır. SaV ardyük artışına karşı hassastır (örneğin PVD artışı). SaV adaptasyon ve fonksiyonun korunması SaV- pulmoner arter eşleşmesi “ventriküloarteriyel eşleşme” özelliğine bağlıdır. Bu ventriküler kontraktilite ve ardyük arasındaki ilişkiyi ifade eder. Patolojik durumlarda, artmış pulmoner arter sertliği SaV yükünü artırır ve SaV disfonksiyonu ile sonuçlanır.⁸⁸ (Şekil 4.)

Pulmoner hipertansiyonda artmış aşırı basınca karşı SaV adaptasyonu, hastalığın başlama hızına ve artış ciddiyetine bağlıdır. Bu SaV’de yeniden şekillenmenin PH karşı korunmada önemli rolü olduğunu göstermektedir. SaV hipertrofisi ilk gelişen adaptasyon mekanizmasıdır. Sarkomerik protein ekspresyonu ve renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu SaV’de miyokardiyal iskemiye tetikler, dilatasyon ise eş zamanlı gelişmeye başlar. Dilatasyon SaV sistolik disfonksiyonu ile sonuçlanır. Artmış önyük ilk başta azalmış kontraktiliteyi, atım hacmini sağlamak için kompanze eder, ardından SaV’ün şekli hacim artışına bağlı sferik hal alır ve SoV’e baskı oluşturarak diyastolik disfonksiyona neden olur.⁸⁹

RDD yöntemine göre daha yüksek olması gibi avantajları mevcuttur.⁹¹ Her iki yöntemin karşılaştırılması Tablo 6’da yer almaktadır.

Tablo 6. Deformasyon görüntüleme tekniklerinin karşılaştırılması

RDD yöntemi	2B Speckle izleme
Açı bağımlı	Açı bağımlı değil
2B görüntü kalitesine bağılı	2B görüntü kalitesine daha az bağımlı
Kare hızı bağımlı	Kare hızına daha az bağımlı
Sadece apikal görüntü	Apikal ve kesitsel görüntüler
Tekrarlanabilirliği düşük	Tekrarlanabilirliği yüksek

Speckle izlem yöntemi ile apikal dört boşluk görüntü penceresinden en az 50 kare/sn hızda 2B ekokardiyografi görüntüleri alınır ve “offline” olarak özel yazılım ile manuel olarak bir karede SaV endokardiyal sınırının çizilmesinin ardından ya da otomatik olarak yazılım tarafından endokard sınırı çizilip speckle takibi yapılarak strain değerleri hesaplanır.

Bölgesel strain görüntüleme özellikle SoV’de kontraktilitenin, duvar hareket kusurlarının kantitatif belirtilmesinde önem kazanmıştır. Bu yöntem, PH hastalarında SaV sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılmış ve normal kişilere göre strainin daha düşük olduğu ve TAPSE ile ilişkili olduğu saptanmıştır.⁹² Teske ve arkadaşları strain görüntüleme için her iki yöntemi SaV disfonksiyonu olan olgular, atletler ve sağlıklı bireylerde karşılaştırdığında, SaV değerlendirmede her iki yöntemin birbirine yakın özellikte olduğu göstermişlerdir.⁹³ Normal kişilerde yapılan bir çalışmada ise SoV deformasyon yani strain değerlerindeki dağılımın homojen olmasına rağmen SaV’de bazal ve apikal segmentler arasında fark olduğu izlenmiştir. Strain değerleri, SaV apikalinde ve çıkış yolunda daha fazladır. Bu durumun da SoV’nin görece homojen kalın duvarlı mermi benzeri geometrisine karşın SaV’nin karmaşık geometrik yapısının, horizontal plandaki kresentik şekli ve ince duvarlarının neden olduğu düşünülmektedir.⁹⁴ Normal kişiler ile SaV disfonksiyonu olan

bireyler karşılaştırıldığında SaV global longitudinal strain (GLS) için < -19 değerinin iki grubu ayırmada faydalı olduğu gösterilmiştir.⁹²

SaV sistolik deformasyon görüntüleme çalışmalarında seçilen bölgelerde farklılıklar vardır. Deformasyon görüntülemesinde SaV serbest duvar ve septum birlikte değerlendirilebildiği gibi, sadece SaV serbest duvarı değerlendirmek de mümkündür. Bu konuda fikir birliği olmayıp çalışmaların çoğu SaV serbest duvar üzerine yoğunlaşmaktadır.⁹⁵ Yapılan çalışmalarda, PH tanılı ve sağlıklı bireylerde SaV serbest duvar ve SaV septum longitudinal strain (LS) karşılaştırıldığında, serbest duvar LS PH grubunda belirgin olarak düşükken, septum LS sağlıklı ve PH olgularında benzer saptanmıştır.⁹⁶ SaV serbest duvar LS'nin, bağımsız SaV hemodinamik performans göstergesi olarak belirtilirken aynı şey septum için söylenememektedir.

Motoji ve arkadaşları, 42 PH olgusunda sadece SaV serbest duvar LS çalışarak, kardiyovasküler olay gelişimi açısından belirleyici olabileceğini göstermişlerdir.⁹⁷ Ayrıca TAPSE ile kombine edilmesi halinde uzun süreli prognoz açısından ön gördürücü olabileceği belirtilmiştir.⁹⁷ Fine ve arkadaşları, 575 PH (%74 Grup 1, %14 Grup 3, %12 Grup 4) tanılı olguda SaV serbest duvar strain değerinin, kötü DSÖ-FS, kısa 6DYM, yüksek NT-proBNP düzeyi ve SaV yetersizliği olan olgularda azaldığını saptamışlardır.⁹⁵

Klinik SaV yetersizliği bulguları ortaya çıkmadan ve konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri bozulmadan, deformasyon görüntüleme ile bozulmuş sistolik fonksiyon varlığı ortaya konabilmektedir. Yapılan çalışmalarda normal PAB olan sistemik skleroz tanılı olgularda SaV serbest duvar LS değeri, sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuş ($-18.5 \pm 4.9\%$ vs. $-21.8 \pm 2.4\%$, $p < 0.001$) ve hastalık süresinin, strain ve TAPSE ile ters ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir.⁹⁸

Grup 4 KTEPH olgularında SaV serbest duvar LS ve SaKK parametrelerinin karşılaştırıldığı çalışmada LS ile oPAB'ın korele olduğu gösterilmiştir.⁹⁹ KTEPH nedeniyle pulmoner endarterektomi (PEA) uygulanan 30 hastada, endarterektomi öncesi ve sonrası SaV serbest duvar LS değerlendirilerek, preoperatif bazal strain değerinin arttığı (pre-op $\%24.3$, post-op $\%18.9$), bunun intraoperatif SaV iskemisine veya miyokardiyal “stunning”e ikincil olabileceği ve bazal strain değerinin PEA başarısının belirleyicisi olmadığı öne sürülmüştür.¹⁰⁰ Benzer şekilde PEA öncesi ve sonrası SoV radyal ve sirkumferansiyal straini değerlendiren çalışmada, endarterektomi sonrası pulmoner arter tıkanıklığının giderilmesi ile

SoV straininde düzelme ve SoV diyastolik dolumda iyileşme gözlenmiştir.¹⁰¹ PEA öncesi ve sonrası tekrarlayan ekokardiyografik analizlerle takip edilen 33 olguda postoperatif erken dönemde SaV serbest duvar deformasyonu düzelirken, TAPSE'nin geç döneme kadar düşük saptandığı gösterilmiştir.¹⁰²

KMR görüntüleme SaV anatomi ve fonksiyonunu tanımlamadaki önemini hala korumaktadır. KMR ile deformasyon görüntülemeyi karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. SaV serbest duvar LS, KMR ile ölçülen düşük SaV ejeksiyon fraksiyonu ile en iyi tanısal kesinlik gösteren parametredir.¹⁰³ KMR görüntülemenin pahalı olması, erişiminin kısıtlı olması, kalp pili ve protez kapak olan olgularda kullanılamaması dezavantajlarıdır.

PAH tanılı olgularda SaV serbest duvar LS prognostik önemini araştıran çalışmalar sayıca ve hasta popülasyonu olarak azdır. İlk olarak Sachdev ve arkadaşları 80 Grup 1-PH tanılı olguda $\geq$ %12.5 LS değerinin 4 yıllık düşük sağkalım ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlar ve SaV LS'nin sağ kalp yetersizliği, klinik bozulma ve mortalitenin bağımsız göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.¹⁰⁴ Farklı etiyolojilerden 150 PH hastasında SaV serbest duvar LS tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuş ve SaV LS değerinde her %1'lik artış ile ölüm riskinin % 13 arttığı (HR, 1.13; 95% CI, 1.05 – 1.22; P=0.001) gösterilmiştir.¹⁰⁵

Normal insanlarda yapılmış çalışma sayısının kısıtlı olması nedeniyle kılavuzda önerilen bir referans sınır bulunmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ile SaV serbest duvar LS değerleri %-28.7 (%-37.7- %19.8) bazal için %-28 (%-14.9 - 43), mid için %-29 (%-20.1 -%40.9) ve apikal için %29 (%-13.1-%39.01)'dur.^{91,92}

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Amaç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) PAH merkezinde özgül tedavi altında izlenen hastalarda SaV serbest duvar LS değerinin konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri ve klinik bulgular ile ilişkisi, klinik ve prognostik önemini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için 10/12/2013 tarihinde EÜTF Klinik Araştırmalar Etik Komitesi onayı (Karar No: 13-11/8) alındı. İzlemde çalışma süresinin uzatılması talebiyle 7/11/2014'te tekrar başvuruda bulunuldu ve onay alındı (Karar No:14-10/27, versiyon: 02). 12/5/2015'te ise çalışma adı değişikliği için revizyon amaçlı başvuruda bulunuldu ve onay alındı (Karar No: 15-5.1/29, versiyon: 03). Çalışma, EÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda, Aralık 2013 ile Mart 2015 tarihleri arasında prospektif ve gözlemsel olarak gerçekleştirilmiştir.

Ege Üniversitesi PAH Merkezi

EÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı bünyesinde 2008 yılında kurulmuş olan PAH merkezinde hastalar üç kardiyoloji, bir göğüs hastalıkları, bir kalp-damar cerrahı, bir romatoloji ve bir radyoloji uzmanından oluşan ekip tarafından izlenmektedir. PAH konseyi, PH ön tanısıyla kliniğe yönlendirilen hastaların tanılarının aydınlatılması ve tedavilerine yönelik karar vermek, ayrıca PH tanısı ile izlenmekte olan hastaların takip ve tedavi stratejilerini belirlemek için her hafta cuma günleri kliniğimizde toplanmaktadır. PAH konseyindeki amaç, ESC 2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda önerildiği üzere multidisipliner bir yaklaşımla hastalar için en uygun kararın alınmasını sağlamaktır. Hastalar ile ilgili tüm tedavi ve tanısal yaklaşım kararları, haftalık konsey toplantılarında ortak olarak alınmaktadır.

3.5. Hasta Grubu ve Seçimi

Hasta seçimi, Ege Üniversitesi PAH merkezinde tedavi ve izlem altında olan PAH (Grup 1) ve KTEPH (Grup 4) tanılı, 18-75 yaş aralığında olan hastalar arasından yapıldı. PAH konseyi tarafından izlenen tüm hastalar ile, tedavi yanıtını ve klinik gidişi değerlendirmek için kılavuzların da önerdiği şekilde 3-4 ayda bir başvurdıkları rutin kardiyoloji poliklinik kontrolleri sırasında yüz yüze görüşüldü ve uygun kriterleri karşılayan hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verildi. Katılımı kabul edip bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dahil Edilme Kriterleri

1. PAH merkezinde PAH ve KTEPH tanısıyla en az 3 aydır tedavi ve izlem altında olan hastalar (Grup I ve Grup IV PH)
2. 18-75 yaş arasındaki hastalar
3. Bilgilendirilmiş olur formunu okuduktan sonra çalışmaya katılmayı kabul edip imzalayan hastalar

Dışlama Kriterleri

1. Bilgilendirilmiş olur formunu okuduktan sonra çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
2. Sol kalp kökenli veya kronik hipoksi sonucu gelişen PH olması (Grup II ve Grup III PH)

Çalışmaya, bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan ardışık 92 PH (PAH ve KTEPH) hastası (62 kadın, 30 erkek) alındı. İlk olarak hastaların boy, kilo, demografik verileri sorgulanarak olgu rapor formlarına kaydedildi. Ardından hastalıkları ile ilgili ayrıntılı anamnez bilgileri toplandı. Mevcut şikayetleri (göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, bayılma ve diğer şikayetler), tanı alma zamanı, aile öyküsü, DSÖ-FS'leri ve almakta oldukları spesifik ya da destek tedavileri sorgulandı. Fizik bakı bulguları (pretibiyal ödem, assit, siyanoz ve çomak parmak) kaydedildi. Hastane veri kayıt sisteminden hastaların başvuru sırasındaki DSÖ-FS, laboratuvar tetkikleri, NT-proBNP düzeyi ve sağ kalp kateterizasyon parametreleri elde edildi. Mobilize hastalara 6-DYT yapıldı. Rutin kontrolün parçası olarak TTE yapıldı ve ekokardiyografinin yapıldığı gün çalışmaya dahil edilme günü olarak belirlendi ve hastalar daha sonrasında klinik durumlarına ve tedavilerine müdahale edilmeden izleme alındı. Planlanan izlemin sonunda hasta ve hasta yakınları ile görüşülerek, izlem süresince herhangi bir olumsuz olayın (ölüm, senkop, sağ kalp yetersizliği, herhangi bir sebeple hastaneye yatış) yaşanıp yaşanmadığı sorgulandı ve veriler kayıt altına alındı. Ayrıca tüm izlem sürecinde yeni ilaç (subkutan / iv / peroral) gerekliliği olup olmadığı kaydedildi.

6 Dakika Yürüme Testi

PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun önerileri doğrultusunda PH hastalarına 3-4 ayda bir yapılan rutin kontrollerde 6-DYT tekrarlanmaktadır. Burada amaç, PH hastalarının tedaviye yanıtını ve egzersiz kapasitesini belirlemektir.¹ 6-DYT, kardiyoloji kliniğinde bu test için ayrılmış ve belli aralıklarla yürüme mesafesi ile işaretlenmiş alanda deneyimli bir hemşire

eşliğinde yapıldı. Test öncesi hastalar en az 5 dakika dinlendirildikten sonra başlangıç (istirahat) kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı (sol koldan) ve puls oksimetre ile sağ el parmağından oksijen satürasyonu ölçüldü. Bu ölçümler test sonunda da (bitiş) tekrarlandı. Test sonunda yürüme mesafesi ve yürüme zamanı (süresi) hesaplandı. Test sırasında varsa hastanın şikayetleri ve testi yarıda bırakma sebepleri kaydedildi.

Ekokardiyografi

Transtorask ekokardiyografi Vivid 7 ekokardiyografi cihazı (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) 1,7/3,4 MHz transduser kullanılarak supin (sırtüstü) ve sol lateral yatar pozisyonda yapıldı. Hastaların ekokardiyografi kayıtları alındıktan sonra tüm ölçümler “off-line” olarak EchoPAC yazılımı (GE healthcare, Millwaukee, USA) kullanılarak Amerikan Ekokardiyografi Derneği erişkinlerde ekokardiyografi ile sağ kalbi değerlendirme kılavuzu^{91,106} önerilerine uygun olarak gerçekleştirildi.

Parasternal uzun eksen penceresinden; SaV genişliği ölçüldü. Parasternal kısa aks penceresi aort kesitinden SaV çıkış yolunun proksimal ve distal çapları (SaVÇY1 ve SaVÇY2) ve pulmoner arter çapı ölçüldü. Noktasal akım (pulse wave – PW) Doppler ile pulmoner kapak üzerinden pulmoner akselerasyon zamanı (PAZ) ölçümü yapıldı. Renkli Doppler ile pulmoner kapak yetersizliği değerlendirildi. Midventriküler düzeyden ise SoV egzantriste indeksi (D1/D2) ölçümü gerçekleştirildi.

Sağ ventrikül için ölçülen değerler 3 kardiyak siklustaki değerlendirmelerin ortalaması alınarak elde edilirken bütün ölçümler apikal 4 boşluk görüntü penceresindeki görüntüler üzerinden yapılmıştır. SaV apikal ve lateral serbest duvarının en iyi görüldüğü ve SaV boşluğunun en geniş alındığı kesitten SaV çapları ölçüldü (SaVD1, SaVD2 ve SaVVD3). Yine bu kesitten, sistol sonunda SaV sistolik alanı ve diyastol sonunda SaV diyastolik alanı ölçüldü. SaV'nin fraksiyonel alan değişimi (FAD) hesaplandı ($FAD (\%) = [SaV \text{ diyastolik alanı} - SaV \text{ sistolik alanı} / SaV \text{ diyastolik alanı}] \times 100$). Ayrıca bu kesitten, sistol sonunda SaA çapları ve SaA sistol sonu alanı (SaASSA) hesaplandı. M-Mode ile triküspit kapak anulusunun SaV lateral duvarı ile birleştiği noktadan TAPSE değeri ölçüldü. PWDD yöntemi ile SaV serbest duvar bazaline ve septum bazaline yerleştirilen ilgi alanı (Region of Interest) ile sistolik hız ölçümü yapılarak S', E' ve A' değerleri elde edildi. Triküspit anulus ile SaV lateral duvar bileşkesinden alınan doku Doppler akımları ile SaV izovolümetrik gevşeme zamanı (SaVİVGZ), izovolümetrik kasılma zamanı (SaVİVKZ) ve ejeksiyon zamanı

(SaVEZ) ölçülerek SaV miyokard performans indeksi (Tei indeksi) (SaVMPI) hesaplandı ($SaVMPI = [SaVIVKZ + SaVIVGZ] / SaVEZ$). Renkli Doppler ile aort, mitral ve triküspit kapak yetersizlikleri değerlendirildi. Sürekli Doppler (CW) ile TRV ölçüldü. Basitleştirilmiş Bernoulli denklemi ($P=4 \times TRV^2$) kullanılarak triküspit kapaktan sistolik basınç gradyanı hesaplandı. Hesaplanan basınç değeri ile vena kava inferiyor çapı ve bu venin solunum sırasındaki değişkenliği göz önüne alınarak hesaplanan SaA basıncı toplanarak sPAB değeri bulundu ($sPAB = 4 \times TRV^2 + SaA$ basıncı). Subkostal kesitten M-Mode ile SaV serbest duvar kalınlığı (SaVSDK), VKİ çapı ve solunumsal değişikliği ölçüldü. VKİ çapı ≤ 2.1 cm ve solunumsal değişiklik $> \%50$ ise SaAB 0 mmHg, VKİ çapı ≤ 2.1 cm ve solunumsal değişiklik $< \%50$ ise SaAB 5 mmHg, VKİ çapı > 2.1 cm ve solunumsal değişiklik $> \%50$ ise SaAB 10 mmHg, VKİ çapı > 2.1 cm ve solunumsal değişiklik $< \%50$ ise SaAB 15 mmHg olarak belirlendi. (Tablo 7).

Tablo 7. VKİ ve solunumsal değişikliğine göre tahmini sağ atriyum basıncı

	Normal (0-5mmHg)	Orta (5-10 mmHg)	Yüksek (15 mmHg)
VKİ çapı	≤ 2.1 cm	> 2.1 cm	> 2.1 cm
Solunumsal değişiklik	$> \%50$	$> \%50$	$< \%50$

VKİ: vena kava inferiyor. (101 No'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

Strain Görüntüleme

“Speckle” izlem yöntemi ile strain ekokardiyografide ise SaV’nin en az 50 kare/sn hızında ve uygun görüntü kalitesinde 3 kardiyak siklusu kapsayacak şekilde sine görüntüleri alındı. SaV serbest duvarının endokard sınırlarının tek bir karede manuel olarak belirlenmesinin ardından yazılım otomatik olarak tüm kardiyak siklus boyunca duvar hareketlerini izlemiştir. SaV serbest duvarı üç eşit segmente bölünerek değerlendirildi: bazal, mid ve apikal. Yazılım tarafından speckle takibi yapılarak otomatik olarak her segment için strain değerleri ölçüldü.

Hastaların Takibi ve Verilerin Toplanması

Hastalar, ekokardiyografi tetkiklerinin kayıt edildiği günden başlayarak, klinik durumlarına ve tedavilerine müdahale edilmeden takibe alındı. Her hasta için en az 6 ay süreli izlem hedeflendi. 3-4 ayda bir rutin poliklinik kontrollerine gelmeye devam eden hastalarla görüşülerek klinik durumları ve olumsuz olaylar sorgulandı. Olumsuz olaylar, klinik kötüleşme veya komplikasyonlarla ilgili durumlar olarak nitelendirildi. Bunlara sağ kalp yetersizliği, senkop ve tekrarı, hastaneye yatışlar ve ölüm dahil edildi.

Klinik sağ kalp yetersizliği; ayaklarda şişlik, assit gelişimi, efor kapasitesinde azalma ve diüretik tedavi ile şikayet ve bulguların gerilemesi olarak tanımlandı. Kısa süreli ve geçici olarak tam bilinç kaybı ile kendini gösteren durum senkop olarak tanımlandı. Açıklanacak başka bir nedeni bulunmayan ve ani KD düşüklüğü sonucunda geliştiği düşünülen senkop durumları veri olarak kaydedildi. PH'nin altta yatan nedeni ile ilişkili gelişen olaylar arasında yer alan klinik durum kötüleşmesi, sağ kalp yetersizliği ve senkop sonucunda yapılan hastane yatışları veri olarak toplandı. PH ile ilgili olmayan durumlardan dolayı veya tetkik amaçlı gerçekleştirilen hastane yatışları veri olarak değerlendirilmedi. İzlem sürecinde yeni PAH spesifik tedavi ihtiyacı olup olmadığı ayrıca kaydedildi.

PH'nin klinik seyri sırasında, hastalığın ağırlaşması ve patofizyolojik olarak hastalıkla ilişkili durumlardan dolayı gelişen ölümler veri olarak değerlendirilirken, hastalığa bağlı olmayan ölümler ise veri olarak alınmadı. İzlem verileri, hastalar kontrollerine geldiklerinde birebir görüşülerek, hastane veri kayıt sistemi taranarak ve telefon ile aranarak toplandı. Çalışma bitiminde bütün hastalar telefon ile arandı ve son durumları sorgulandı. Ulaşılamayan hastaların yakınları ile iletişime geçildi ve hastanın son durumu, ölüm gerçekleşmiş ise ölüm nedeni hakkında bilgi alındı. Ölüm tarihleri ölen hastaların son izlem tarihi olarak kabul edildi ve olgu rapor formlarına kaydedildi.

3.11. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS for Windows, Version 22, SPSS Inc., USA). Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SS) ile belirtildi, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Tüm

analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmasında *student t testi* kullanıldı. Gerekli görülen durumlarda parametrik olmayan testler analize dahil edildi (*Mann-Whitney U* ve *Kruskall Wallis*). Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise *ki-kare testi* kullanıldı. Parametrik veya parametrik olmayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde *Spearman (Rho)* ve *Pearson (r)* bağıntı analizleri kullanıldı. Klinik sağ kalp yetersizliği ve kardiyak olay gelişimi için SaV serbest duvar LS optimal eşik değerini belirlemek için ROC eğrisi oluşturuldu.

4. BULGULAR

Hastaların Genel, Klinik ve Tedavi Özellikleri

Çalışmaya toplam 92 hasta alındı. Olguların 21'i İPAH, 49'u DKH, 11'i KTEPH ve 11'i BDH tanısı ile PAH spesifik tedavi almaktaydılar. Tablo 8'te olguların çalışmaya dahil edildiklerindeki klinik özellikleri, laboratuvar ve hemodinamik parametreleri özetlenmiştir.

Tablo 8. Hasta grubunun genel özellikleri*

	Toplam sayı = 92
Yaş, (yıl)	41.4 ± 16
Cinsiyet (Kadın/Erkek), (sayı)	62 / 30
Cinsiyet (Kadın/Erkek), (%)	67.4 / 32.6
VKİ, (kg/m ²)	24.8 ± 6.5
VYA, (m ²)	1.67 ± 0.2
Etyoloji	
- İPAH, (sayı)	21
- DKH-APAH, (sayı)	49
- BDH-APAH, (sayı)	11
- KTEPH, (sayı)	11
Hematokrit, (%)	45.4 ± 9.3
Ürik asit, (mg/dl)	6.3 ± 2.4
Kreatinin, (mg/dl)	0.81 ± 0.2
Albumin, (g/dl)	4.2 ± 0.4
Globulin, (g/dl)	2.7 ± 0.5
AST, (U/l)	20 ± 9.9
GGT, (U/l)	39.5 ± 34.8
6-DYM, (m)	353.8 ± 131

NT-proBNP, (pg/ml)

1836.9 ± 3313

İPAH: İdiyopatik pulmoner hipertansiyon, DKH: Doğumsal kalp hastalığı, KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, BDH: Bağı dokusu hastalığı, VKİ: vücut kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, AST: aspartat transaminaz, 6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi.

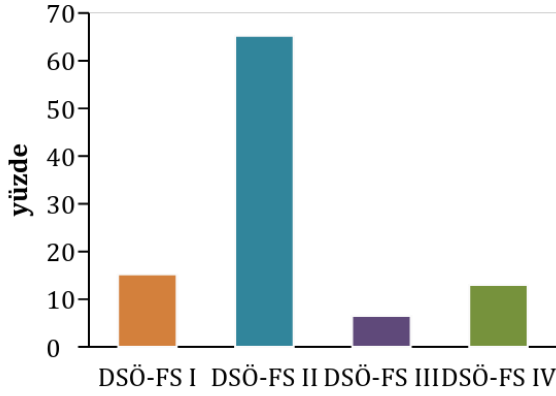
** veriler aksi belirtilmedikçe ortalama±SS olarak ifade edilmiştir*

Kadın ve erkek oranına bakıldığında yaklaşık 2:1 olarak saptandı. Çalışma popülasyonunun %53.2'nü DKH'na bağlı PAH idi. İkinci sırada % 22.8 sıklıkla İPAH hastaları mevcuttu. BDH'na bağlı PAH ve KTEPH sıklığı ise %12 idi.

Çalışma sırasındaki DSÖ-FS'lerine bakıldığında hastaların büyük çoğunluğu DSÖ-FS II'de idi. Şekil 5'de çalışma sırasındaki FS dağılımı görülmektedir. 14 (%15.2) hasta DSÖ-

FS I, 60 (%65.2) hasta DSÖ-FS II, 6 hasta (%6.5) DSÖ-FS III ve 12 (%13) hasta DSÖ-FS IV olarak değerlendirildi.

Şekil 5. Çalışmada DSÖ-FS dağılım oranları



Tablo 9’da çalışma grubunun başvuru yakınmaları ve fizik bulguları sıklık % ile gösterilmiştir. Başvuru şikayetleri sıklık sırasına göre 31 (%33.7) nefes darlığı, 7 (%7.6) hastada göğüs ağrısı, 3 (%3.3) hastada çarpıntı ve 3 (%3.3) hastada hemoptizi şeklinde idi. İPAH tanılı sadece 1 (%1.08) hastanın aile öyküsü vardı ve ikiz kız kardeşi bu hastalıktan vefat etmişti. Zaten sadece bu hastada BMPR-2 mutasyonu varlığı gösterilmişti. Hastalarda en sık saptanan fizik bakı bulgusu ise siyanozdu [31 (%33.7) hastada] .

Tablo 9. Hastaların fizik bakı bulguları ve şikayetleri

Şikayetler	n (%)	Fizik Bakı	n (%)
Nefes darlığı	31 (%33.7)	Assit	9 (%9.8)
Göğüs ağrısı	7 (%7.6)	Siyanoz	31 (%33.7)
Çarpıntı	3 (%3.3)	Çomak parmak	17 (%18.5)
Hemoptizi	3 (%3.3)	Pretibiyal ödem	18 (%19.6)

İlaç kullanımı açısından değerlendirdiğimizde tüm hastalar PAH spesifik tedavi almaktaydı. Zaten ilaç kullanımı çalışma için bir işleme kriteri idi. Tablo 10’da hastaların ilaç kullanım sıklıkları gösterilmiştir. Olguların çoğunluğu monoterapi alıyordu (% 77). En sık kullanılan ilaç grubu ERA’lar idi (%72.8).

Tablo 10. Hasta grubunun spesifik ilaç kullanım özellikleri	
	n (%)
Endotelin reseptör antagonisti	67 (72.8)
Bosentan	61 (66.3)
Ambrisentan	6 (6.5)
Prostasiklin analogu	11 (12)
İloprost inhaler	8 (8.7)
Treprostinil infüzyonu	2 (2.2)
Epoprostenol infüzyonu	1 (1.1)
Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri - Sildenafil	26 (28.3)
sGC uyarıcı - Riociguat	12 (13)
İkili Kombinasyon	16 (17.4)
Üçlü Kombinasyon	5 (5.4)

sGC: Solubl guanilat siklaz.

İki KTEPH hastasının PH spesifik tedavi öncesi pulmoner endarterektomi öyküsü mevcuttu. Hasta grubunun büyük çoğunluğunu DKH-APAH oluşturmaktaydı ve 12 olgunun operasyon (kapama, korreksiyon, banding, vb.) öyküsü mevcuttu.

Olguların Tanı Aşamasındaki Özellikleri

Tüm olgular PAH konseyi tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların geçmişe yönelik PAH konsey formları incelendiğinde, tanı aldıkları anda 40 (% 43.5) hastanın DSÖ-FS II, 43 (% 46.7) hastanın DSÖ-FS III ve 9 (% 9.8) hastanın DSÖ-FS IV olduğu gözlemlendi, DSÖ-FS I olgu yoktu.

Tablo 11. Tanı aşamasında sağ kalp kateterizasyon bulguları	
SaAB, (mmHg)	8 ± 3.8
oPAB, (mmHg)	61.5 ± 22.5
Kalp Debisi, (L/dk)	5.5 ± 1.8
Kardiyak indeks, (L/dk/m²)	3.2 ± 1.0
PVD, (wÜ)	10.1 ± 6
PAKI, (ml/mmHg/m²)	0.94 ± 0.52
<i>Tüm veriler ort $\pm$ sd olarak ifade edilmiştir. SaAB: Sağ atriyum basıncı, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, PVD: Pulmoner vasküler direnç, wü: WOOD ünite, PAKI: Pulmoner arteriyel kapasitans indeksi.</i>	

Tanı aşamasında hemodinamik parametreleri incelendiğinde oPAB 61.5 ± 22.5 mmHg saptandı. Prognoz açısından önem taşıyan SaAB 8 ± 3.8 mmHg, PVD 10.1 ± 6 wÜ ve KD 5.5 ± 1.8 L/dk saptandı. Tüm tanı sırasındaki kateterizasyon verileri Tablo 11’de özetlenmiştir. Tanı aşamasında vazoreaktivite testi sadece 24 olguda gerçekleştirilmiş ve 3 hastada pozitif saptanmıştır. Pulmoner atım hacminin pulmoner nabız basıncına oranı ile elde edilen pulmoner arteriyel kapasitans indeksi 0.94 ± 0.52 (ml/mmHg/m²) saptandı.

Sağ ventrikül Transtorasik Ekokardiyografi ve Strain Görüntüleme Parametreleri

Sağ ventrikül ekokardiyografi parametreleri Tablo 12’de özetlenmiştir. FAD % 28.7 $\pm$ 7.2, TAPSE 16.9 $\pm$ 4 mm, Triküspit anulus S hızı 11.3 $\pm$ 3.0 cm/s. Ortalama sPAB 76.2 $\pm$ 27.1 mmHg, TRV 4.0 $\pm$ 0.8 m/sn saptandı.

Tablo 12. Sağ ventrikül ekokardiyografi verileri	
SaV genişliği (cm)	3.3 $\pm$ 0.8
Egzantriste indeksi	1.4 $\pm$ 0.5
SaVD1 (cm)	4.3 $\pm$ 0.9
SaVD2 (cm)	3.6 $\pm$ 1.1
SaVD3 (cm)	7.1 $\pm$ 1.1
SaVÇY1 (cm)	3.2 $\pm$ 0.6
SaVÇY2 (cm)	2.9 $\pm$ 0.7
SaASSA (cm ²)	24.6 $\pm$ 9.1
FAD (%)	28.7 $\pm$ 7.2
TAPSE (mm)	16.9 $\pm$ 4
Triküspid kapak E, (cm/sn)	71.5 $\pm$ 38.5
Triküspid kapak A, (cm/sn)	59.5 $\pm$ 16.8
Triküspid kapak DZ, (cm/sn)	122.6 $\pm$ 15.9
Triküspid anulus S (cm/s)	11.3 $\pm$ 3.0
Triküspid anulus E’ (cm/s)	10.0 $\pm$ 4.3
Triküspid anulus A’ (cm/s)	13.5 $\pm$ 5.9
sPAB (mmHg)	76.2 $\pm$ 27.1
TRV (m/sn)	4.0 $\pm$ 0.8
PA çapı (cm)	3.2 $\pm$ 0.6
PAZ (msn)	68 $\pm$ 18
SaVSDK (cm)	0.7 $\pm$ 0.4
Perikard effüzyonu (n,%)	52 (%57.1)
VKİ	1.98 $\pm$ 0.54
SaVMPI	0.6 $\pm$ 0.2
<i>Tüm veriler ort $\pm$ sd olarak ifade edilmiştir. RV: Sağ ventrikül, RVD: Sağ ventrikül çapı, RVOT: Sağ ventrikül çıkış yolu, SaASSA: Sağ atriyum sistol sonu alanı, FAD: Fraksiyonel alan değişimi, TAPSE: Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi, DZ: Deselerasyon zamanı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, TRV: Triküspit geriakış hızı, PA: Pulmoner arter, PAZ: Pulmoner akselerasyon zamanı, SaVSDK: Sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı, VKİ: Vena kava inferior, SaVMPI: Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi.</i>	

Ciddi triküspid yetmezliği (TY) 35 (%38.5) olguda, orta TY 31 (%34.1) olguda mevcutken kalan 25 (%27.5) olguda hafif TY izlendi ya da hiç TY izlenmedi.

Ekojenite kısıtlılığı nedeniyle SaV serbest duvar LS analiz oranı %93.4’dür. Tüm grup ele alındığında ortalama LS % -13.16 $\pm$ 6.3 saptandı. SaV serbest duvar bölgesel

analizlerinde LS değeri bazalde en yüksek olup ortalama $\%-14.38 \pm 7.5$, orta düzeyde $\%-13.1 \pm 6.8$ ve apikalde $\%-11.72 \pm 8.3$, en düşük değer olarak saptandı (Tablo 13).

Hasta Grubunun İzlem Verileri

Tablo 13. Strain Değerlerinin Dağılımı

	Strain (%)
Serbest duvar	-13.16 ± 6.3
Bazal	-14.38 ± 7.5
Mid	-13.13 ± 6.8
Apeks	-11.72 ± 8.3

Hasta grubunun ortalama 222 ± 133 günlük izlem sürecinde 31 hastada istenmeyen kardiyovasküler olay gelişti. 24 hastada sağ kalp yetersizliği, 4 hastada senkop ve 10 hastada ölüm gözlenirken, 28 hasta sağ kalp yetersizliği, senkop, aritmi veya klinik kötüleşme nedeniyle hastaneye yatırıldı (Tablo 14).

Tablo 14. İzlem sürecinde gelişen istenmeyen olaylar

	n (%)
Tüm olaylar	31 (33.7)
Sağ kalp yetersizliği	24 (26.1)
Senkop	4 (4.3)
Hastaneye yatış*	28 (30.4)
Ölüm**	10 (10.9)
Yeni ilaç gerekliliği (1 İPAH, 1 DKH, 4 BDH)	6 (6.5)

* Pulmoner hipertansiyon ilişkili durumlara bağlı yatışlar (SKY, FS kötüleşmesi, aritmi gibi).

** Pulmoner hipertansiyon ilişkili ölümler.

Altı (% 6.5) olgunun çalışmaya dahil edildikleri süreden itibaren yeni ilaç ihtiyacı olmuştur. Bu hastaların dağılımı; İPAH tanılı 1 hasta, DKH bağlı PAH tanılı 1 hasta ve BDH'na bağlı PAH tanısı olan 4 hasta şeklindedir. 2 olguya oral tedavi, 4 olguya ise subkutan / iv tedavi başlanması PAH konseyi tarafından kararlaştırılmış fakat 1 hasta iv tedaviyi kabul etmediği için başlanamamıştır.

Ölen 10 hastanın 4'ü İPAH, 2'i DKH, diğer 4'ü BDH'na bağlı PAH tanısıyla izlenmekteydi. Sağ kalp yetersizliği İPAH ve BDH grubunda 8'er (%33.3) hastada gelişirken, DKH grubunda 6 (%25) ve 2 (%8.3) KTEPH hastanında gelişti. Senkop sadece İPAH ve DKH olgularında 2'şer hastada gelişti. Ölüm nedenleri 5 hastada sağ kalp yetersizliği, 3 hastada ani kardiyak ölüm ve 2 hastada solunum yetmezliğine bağlıydı.

Sağ ventrikül serbest duvar longitudinal strain ile konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinin ilişkisi

SaV serbest duvar LS değeri ile diğer SaV ekokardiyografi parametrelerinin birbirleriyle olan ilişkileri araştırıldı. SaV serbest duvar LS ile SaV genişliği ($r=0.390$, $p=0.0001$), SaVD1 ($r=0.429$, $p=0.0001$), SaVD2 ($r=0.339$, $p=0.002$), sPAB ($r=0.300$, $p=0.007$), SaASSA ($r=0.427$, $p=0.0001$), perikardiyal effüzyon ($r=0.263$, $p=0.01$) arasında orta dereceden pozitif ilişki, Triküspit anulus S ($r=-0.450$, $p=0.0001$), Triküspit anulus E' ($r=-0.236$, $p=0.03$) ve Triküspit anulus A' ($r=-0.400$, $p=0.0001$), TAPSE ($r=-0.524$, $p=0.0001$), FAD ($r=-0.637$, $p=0.0001$), PAZ ($r=-0.306$, $p=0.12$) arasında ise negatif ilişki saptandı. SaV serbest duvar LS ile SaVD3, egzantrisitite indeksi, TRV, SaVMPİ arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. SaV serbest duvar longitudinal strain ve sağ ventrikül konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinin ilişkisi

	SaV serbest duvar LS	
	Rho	p değeri
SaV genişliği	0.390	0.0001
SaVD1	0.429	0.0001
SaVD2	0.339	0.002
SaVD3	0.174	0.12
SaVÇY1	0.417	0.001
SaVÇY2	0.092	0.4
sPAB	0.300	0.007
SaASSA	0.427	0.0001
Perikardiyal Effüzyon	0.263	0.01
Triküspid anulus S (cm/s)	-0.450	0.0001
Triküspid anulus E' (cm/s)	-0.236	0.03
Triküspid anulus A' (cm/s)	-0.400	0.0001
TAPSE	-0.524	0.0001
FAD	-0.637	0.0001
PAZ	-0.306	0.12
Egz. İndeksi	0.156	0.17
TRV	0.163	0.14
SaVMPI	0.184	0.11

SaV: Sağ ventrikül, SaVD: Sağ ventrikül çapı, SaVÇY: Sağ ventrikül çıkış yolu, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, SaASSA: Sağ atriyum sistol sonu alanı, TAPSE: Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi, FAD: Fraksiyonel alan değişimi, PAZ: pulmoner akselerasyon zamanı, TRV: Triküspit geriakış hızı, SaVMPI: Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi.

Sağ ventrikül serbest duvar longitudinal strain ile klinik ve laboratuvar parametreleri ilişkisi

SaV serbest duvar LS değeri ile DSÖ-FS ($r=0.312$, $p=0.013$), NT-proBNP ($r=0.423$, $p=0.0001$), GGT ($r=0.560$, $p=0.0001$), Total bilirubin ($r=0.507$, $p=0.0001$), ürik asit ($r=0.320$, $p=0.004$), kreatinin ($r=0.217$, $p=0.045$), diüretik kullanımı ($r=0.431$, $p=0.001$)

arasında pozitif ilişki, 6-DYM ($r=-0.333$, $p=0.002$) ile negatif ilişki saptandı. SaV serbest duvar LS ile yaş, hematokrit, albumin arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. SaV serbest duvar LS, klinik ve laboratuvar parametrelerinin ile ilişkisi

	SaV serbest duvar LS	
	Rho	p değeri
DSÖ-FS	0.312	0.01
NT-proBNP	0.423	0.0001
Ürik asit	0.320	0.004
Albumin	-0.085	0.5
GGT	0.560	0.0001
Kreatinin	0.217	0.045
Total Bilirubin	0.507	0.0001
6-DYM	-0.333	0.002
Yaş	0.093	0.39
Diüretik tedavi	0.431	0.001
<i>DSÖ-FS:Dünya sağlık örgütü fonksiyonel sınıfı, 6-DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, LS: Longitudinal strain</i>		

İstenmeyen Kardiyak Olaylarla İlişkili Bulgular

Tüm kardiyak olaylar (istenmeyen olaylar ve ölüm) açısından değerlendirildiğinde, SaV serbest duvar basal strain (Rho=0.231, p=0.03) ve LS (Rho=0.216, p=0.04) arasında pozitif ilişki saptandı. Tüm kardiyak olay gelişimi SaASSA (Rho=0.301, p=0.006), SaVMPI (Rho=0.251, p=0.02), perikardiyal effüzyon (Rho=0.341, p=0.001), NT-proBNP (Rho=0.415, p=0.0001), DSÖ-FS (Rho=0.388, p=0.0001) ile pozitif, TAPSE (Rho=-0.222, p=0.03) ve 6-DYM (Rho= -0.303, p=0.004) ile negatif ilişki idi. sPAB, TRV, FAD, egzantrisite indeksi, bu parametrelerin tüm olaylarla ilişkileri saptanmadı (Tablo 17).

İstenmeyen olay gelişen ve gelişmeyen grup ile deformasyon parametreleri karşılaştırıldığında, istenmeyen olay gelişen grupta SaV serbest duvar LS ve basal strain değerleri anlamlı olarak daha düşük bulundu. Konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinden ise SaASSA, SaVMPI değerleri anlamlı yüksek ve TAPSE ile Triküspit anulus S değerleri anlamlı olarak düşük bulundu. sPAB, FAD, TRV ve egzantrisite indeksi, SaV serbest duvar mid ve apikal strain değerleri (p= >0.05) açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 18).

Olay gelişen ve gelişmeyen gruplar referans alınarak ROC eğrisi oluşturulduğunda %-13.8 LS değeri %65 duyarlılık ve %60 özgüllük ile izlemde kardiyovasküler olay (ölüm dahil) gelişimini öngörmektedir. (EAA= 0.630) (Grafik 1).

Tablo 17. Tüm kardiyak olaylar ile ekokardiyografi bulguları, hemodinamik parametreler arasındaki doğrusal ilişki

	Rho	p değeri
SaV serbest duvar LS	0.216	0.04
Bazal strain	0.231	0.03
Mid strain	0.175	0.1
Apikal strain	0.146	0.1
SaASSA	0.301	0.006
TAPSE	-0.222	0.03
SaVMPI	0.251	0.02
Perikardiyal effüzyon	0.341	0.001
Egzantrisite indeksi	0.004	0.9

FAD	-0.113	0.3
TRV	-0.106	0.3
sPAB	0.043	0.6
Triküspid anulus S	-0.225	0.03
NT-proBNP	0.415	0.0001
DSÖ-FS	0.388	0.0001
6-DYM	-0.303	0.004

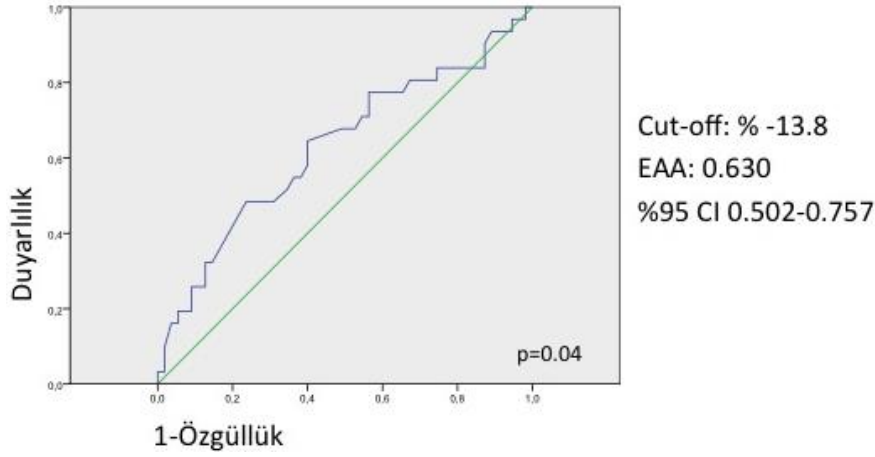
SaV: Sağ ventrikül, LS:longitudinal strain, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, SaASSA: Sağ atriyum sistol sonu alanı, TAPSE: Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi, FAD: Fraksiyonel alan değişimi, TRV: Triküspit gerikaçış hızı, SaVMPI: Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi, DSÖ-FS: Dünya sağlık örgütü fonksiyonel sınıfı, 6-DYM: 6Dakika yürüme mesafesi.

Tablo 18. Olay gelişimi ve ekokardiyografi parametreleri arasındaki ilişki

	Olay gelişen grup (n=31)	Olay gelişmeyen grup (n=61)	p değeri
SaV serbest duvar LS	%-11.38 ± 7.0	%-14.17 ± 5.6	0.04
Bazal strain	%-12.06 ± 8.1	%-15.70 ± 6.8	0.03
Mid strain	%-11.63 ± 7.0	%-13.95 ± 6.6	0.1
Apikal strain	%-10.16 ± 8.0	%-12.65 ± 8.3	0.1
SaASSA	28.21 ± 8.9	22.83 ± 8.8	0.01
SaVMPI	0.68 ± 0.2	0.56 ± 0.2	0.02
sPAB	76.81 ± 27.8	75.85 ± 27.0	0.8
TAPSE	15.73 ± 3.6	17.63 ± 4.0	0.03
Triküspit anulus S	10.45 ± 2.9	11.86 ± 2.9	0.03
FAD	27.5 ± 7.1	29.4 ± 7.1	0.2
TRV	3.94 ± 0.9	4.15 ± 0.8	0.2
Egzantrisine indeksi	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5	0.9

SaV: Sağ ventrikül, LS: longitudinal strain, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, SaASSA: Sağ atriyum sistol sonu alanı, TAPSE: Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi, FAD: Fraksiyonel alan değişimi, TRV: Triküspit gerikaçış hızı, SaVMPI: Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi.

Grafik 1. Tüm kardiyak olay gelişimi açısından ROC eğrisi



Ekokardiyografi ve PH klinik parametreleri ile **ölüm** arasındaki doğrusal ilişki incelendiğinde SaV serbest duvar bölgesel ve global strain değerleri arasında ilişki saptanmadı. SaASSA (Rho=0.314, p=0.004), sPAB (Rho=0.322, p=0.003), DSÖ-FS (Rho=0.491, p=0.0001) arasında pozitif ilişki saptanırken, FAD (Rho=-0.243, p=0.02), TAPSE (Rho=-0.326, p=0.002), Triküspit anulus S (Rho=-0.235, p=0.02) 6DYM (Rho=-0.329, p=0.001) ve ölüm arasında negatif ilişki saptandı. Egzantriste indeksi, perikardiyal effüzyon, TRV, SaVMPI ve ölüm arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 19. Ölüm ile ekokardiyografi parametreleri arasındaki ilişki

	Ölüm olan (n=10)	Ölüm olmayan (n=82)	p değeri
SaV serbest duvar LS	%-9.30 ± 9.5	%-13.75 ± 5.6	0.03
Bazal strain	%-9.50 ± 10.0	%-15.03 ± 6.8	0.02
Mid strain	%-9.80 ± 9.2	%-13.57 ± 6.4	0.1
Apikal strain	%-8.60 ± 10.3	%-12.15 ± 7.9	0.2
SaASSA	32.33 ± 6.5	23.73 ± 9.0	0.007
SaVMPI	0.58 ± 0.24	0.60 ± 0.21	0.8
sPAB	99.40 ± 19.6	73.14 ± 26.6	0.004
TAPSE	13.70 ± 2.2	17.40 ± 3.9	0.005

Triküspid annulus S	9.40 ± 1.0	11.62 ± 3.0	0.0001
FAD	23.50 ± 9.7	29.44 ± 6.5	0.01
TRV	4.50 ± 0.7	4.01 ± 0.8	0.09
Egzantriste indeksi	1.44 ± 0.5	1.46 ± 0.5	0.9

SaV: Sağ ventrikül, LS: longitudinal strain, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, SaASSA: Sağ atriyum sistol sonu alanı, TAPSE: Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi, FAD: Fraksiyonel alan değişimi, TRV: Triküspit geriakış hızı, SaVMPİ: Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi.

Ölüm olan grupta SaV serbest duvar LS ve bazal strain değerleri, olmayan grupla karşılaştırıldığında belirgin yüksek saptandı (sırasıyla, $p=0.03$, $p=0.02$). SaV serbest duvar mid ve apikal strain değerleri açısından ($p=0.1$ ve 0.2) iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 19).

Sağ Kalp yetersizliği gelişimi ile ilişkili parametreler

Sağ kalp yetersizliği gelişimi ile SaV serbest duvar bazal, mid ve LS değerleri (sırasıyla $Rho=0.267$, $p=0.01$; $Rho=0.234$, $p=0.03$; $Rho=0.250$, $p=0.02$) arasında pozitif anlamlı ilişki saptandı. SaV serbest duvar apikal strain değeri anlamlı saptanmadı.

Sağ kalp yetersizliği gelişimi açısından ayrıca SaASSA ($Rho=0.479$, $p=0.001$), SaVMPİ ($Rho=0.247$, $p=0.03$), perikardiyal effüzyon ($Rho=0.367$, $p=0.0001$), ürik asit ($Rho=0.358$, $p=0.001$), NT-proBNP ($Rho=0.538$, $p=0.0001$), sPAB ($Rho=0.251$, $p=0.02$), DSÖ-FS ($Rho=0.483$, $p=0.0001$) arasında pozitif ilişki saptanırken, TAPSE ($Rho=-0.368$, $p=0.001$), Triküspit anulus S ($Rho=-0.279$, $p=0.008$) ve 6-DYM ($Rho=-0.355$, $p=0.001$) ile negatif ilişki saptandı. (Tablo 20)

Tablo 20. Klinik sağ kalp yetersizliği gelişimi ile doğrusal ilişkili parametreler

	Rho	P değeri
SaV serbest duvar LS	0.250	0.02
Bazal strain	0.267	0.01
Mid strain	0.234	0.03
Apikal strain	0.172	0.1

SaASSA	0.479	0.001
SaVMPI	0.247	0.03
Perikardiyal effüzyon	0.367	0.0001
sPAB	0.251	0.02
TAPSE	-0.368	0.001
Triküspit anulus S	-0.279	0.008
FAD	-0.151	0.1
TRV	0.129	0.2
Egzantrsite indeksi	0.106	0.3
NT-proBNP	0.538	0.0001
6-DYM	-0.355	0.001
DSÖ-FS	0.483	0.0001

SaV: Sağ ventrikül, LS: longitudinal strain, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, SaASSA: Sağ atriyum sistol sonu alanı, TAPSE: Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi, FAD: Fraksiyonel alan değişimi, TRV: Triküspit geriakış hızı, SaVMPI: Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi, 6-DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, DSÖ-FS: Dünya sağlık örgütü fonksiyonel sınıfı .

İzlemde klinik sağ kalp yetersizliği gelişen ve gelişmeyen grup ile deformasyon parametreleri karşılaştırıldığında, yetersizlik gelişen grupta SaV serbest duvar LS, bazal strain, mid strain değerleri anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 21).

Konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinden ise SaASSA, SaVMPI değerleri anlamlı yüksek ve TAPSE ile Triküspit anulus S değerleri anlamlı olarak düşük bulundu. FAD, TRV ve egzantrsite indeksi, SaV serbest duvar apikal strain değerleri ($p = >0.05$) açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 21).

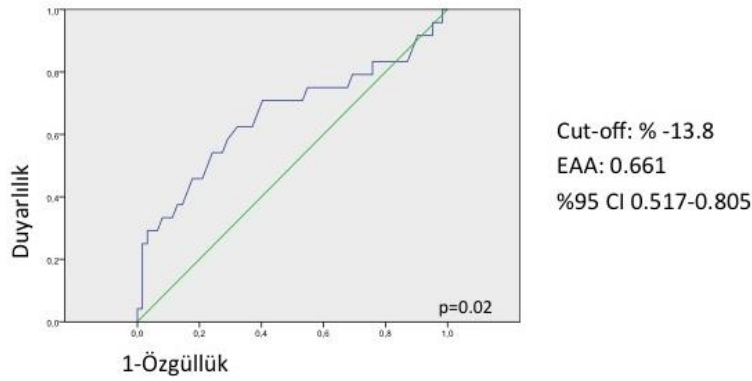
Tablo 21. Klinik Sağ Kalp yetersizliği gelişimi ve ekokardiyografi parametreleri arasındaki ilişki

	Sağ kalp yetersizliği gelişen (n=24)	Sağ kalp yetersizliği gelişmeyen (n=68)	p değeri
SaV serbest duvar LS	-10.55 ± 7.6	-14.17 ± 5.4	0.04
Bazal strain	-11.30 ± 8.8	-15.60 ± 6.5	0.01

Mid strain	-10.40 ± 8.0	-14.15 ± 6.1	0.02
Apikal strain	-9.54 ± 8.3	-12.61 ± 8.2	0.1
SaASSA	31.68 ± 8.1	22.10 ± 8.1	0.0001
SaVMPI	0.71 ± 0.6	0.66 ± 0.7	0.03
sPAB	85.70 ± 24.5	72.42 ± 27.4	0.03
TAPSE	14.67 ± 3.4	17.86 ± 3.8	0.001
Triküspit anulus S	10.0 ± 2.6	11.9 ± 3.0	0.008
FAD	26.91 ± 7.3	29.41 ± 7.0	0.1
TRV	4.25 ± 0.8	4.00 ± 0.9	0.2
Egzantriste indeksi	1.55 ± 0.5	1.43 ± 0.5	0.3

SaV: Sağ ventrikül, LS: longitudinal strain, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, SaASSA: Sağ atriyum sistol sonu alanı, TAPSE: Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi, FAD: Fraksiyonel alan değişimi, TRV: Triküspit gerikaçış hızı, SaVMPI: Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi.

Klinik sağ kalp yetersizliği gelişen ve gelişmeyen gruplar referans alınarak ROC eğrisi oluşturulduğunda %-13.8 SaV serbest duvar LS değeri %71 duyarlılık ve % 60 özgüllük ile izlemde klinik sağ kalp yetersizliği gelişimini öngörmektedir. (EAA= 0.661) (Grafik 2).



Grafik 2. Klinik sağ kalp yetersizliği gelişimi açısından ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Pulmoner hipertansiyon, yeni geliştirilen moleküller ve alternatif girişimsel yöntemler ile uygulanan güncel tedavi modalitelerine rağmen, tüm dünyada ve ülkemizde halen morbidite ve mortalitesi yüksek seyreden ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Farklı etiyolojilerden oluşan geniş bir hastalık grubu olmasına rağmen, hepsinde ortak nokta klinik seyrin en önemli belirleyicisinin sağ ventrikül fonksiyonu olmasıdır.⁷⁵ PVD artışı ile karakterize bu hastalıkta sağ kalp yetersizliğinin önceden tanımlanması, gerekli tedavinin erken başlanması yaşam süresi açısından büyük önem taşımaktadır. Sağ ventrikülün kendine has anatomik ve fizyolojik yapısı nedeniyle tek bir görüntüleme yöntemi ile fonksiyonun değerlendirilmesi mümkün olamamaktadır.

PH'da SaV hemodinamik değerlendirilmesi için SaKK altın standart olarak gösterilmektedir.¹ Hem tanı için hem de PAH özgül tedavinin yönlendirilmesinde SaKK yapılması şarttır fakat invazif bir işlem olması nedeniyle izlemde tekrar edilmesi pratik değildir. KMR görüntüleme SaV boyut ve fonksiyonunu değerlendirmede referans yöntem olarak gösterilmektedir.³⁸ Tekrarlanabilirliği yüksek olmasına rağmen, erişim kısıtlılığı ve pahalı olması nedeniyle rutin uygulamaya girmesi halen olası değildir. Ayrıca bu yöntemle, SaV volüm hesaplaması için her segmentin endokardiyal sınırlarının manuel olarak çizilmesi zaman alıcı bir işlemdir. PH tanılı olgularda KMR görüntüleme ile SaV ejeksiyon fraksiyonunun prognostik önemini değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.^{38,35}

Transtoraksal ekokardiyografi PAH hastalarının başlangıç değerlendirmesinde ve izleminde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. Ekokardiyografide PH değerlendirmesine yönelik birçok parametre tanımlanmış olmasına rağmen, prognostik öneme sahip olan sadece birkaç tanesidir. Örneğin, TAPSE prognostik öneme sahip olan ve PAH'da risk değerlendirmesinde sıklıkla kullanılan görüntüleme parametrelerinden biridir.⁸² Ancak, TAPSE sadece triküspid annüler hareketi ölçmekte ve SaV global veya bölgesel kontraktıl fonksiyonunu yansıtmamaktadır.¹⁰² Normal koşullarda SaV kontraktılıtesi longitudinal planda baskındır. Bu nedenle, SaV fonksiyonunun longitudinal sistolik strain ölçümü ile değerlendirilmesi uygun bir yöntemdir.¹⁰⁷ Ekokardiyografik "speckle" izleme yöntemi ile miyokardiyal strain değerlendirmesi, ventrikül fonksiyonunun kantitatif ölçümüne olanak sağlamaktadır. Strain görüntüleme sayesinde iki boyutlu ekokardiyografik görüntülemelerde normal gibi gözlenen kontraktılite bozukluğu erken evrede saptanabilmektedir.

Çalışmamızda hastaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde, yaş ortalaması 41.4 ± 16 idi ve REVEAL kayıt verileri¹¹ ile karşılaştırıldığında araştırmamız daha genç bir popülasyondan oluşuyordu. Bu durum hasta popülasyonumuzun ağırlıklı olarak daha genç bir hasta grubunu temsil eden doğumsal kalp hastalığına bağlı PAH'un grubunun büyük oranını (%53) oluşturmaya bağlı olarak değerlendirildi. Türkiye Ulusal PH kayıt çalışması "SİMURG" anket verilerine göre ise PH tanısı ile izlenen hastaların yaş ortalaması 45 ± 6 olup, %69 oranında Grup-1 PH'dan oluşmaktadır. SİMURG altgrup dağılımında %34 İPAH, %0,4 Ailesel İPAH, %47 DKH ilişkili PAH ve %19 BDH ilişkili PAH yer almaktadır ve hastaların %66'sını kadınlar oluşturmaktadır.¹⁴ Ulusal kayıt verileri ile bulgularımız ortalama yaş, cinsiyet ve grup dağılımı açısından benzerlik göstermektedir, oysa REVEAL kayıt verilerinde kadın hasta oranları daha yüksek olup, araştırmamızda KTEPH'e bağlı PAH ve DHK ilişkili PAH sayılarının yüksek olması doğal olarak erkek hasta sayısında göreceli artışa neden olmaktadır.¹¹ Fransız kayıt verileri ile karşılaştırıldığında ise kadın erkek dağılımı benzer saptandı.¹⁰⁸ Dünyaya göre DKH ilişkili PAH oranlarının yüksek olmasının nedeni ise ülkemizde gebelik ve erken çocukluk döneminde DKH atlanması, cerrahi tedavinin daha geç yaşlarda gerçekleştirilebilmesi ve bunun sonucunda da PAH gelişiminin kaçınılmaz olmasıdır. Ege verilerinin Türkiye verilerine göre daha yüksek oranda DKH'na bağlı PH'na sahip olması da EÜTH Hastanesi PAH merkezinin kardiyoloji ağırlıklı çalışan bir merkez olması ve aynı zamanda kalp nakli için yoğun sevk almasından kaynaklanmaktadır. Dünya verilerinde ailesel PAH oranı yaklaşık %3 olarak belirtilmekte,¹¹ fakat Türkiye Ulusal PH kayıt çalışması "SİMURG"da %0.4 ve bizim araştırmamızda %1 saptanması aile taraması ve genetik tetkik yapılmadığını göstermektedir.

Dünya ve ulusal kayıt verilerinde, grup dağılımından bağımsız olarak tanı aşamasında hastaların ileri fonksiyonel sınıfta (III ve IV) saptandıkları belirtilmektedir ve bu araştırmamızda da benzer şekildedir.^{11,14,69,108} Araştırmamızda hem çalışma öncesi ilk tanı aşımındaki hem de çalışma başlangıcı DSÖ fonksiyonel sınıf değerlendirilmesi yapılmıştır. İlk tanındaki fonksiyonel sınıf, Dünya ve Ulusal Kayıt verileri ile benzer dağılım göstermektedir. Ancak çalışmaya alındıklarındaki fonksiyonel sınıf dağılımı ağırlıklı olarak evre II ve I hastalardan oluşmakta olup çalışma popülasyonumuzun PAH özgül tedaviden fayda gören bir popülasyon olduğunu söylemek mümkündür. Türkiye Ulusal PH kayıt çalışması "SİMURG"da monoterapi oranları yüksek olup, endotelin reseptör antagonistleri sıklıkla ilk sırada tercih edilen ajanlardır.¹⁴ REVEAL PH kayıt

sisteminde, monoterapide endotelin reseptör antagonistleri kullanımı ilk sırada yer almakta, ikili kombinasyon oranı %37 ve üçlü kombinasyon oranı %9 olarak belirtilmektedir.¹¹ Araştırmamızda ikili kombinasyon oranı %16 ve üçlü ise %5 olarak saptandı. Kombinasyon tedavisi gereksiniminin düşük olması, fonksiyonel sınıf dağılımının (I ve II ağırlıklı) iyi olması ile örtüşmekte ve özgül tedaviden faydayı yansıtmakta. DKH ilişkili PAH oranlarının yüksek olmasının fizik bakı bulgularına da yansıdığını söylemek mümkündür.

Araştırmamızın izlem süresi 221 ± 132 gündü ve strain ekokardiyografi ile PAH klinik değerlendirmeyi ele alan çalışmalarla karşılaştırıldığında bunun kısa bir izlem süresi olduğu söylenebilir.^{95,96,97,104,105} İzlemde klinik sağ kalp yetersizliği gelişim oranı %26.1 idi ve altgrup analizinde en sık BDH ilişkili PAH ve İPAH hastalarında geliştiği gözlemlendi. Dünya kayıt verilerinde etiyolojinin prognoz üzerinde etkisi olduğu ve BDH ilişkili PAH'ın kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir ve araştırmamızda sağ kalp yetersizliği gelişim oranının yüksek olması literatür ile uyumludur.⁶⁹ İzlemde 10 hasta kardiyak nedenle kaybedilirken en sık ölüm nedeni sağ kalp yetersizliği olarak saptandı ve bu da SaV fonksiyonunun PH klinik seyrinde en önemli belirleyici olduğunu desteklemektedir. NIH verilerinde sağ kalp yetmezliğine bağlı ölüm %50 ve ani kardiyak ölüm oranı %26 bildirilmiştir, bulgularımız bu veriler ile uyumludur.⁷⁵

SaV serbest duvar LS değerinin analiz edildiği araştırmamızda strain değerlendirme oranı %93.4 idi. SaV serbest duvar 18 segmentte görüntü kalitesi nedeniyle strain değerleri hesaplanamamıştır. Bu oran yapılan diğer SaV serbest duvar strain değerlendirme çalışmaları ile benzerdir.¹⁰⁵ Literatürde SaV strain ekokardiyografi çalışmaları sayıca azdır ve farklı SaV disfonksiyonuna yol açan etiyolojilerin birarada toplanmasıyla heterojen popülasyonlardan oluşmuşlardır.^{92,96,95,105}

Haeck ve arkadaşları farklı etiyolojilerden oluşan 150 PH (Grup 1, 2, 3, 4 PH) hastasında (ortalama yaş: 59 ± 15 yıl, %37.3) SaV GLS için % -19 değerini aldıklarında, >% -19 değerini kötü fonksiyonel sınıf, düşük TAPSE, düşük FAD ve daha çok diüretik kullanımı ile ilişkili bulmuşlardır. Ortalama 31.2 aylık izlem sürecinde ölüm oranı %26 saptanmış ve >% -19 GLS değerinin PH hastalarında kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.¹⁰⁵ Çalışma popülasyonu sayıca fazla, izlem süresi uzun olmasına rağmen, etyolojik dağılım açısından çok fazla heterojenite göstermesi (sadece 53 PAH ve 7 KTEPH), postkapiller PH

hastalarının dahil edilmesi elde edilen verilerin tüm PH gruplarına aynı şekilde yorumlanmasını engellemektedir. Araştırmamızla cinsiyet oranı açısından benzerlik göstermekte olup daha yaşlı bir popülasyonda çalışma yapılmıştır. SaV strain ile TAPSE, FAD ve diüretik kullanımı arasında benzer ilişki saptadık (Tablo 15 ve 16).

Motoji ve arkadaşları, Grup 1 (İPAH ve BDH-APAH) ve Grup 4-PH tanılı 42 hastada SaV serbest duvar LS değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında PH özgül tedavi oranı %67, ortalama izlem süresi 11.7 ay, ortalama 6-DYM 345 ± 70 m ve popülasyonun çoğu DSÖ-FS II ve III idi. SaV serbest duvar LS < -19.4 değerinin kardiyovasküler olay gelişimini öngörmekte %90 duyarlılık ve % 69 özgüllüğe sahip olduğunu belirtmişlerdir.⁹⁷ Araştırmamızla karşılaştırdığımızda 6-DYM, izlem süresi açısından benzerlik, özgül tedavi kullanımı ve fonksiyonel sınıf dağılımı açısından farklılıklar göstermekteydi. SaV serbest duvar LS için -13.8 değerinin klinik sağ kalp yetersizliği ve kardiyak olay (ölüm dahil) gelişimini öngörebileceğini saptadık. Motoji ve arkadaşlarına göre daha düşük bir değer bulmamız, çalışma popülasyonları arasındaki farktan kaynaklanmış olabilir. Bizim popülasyonumuzun büyük çoğunluğunu DKH ilişkili PAH hastaları oluştururken belirtilen çalışmada bu grup hastalar hiç dahil edilmemişlerdir. DKH SaV yapısı açısından çok heterojen bir grup olması nedeniyle bu farka neden olmuş olabilir.

Meris ve arkadaşları ise 100 sağlıklı gönüllü ile farklı etiyolojilere bağlı 76 SaV disfonksiyonu (%60 koroner arter hastalığı, %29 idiyopatik kardiyomiyopati ve %11 biventriküler disfonksiyon) olan olguda SaV global (serbest ve septal duvar birlikte) ve serbest duvar LS değerlendirmesi yapmışlardır. SaV disfonksiyonunu TAPSE (< 2.0 cm) değerine göre belirlerken, PH için ekokardiyografik hesaplanan sPAB'ın 35mmHg olması eşik değeri olarak kullanılmış ve hasta grubunun %59'unu hafif PH, %41'ini orta-ciddi olarak değerlendirmişler. Normal ve disfonksiyone SaV ayırımında GLS -19 değerinin belirleyici olduğunu belirtmişler, ayrıca SaV serbest duvar bölgesel strain için referans olarak kabul edilen değerleri ortaya koymuşlardır. Araştırmamızla benzer şekilde, hem sağlıklı hem de hastalık olan grupta SaV GLS ile TAPSE ve FAD arasında iyi negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.⁹² Çalışmada, SaV strain için kılavuz değerler oluşturmak amacıyla sağlıklı gönüllüler ile sol kalbe bağlı SaV disfonksiyonu olan olgular karşılaştırılmış ve bu yönü ile araştırmamız ile büyük farklılık göstermektedir. Ayrıca PH tanısı için SaKK yapılmamış olması PH olduğu belirtilen grupta kesin tanı açısından güvenilirliği azaltmaktadır. SaV disfonksiyonu olan grupta GLS yanında SaV serbest duvar strain değerlerinin düşük olduğu,

bazal ve apikal bölgeler arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Oysa, bizim araştırmamızda bölgesel değerlendirmede PH hastalarında SaV serbest duvar bazalinden, apikaline doğru strain değerinde belirgin azalma saptandı. İki çalışmayı ortak değerlendirdiğimizde sol ve sağ kalp kökenli hastalıklara bağlı SaV serbest duvar deformasyonunun her zaman homojen etkilenmediği, bölgesel olarak farklı etkilenebileceği sonucuna ulaşabiliriz. Pirat ve arkadaşlarının etyolojinin belirtilmediği 58 PAH hastası (11 erkek; ortalama yaş 53 ± 14 yıl) ve 19 kontrol grubunda gerçekleştirdiği SaV serbest duvar çalışmasında, bizim bulgularımızla benzer şekilde, sağlıklı gönüllüler ve PAH tanılı hastalarda bölgesel strain değerlerinin homojen olmadığı gösterilmiş, bazal strain değerinin belirgin yüksek olduğu ve hastalık şiddetini yansıtabileceğini belirtilmiştir.¹⁰⁹ Başka bir çalışmada ise SaV serbest duvar bazal strain değerinin PVD, oPAB ve transpulmoner gradiyent ile korele olduğu gösterilmiştir.¹¹⁰ Araştırmamızda SaV serbest duvar bazal strain değeri klinik sağ kalp yetersizliği gelişimi ve ölüm açısından anlamlı bulundu. Eş zamanlı SaKK yapılmadığı için invazif hemodinamik parametreler ile korelasyon araştırılmadı. Ama bulgularımız doğrultusunda SaV serbest duvar bazal strain değerinin klinik olarak daha kötü olan hastaların ayırılmasında faydalı olabileceğini söyleyebiliriz.

Fine ve arkadaşları retrospektif olarak bilinen veya şüpheli PH (%74 Grup 1, %14 Grup 3, %12 Grup 4-PH) tanısı olan 575 olguda (ortalama yaş 56 ± 18 yıl; 63% kadın) SaV serbest duvar LS ile 16.5 aylık izlemde sağkalım ilişkisini araştırmışlardır. Çalışma popülasyonunun %46'sının DSÖ-FS III ve IV olduğu bu seride tüm hastalar için ortalama strain değeri -21.2 ± 6.7 saptanmıştır. Strain değerinin kötü fonksiyonel sınıf, kısa 6-DYM'si, yüksek NT-proBNP düzeyi ve SaV yetersizliğinde azaldığı gösterilmiştir. Ölüm oranı %8 olan çalışmada kalp dışı nedenlere bağlı ölümler de dahil edilmiştir. Ortalama strain değeri araştırmamıza göre yüksek olmasına rağmen tanımlanan grupta kalp dışı komorbid özelliklerin olması (renal yetmezlik, kanser) bizim çalışma popülasyonu ile fark oluşturmaktadır. Eşlik eden komorbiditeler fonksiyonel sınıf üzerine etki edebilirken, kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin olmaması kötü fonksiyonel sınıfa sahip grupta ortalama SaV strain değerinin yüksek olmasını açıklamaktadır. Araştırmamızda ise sadece özgül tedavi altındaki PH tanılı hastalar dahil edilmiş olup ölümler büyük oranda (%50 sağ kalp yetersizliği, %30 ani kardiyak ölüm, %20 solunum yetmezliği) kardiyak nedenlere bağlıydı. Ayrıca belirtilen çalışmada PH özgül tedavi oranı düşük olup, izlemde tedavi başlanan hastalar olmasına rağmen tüm popülasyon yine de tedavi altında değildi. PH varlığına göre sınıflandırma yaptıklarında ise, PH olan grupta sağkalım daha kötü ve hastane yatış sıklığı ile

düşük SaV serbest duvar LS ile ilişkili bulmuşlardır.⁹⁵ Araştırmamızın güçlü yanları prospektif olması ve tüm hastaların kesin PH olmasıdır. İzlemde klinik sağ kalp yetersizliği gelişen olgular ile SaV serbest duvar LS ve bazal strain değerleri arasında pozitif doğrusal ilişki saptandı. SaV serbest duvar LS ile 6-DYM arasında güçlü negatif, NT-proBNP ve DSÖ-FS arasında güçlü pozitif doğrusal ilişki mevcuttu.

Sachdev ve arkadaşları özgül tedavi almayan Grup 1-PH (%43 İPAH, %41 BDH, %10 portopulmoner hipertansiyon, %6 diğer) tanıli 80 hastada retrospektif olarak SaV serbest duvar LS ile 4 yıllık sağkalım ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmada olguların %72'si fonksiyonel sınıf III-IV ve ortalama strain değerini -15 ± 5 saptamışlar ve sağ kalp yetersizliği, klinik kötüleşme ve mortalite açısından bağımsız belirleyici parametre olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmamız ile çalışma popülasyonu benzer özellikler gösterip, prospektif olması, özgül tedavi alıyor olmaları, fonksiyonel sınıf II ve DKH ilişkili PAH hastalarının grubun büyük çoğunluğunu oluşturuyor olması farklı yönleridir. Araştırmamızda SaV serbest duvar LS ortalama strain değeri -13.16 ± 6.3 saptandı ve fonksiyonel sınıf olarak daha iyi bir popülasyon olmasına rağmen bu farklılığın DKH bağlı gruptan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yine aynı çalışmada ≥ -12.5 LS değerinin hastalık ciddiyeti ve sağ kalp yetersizliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet, PH nedeni ve fonksiyonel sınıfa göre analizler yapıldığında SaV serbest duvar strain değerinde her %5'lik mutlak düşüş, 1 yılda 2.9 kat artmış ölüm riski ile ilişkili gösterilmiştir. Konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinden FAD, SaVMPI, TAPSE, Triküs pit annulus S değerleri araştırmamız ile benzerdi.¹⁰⁴ Benzer konvansiyonel ekokardiyografik özelliklere sahip iki grupta SaV serbest duvar LS farklılığı deformasyon görüntülemenin amacını yansıtmaktadır. Konvansiyonel yöntemler SaV fonksiyonu hakkında indirekt bilgi verirken deformasyon görüntüleme miyokardın bölgesel etkilenmesini ortaya koymaktadır. Çalışmanın izleminde tedavi başlanan hastalarda, strain değeri bilinmeden, bazal ≥ -12.5 LS değeri olanlarda sıklıkla başlangıç tedavisi parenteral olmuş veya erken kombinasyon tedavisine ihtiyaç duyulmuştur. Tedavi altındaki stain değerlendirmede ise bazal düşük strain değerinin klinik seyir için belirleyici olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmamız ile benzer şekilde düşük LS daha yüksek diüretik tedavi ihtiyacı ile ilişkili gösterilmiştir.

Fukuda ve arkadaşları farklı etiyolojilere sahip fonksiyonel sınıf II ağırlıklı 45 PH (%11 İPAH, %36 BDH, %7 DKH, %42 KTEPH ve %4 diğer) hastası ile 22 olguluk sağlıklı kontrol grubunda SaV serbest duvar ve septal LS, 6-DYM, SaKK bulgularını karşılaştırmışlardır. Araştırmamızla etyolojik dağılım açısından farklılık göstermekte olan

çalışmalarında hasta grubunda FAD, TAPSE ve SaV serbest duvar LS değeri daha yüksek (19.8 ± 6.9) bulunmuştur. Sağlıklı ve hasta grubunda SaV septal strain değerleri benzer bulunmuş ve serbest duvar strain FAD, TAPSE, Triküspid anulus S, PVD ile korelasyon gösterirken, septal strain düşük anlamlı düzeye ulaşmıştır. Ayrıca serbest duvar strainin oPAB açısından bağımsız belirleyici olduğunu ortaya koymuşlardır. Daha önce de belirtildiği gibi araştırmamızda eş zamanlı SaKK yapılmamış olması bir kısıtlılıktır. Grup 4-PH hastalarının hakim olduğu çalışma ile yine DKH ilişkili PAH hastalarının sayıca fazla olması araştırmamızın ayırıcı özelliğidir. Aynı çalışmada 16 hastada KMR ile korelasyon analizleri yapılmış ve SaV serbest duvar LS değerinin en iyi SaV sistol sonu hacmi, diyastol sonu hacmi ve ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili olduğu, septal duvar ile herhangi bir ilişkinin ise gösterilemediği belirtilmiştir.⁹⁶ Araştırmamıza benzer şekilde 6-DYM ile serbest duvar LS anlamlı ilişkili iken, septal LS ile herhangi bir ilişki gösterilememiştir.

DKH grubunda strain çalışmaları kısıtlı sayıdadır. Sadeghpour ve arkadaşlarının düzeltilmiş Fallot tetralojisi olan 70 genç hastada (22 kadın, ortalama yaş 22 yıl) SaV bölgesel strain değerleri ile KMR görüntülemeye elde edilen SaV ejeksiyon fraksiyonunu karşılaştırdıkları çalışmada, SaV serbest duvar bazal değerinin apikale göre daha yüksek olduğunu ve serbest duvar boyunca homojen dağılım göstermediğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca KMR ile belirlenen SaV ejeksiyon fraksiyonu ile karşılaştırıldığında bazal ve mid strain ile ilişki saptandığı ama tüm segmentlerin ortalaması alındığında anlamlı ilişki kurulamadığı belirtilmiştir.¹¹¹ Araştırmamızda DKH ilişkili PAH hastaları popülasyonun büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır ve daha önce değindiğimiz gibi, diğer çalışmalara göre SaV serbest duvar LS değerinin daha düşük saptanmasının bu grubun heterojen özelliğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Özellikle DKH ilişkili grupta SaV serbest duvar LS değerlendirmesi yerine bölgesel değerlendirmenin yapılması bir seçenek olabilir, fakat bunun netleşmesi için daha büyük ve eşit dağılımlı gruplarda subgrup analizlerine gereksinim vardır. Benzer şekilde düzeltilmiş Fallot tetralojisi hastalarında yapılan küçük çaplı çalışmalar da, KMR görüntülemenin kontrendike olduğu durumlarda SaV fonksiyonun ortaya konması açısından serbest duvar strain görüntülemeyi alternatif yöntem olarak savunmaktadır.^{111,112,113}

Sunbul ve arkadaşları KTEPH tanılı hastalarda PEA öncesi SaV serbest duvar bazal ve mid strain değerinin 6-DYM ile korele olduğunu ortaya koymuşlardır.¹¹⁴ Araştırmamızda, sağ kalp yetersizliği gelişen, ölüm olan gruplarda SaV serbest duvar LS yanında bazal strain değeri de istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Hardegree ve arkadaşları, 50 PAH hastasında özgül tedavi öncesi ve sonrası SaV serbest duvar LS değerinde düzelmenin klinik, hemodinamik, ekokardiyografik değişiklikler ile ilişkili olduğunu ve hastaların rutin izleminde kullanılabilecek bir parametre olduğunu ortaya koymuşlardır.¹¹⁵ Araştırmamız SaV serbest duvar LS değerinin PH'da hemodinamik ve klinik değişiklikleri yansıtmakta kullanılabilecek faydalı bir parametre olduğunu benzer şekilde göstermektedir.

SaV anatomik yapısını daha yoğun değerlendirme amacıyla Greiner ve arkadaşları SaV serbest duvarı 3 farklı kesitte “tripplane” (apikal 4 boşluk, sağ taraflı 2 boşluk, sağ taraflı 3 boşluk) strain görüntüleme ile değerlendirmişlerdir. 118 hastadan oluşan heterojen bir popülasyonda (41 PAH, 34 sol kalp kökenli, 6 amiloidoz, 13 aritmojenik SaV displazisi, 24 sağlıklı) yaptıkları çalışmada, 3-kesitten değerlendirmenin tek kesit (“monoplane”) değerlendirmeye göre üstünlüğü olmadığını belirtmişlerdir.¹¹⁶

Ekokardiyografik incelemede en son teknoloji olan 3B ekokardiyografi, SaV sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde de önem kazanmaktadır. Smith ve arkadaşları bilinen PH tanısı olan 97 hasta ile 60 sağlıklı gönüllüde 3B ekokardiyografi ile SaV alan straini, radial straini, sirkumferansiyel straini ve longitudinal strain değerlendirmişler ve sadece alan strain değerini SaV ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili saptamışlardır.¹¹⁷

SaV fonksiyon ve yapısının hala bilinmeyen yönlerinin olması, farklı patolojilerde değişik mekanizmaların devreye girmesi, SaV strain için normal değerlerinin belirlenememesinin en büyük nedenleridir. Literatürde SaV serbest duvar strain çalışmalarında ve benzer şekilde araştırmamızda LS açısından ortaya çıkan bu farklılıkların en önemli nedeninin bu olduğunu düşünmekteyiz.

Başka bir çalışmada ise 30 İPAH hastasında SaV serbest duvar LS 6-DYM ile NT-proBNP düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.¹¹⁸ Hastalığın esas seyrini SaV'nin durumu belirlemektedir. Sağ kalp yetersizliği kliniği egzersiz kısıtlaması ve sıvı tutulumu ile kendini gösterir.⁷⁰ Araştırmamızda egzersiz kısıtlılığını yansıtan 6-DYM ile SaV serbest duvar LS arasında negatif ilişki saptadık. Yine sıvı tutulumunu yansıtan diüretik tedavi kullanımı ile LS arasında pozitif ilişki saptadık. Ayrıca, fonksiyonel sınıf ile SaV serbest duvar LS arasında pozitif ilişki gösterildi. NT-proBNP düzeyinin SaV disfonksiyonun şiddetiyle korele olarak arttığı, mortalite ile ilişkili olduğu ve hastaların izleminde düzey değişikliklerinin klinik gidişatı yansıttığı bilinmektedir.^{77,78} Araştırmamızda SaV serbest duvar LS ile NT-proBNP arasında güçlü ilişki saptandı. TAPSE olumsuz sağkalımın güçlü bir göstergesidir.¹¹⁹ TAPSE SaV lateral duvar longitudinal hareketini değerlendirmek için kullanılmaktadır.¹ Açık ve hacim

bağımlı olması, her zaman SaV ejeksiyon fraksiyonu ile korele olmaması bilinen kısıtlılıklardır.⁸⁹ Araştırmamızda TAPSE ile SaV LS arasında güçlü negatif ilişki saptadık, ayrıca kardiyak olay, ölüm ve klinik sağ kalp yetersizliği gelişen olgularda TAPSE anlamlı düşük saptandı. Ortalama SaASSA ile SaV LS arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı ve yapılan çalışmalarda SaASSA'nın PAH hastalarında istenmeyen olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸³ FAD PAH'da prognostik öneme sahiptir.⁸² FAD hesaplayabilmek için optimal görüntü elde etmek önem taşımaktadır. Hipertrofik ve trabeküle kalpte değerlendirmesi zor olmaktadır. Araştırmamızda, FAD ile SaV serbest duvar LS arasında güçlü negatif ilişki saptandı. Vonk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, BDH ilişkili PAH hastalarında SaVMPI (Tei indeksinin) olumsuz sonuçlar açısından öngördürücü bir değer taşıdığı, ancak yüklenme durumlarından ve triküspit yetersizliğinin derecesinden etkilenmesi nedeniyle güvenilir olmadığı bildirilmiştir.¹²⁰ Araştırmamızda görüldüğü üzere izlemde klinik sağ kalp yetersizliği ve kardiyak olay gelişen olgularda SaVMPI zayıf anlamlı yüksek saptanırken, ölüm açısından anlamlılık saptanmadı. (Tablo 17-21)

6- ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, hasta sayısının 92 ile sınırlı olması ve prospektif izlem süresinin kısa olması sayılabilir. Hasta grubunun heterojen yapısı diğer bir kısıtlılıktır. Araştırmamızda, 2 boyutlu speckle izlem strain sadece apikal 4 boşluk görüntüde değerlendirildi. Greiner ve arkadaşları “triplane” görüntülemenin tek kesit değerlendirmeye üstün olmadığını belirtmişlerdir.¹¹⁶ Elde edilen verilerin KMR görüntüleme ile karşılaştırılmaması diğer bir kısıtlılık sayılabilir. Fakat daha önce SaV speckle izlem strain görüntüleme çalışmaları ile KMR karşılaştırılmış ve kullanımı valide edilmiştir.¹⁰³ Ayrıca KMR görüntüleme SaV fonksiyon ve hacimlerini belirlemede her ne kadar referans yöntem olsa da, pahalı olması, erişim sıkıntısı ve kardiyak pacemaker olan hastalarda kullanılamaması kısıtlılık oluşturmaktadır. Yine, eş zamanlı SaKK yapılmaması bir kısıtlılık sayılabilir. Çalışmaya Grup 1 ve 4-PH hastaları dahil edildi fakat gruplar arası hasta sayı dağılımının orantısız olması nedeniyle subgroup analizleri yapılmadı.

7- SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, araştırmamızda PAH özgül tedavi altında olan hastalarda SaV serbest duvar ve bölgesel LS değerleri analiz edilerek izlemde gelişen olaylarla ilişkisi değerlendirilmiştir. Veriler, özgül tedavi alan PAH hastalarının izleminde SaV serbest duvar LS değerinin kullanılmasının hemodinamik, klinik ve ekokardiyografik parametrelerle güçlü ilişkisi nedeniyle pratik bir yöntem olduğunu göstermektedir. İzlem süresinin kısa olması kısıtlılık olmasına rağmen, PAH'un sürekli değişken klinik seyri nedeniyle, anca kısa süreli dönemi öngörmek gerçek klinik pratikte fayda sağlayacaktır. Bu bilginin kesinliğini ortaya koymak için da geniş serilerde ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8-Özet

Giriş: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH); pulmoner vasküler yeniden şekillenme, sağ kalp yetmezliği ve sınırlı sağkalım ile seyreden bir hastalıktır. Sağ ventrikül (SaV) disfonksiyonu pulmoner hipertansiyon (PH) olan hastalarda klinik seyir ve sağkalımın önemli bir belirleyicisi olmasına rağmen, SaV fonksiyonunun optimal değerlendirilmesi için kesin bilgiler tanımlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı SaV serbest duvar speckle izlem strain ekokardiyografinin PAH özgül tedavisi almakta olan olgularda, konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerine kıyasla SaV işlevini değerlendirmedeki yararını ortaya koymaktır.

Yöntem: Prospektif olarak SaV serbest duvar longitudinal sistolik strain (LS) ölçümü PAH merkezimizde takip edilen 92 hastada (62 kadın, ortalama yaş: 41.4 ± 16 yıl, 49 doğuştan kalp hastalığı ile ilişkili PAH, 21 idiyopatik PAH, 11 bağ dokusu hastalığı ilişkili PAH ve 11 kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) gerçekleştirildi. SaV serbest duvar longitudinal speckle ekokardiyografi strain değeri, serbest duvarın her üç bölgesel zirve sistolik değerlerinin ortalaması alınarak hesaplandı. Ortalama izlem süresi 222 ± 133 gündü. Konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerden SaV fraksiyonel alan değişimi (FAD), Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi (TAPSE) ve Triküspit anüler pik sistolik hızı ve hemodinamik parametrelerden fonksiyonel sınıf, 6-DYM ve NT-proBNP düzeyi değerlendirildi. Veriler uygun istatistiksel analizler kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastaların ortalama SaV serbest duvar LS değeri $\% -13,16 \pm 6.3$ idi. SaV serbest duvar LS ile fonksiyonel sınıf ($Rho= 0.312, p=0.01$) ve NT-proBNP düzeyi ($Rho= 0.423, p=0.0001$) arasında pozitif anlamlı ilişki varken, FAD ($Rho = -0,637 p = 0.0001$), TAPSE ($Rho = -0,524, p = 0.0001$) ve Triküspit anuler pik sistolik hızı ($Rho = -0,450, p = 0.0001$) ve 6-DYM ($Rho = -0.333, p=0.002$) ile negatif anlamlı ilişki vardı. Ayrıca SaV serbest duvar LS değeri, loop diüretik kullanımı ile ilişkili bulunmuşdu ($p=0.0001$). Takipte gelişen istenmeyen olaylar, ölüm ve klinik sağ kalp yetersizliği ile SAV serbest duvar LS arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.04, p=0.03, p=0.02$, sırasıyla).

Sonuç: SaV serbest duvar LS, PAH özgül tedavisi altındaki hastalarda sağ kalp yetersizliği, klinik bozulma ve sağkalımının değerlendirilmesi için güçlü ve uygun bir yöntemdir.

9- Summary

Background: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a devastating illness with progressive pulmonary vascular remodeling, right-sided heart failure, and limited survival. Although right ventricular (RV) dysfunction is a major determinant of outcome in patients with pulmonary hypertension (PH), the optimal assesment of RV function is poorly defined. The objectives of this study was first; to test the utility of RV free wall speckle-tracking strain as an assessment tool for RV function in patients with PAH under specific medical treatment and to compare with conventional echocardiographic parameters. Secondly; to investigate the relationship of the findings obtained with RV speckle-tracking strain with the hemodynamic parameters of RV performance.

Methods: Prospective RV free wall longitudinal systolic strain (LS) measurement was performed on 92 PAH (62 women, mean age: 41.4 ± 16 years, 49 with PAH associated with congenital heart disease, 21 idiopathic PAH, 11 PAH associated with connective tissue disease and 11 chronic thromboembolic pulmonary hypertension) patients who were followed-up at our PAH center. RV free wall longitudinal speckle-tracking strain was calculated by averaging each of three regional peak systolic strains along the entire right ventricle free wall. The mean interval of follow-up was 222 ± 133 days. The conventional echocardiographic parameters-RV fractional area change (FAC), tricuspid annular plane

systolic excursion (TAPSE) and tricuspid annular peak systolic velocity, hemodynamic parameters (functional class, six minute walk test, and NT-proBNP levels) were also studied. Data were comparatively evaluated using appropriate statistical analyses.

Results: Mean RV free LS was ($\% -13.16 \pm 6.3$) in whole group. There was a significant positive correlation between RV free wall LS and functional class ($Rho = 0.312$, $p=0.01$) and NT-proBNP ($Rho = 0.423$, $p=0.0001$) levels, whereas there was a significant negative correlation with FAC ($Rho = -0.637$, $p=0.0001$), TAPSE ($Rho = -0.524$, $p=0.0001$), Tricuspid annular peak systolic velocity ($Rho = -0.450$, $p=0.0001$), 6 minute walking test ($Rho = -0.333$, $p=0.002$). RV free wall LS was also associated with loop diuretic use ($p = 0.0001$). There was a significant relationship between RV free wall LS when correlated with all follow-up adverse events, death and clinical right heart failure ($p=0.04$, $p=0.03$, $p=0.02$, respectively).

Conclusions: Noninvasive assessment of RV free wall LS is a feasible and powerful predictor of right-sided heart failure, clinical deterioration, and mortality in patients under PAH specific treatment.

10- Kaynaklar

1. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1219-1263.
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888-894.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-D41.
4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ V, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(1):104-109.
5. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy J-F, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):108-113.
6. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(11):1088-1093.
7. Fonseca GHH, Souza R, Salemi VMC, Jardim CVP, Gualandro SFM. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2012;39(1):112-118.
8. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376-387.
9. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1998;352(9129):719-725.
10. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest*. 2011;139(1):128-137. doi:10.1378/chest.10-0075.

11. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev.* 2012;21(123):8-18.
12. Kaymaz C, Kucukoglu S, Sagin Saylam G, et al. Abstract 15373: The Clinical and Hemodynamic Characteristics of Transition to Eisenmenger Syndrome in Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease: A National Multicenter Study. *Circulation.* 2012;126(21_MeetingAbstracts):A15373.
13. Kayikçioğlu M, Kültürsay H. [Seven years of experience in patients with pulmonary arterial hypertension in Ege University Hospital: diagnostic approach of a single center]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008;8(4):279-285.
14. SIMURG. <http://www.tkd.org.tr/duyurular/simurg-kayit-calismasi-oncesi-20-kardiyoloji>.
15. Chin KM, Kim NHS, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis.* 2005;16(1):13-18.
16. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis.* 2005;16(1):19-25.
17. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):25S - 32S.
18. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):13S - 24S.
19. HEATH D, EDWARDS JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation.* 1958;18(4 Part 1):533-547.
20. Yamaki S, Kumate M, Yonesaka S, Maeda K, Endo M, Tabayashi K. Lung biopsy diagnosis of operative indication in secundum atrial septal defect with severe pulmonary vascular disease. *Chest.* 2004;126(4):1042-1047.
21. Remetz MS, Cleman MW, Cabin HS. Pulmonary and pleural complications of cardiac disease. *Clin Chest Med.* 1989;10(4):545-592.
22. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1993;328(24):1732-1739.
23. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, et al. Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation.* 1991;84(6):2280-2285.
24. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1995;333(4):214-221.
25. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327(2):70-75.
26. Brown LM, Chen H, Halpern S, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest.* 2011;140(1):19-26.
27. Mesquita SMF, Castro CRP, Ikari NM, Oliveira SA, Lopes AA. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. *Am J Med.* 2004;116(6):369-374.
28. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):216-223..
29. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2002;121(2):513-518.
30. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest.* 2002;122(2):524-527.

31. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):1028-1035.
32. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5):680-684.
33. Dartevielle P, Fadel E, Musso S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23(4):637-648.
34. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2879-2888.
35. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):40.
36. Boxt LM, Katz J, Kolb T, Czegledy FP, Barst RJ. Direct quantitation of right and left ventricular volumes with nuclear magnetic resonance imaging in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1508-1515.
37. Hoeper MM, Tongers J, Leppert A, Baus S, Maier R, Lotz J. Evaluation of right ventricular performance with a right ventricular ejection fraction thermodilution catheter and MRI in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120(2):502-507.
38. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1250-1257.
39. Dellegrottaglie S, Perrone-Filardi P, García-Alvarez A, et al. Serial phase-contrast MRI for prediction of pulmonary hemodynamic changes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2012;157(1):140-142.
40. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, et al. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29(4):737-744.
41. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S43-S54.
42. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-3111.
43. Galiè N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75(3):55A - 62A.
44. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42-D50.
45. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D60-D72.
46. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327(2):76-81.
47. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, Manes A, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):62S - 67S.
48. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24(3):353-359.
49. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358(9288):1119-1123.
50. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9630):2093-2100.

51. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896-903.
52. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008;127(1):27-32.
53. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-818.
54. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-3019.
55. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest*. 2011;140(5):1274-1283.
56. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-2157.
57. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-2903.
58. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol*. 1995;48(5):890-896.
59. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-301.
60. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):800-804.
61. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-329.
62. Galiè N, Humbert M, Vachiéry J-L, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1496-1502.
63. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-329.
64. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-340.
65. McLaughlin V V, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):1915-1922.
66. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(8):521-530.
67. Galiè N. A Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). *Eur Respir Soc*. 2014.
68. McLaughlin V V, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(1 Suppl):78S - 92S.
69. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164-172.

70. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, Lang IM. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(9):982-989.
71. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*. 2013;144(1):160-168.
72. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):780-788.
73. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, Frost AE, Benton WW, Benza RL. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transplant*. 2014;34(3):362-368.
74. Shah SJ, Thenappan T, Rich S, Sur J, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Value of exercise treadmill testing in the risk stratification of patients with pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail*. 2009;2(4):278-286.
75. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-349.
76. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of Pulmonary Arterial Capacitance and Mortality in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):799-803.
77. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000;102(8):865-870.
78. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129(5):1313-1321.
79. Shah SJ, Thenappan T, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008;117(19):2475-2483.
80. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1364-1369.
81. Dhaun N, Vachiery J-L, Benza RL, et al. Endothelin antagonism and uric acid levels in pulmonary arterial hypertension: clinical associations. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(5):521-527.
82. Ghio S, Klersy C, Magrini G, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2010;140(3):272-278.
83. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1214-1219.
84. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006;92 Suppl 1:i2-i13.
85. Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham TP. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 1999;1(1):7-21.
86. Voelkel N, Schranz D. No Title. In: *The Right Ventricle in Health and Disease*.; 2006:3-19.
87. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436-1448.
88. Guihaire J, Haddad F, Boulate D, et al. Non-invasive indices of right ventricular function are markers of ventricular-arterial coupling rather than ventricular contractility: insights from a porcine model of chronic pressure overload. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(12):1140-1149.
89. Mocerì P, Baudouy D, Chiche O, et al. Imaging in pulmonary hypertension: Focus on the role of echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(4):261-271.

90. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. [Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology]. *Türk Kardiyol Derneği arşivi*. 2014;42 Suppl 1:29-44.
91. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(7):685-713.
92. Meris A, Faletra F, Conca C, et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(8):823-831.
93. Teske AJ, De Boeck BWL, Olimulder M, Prakken NH, Doevendans PAF, Cramer MJ. Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: a head-to-head comparison between 2-dimensional and tissue Doppler-derived strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(3):275-283.
94. Vitarelli A, Terzano C. Do we have two hearts? New insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography. *Heart Fail Rev*. 2010;15(1):39-61.
95. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):711-721.
96. Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, et al. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(10):1101-1108.
97. Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, et al. Efficacy of Right Ventricular Free-Wall Longitudinal Speckle-Tracking Strain for Predicting Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2013;77(3):756-763.
98. Durmus E, Sunbul M, Tigen K, et al. Right ventricular and atrial functions in systemic sclerosis patients without pulmonary hypertension : Speckle-tracking echocardiographic study. *Herz*. 2014.
99. Shiino K, Sugimoto K, Yamada A, et al. Usefulness of right ventricular basal free wall strain by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int Heart J*. 2015;56(1):100-104.
100. Marston N, Brown JP, Olson N, et al. Right Ventricular Strain before and after Pulmonary Thromboendarterectomy in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Echocardiography*. 2014.
101. Olson N, Brown JP, Kahn AM, et al. Left ventricular strain and strain rate by 2D speckle tracking in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after pulmonary thromboendarterectomy. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:43.
102. Giusca S, Dambrauskaite V, Scheurwegs C, et al. Deformation imaging describes right ventricular function better than longitudinal displacement of the tricuspid ring. *Heart*. 2010;96(4):281-288.
103. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, et al. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):47-52.
104. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011;139(6):1299-1309.
105. Haeck ML a, Scherptong RWC, Marsan NA, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):628-636.
106. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-1463.

107. Leather HA, Ama' R, Missant C, Rex S, Rademakers FE, Wouters PF. Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(6):H2369-H2375.
108. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-1030.
109. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol*. 2006;98(5):699-704.
110. Naderi N, Ojaghi Haghighi Z, Amin A, et al. Utility of right ventricular strain imaging in predicting pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Congest Heart Fail*. 19(3):116-122.
111. Sadeghpour A, Kyavar M, Madadi S, Ebrahimi L, Khajali Z, Sani ZA. Doppler-derived strain and strain rate imaging assessment of right ventricular systolic function in adults late after tetralogy of Fallot repair: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13(6):536-542.
112. Bernard Y, Morel M, Descotes-Genon V, Jehl J, Meneveau N, Schiele F. Value of speckle tracking for the assessment of right ventricular function in patients operated on for tetralogy of fallot. Comparison with magnetic resonance imaging. *Echocardiography*. 2014;31(4):474-482.
113. Lu JC, Ghadimi Mahani M, Agarwal PP, Cotts TB, Dorfman AL. Usefulness of right ventricular free wall strain to predict quality of life in "repaired" tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 2013;111(11):1644-1649.
114. Sunbul M, Kepez A, Kivrak T, et al. Right ventricular longitudinal deformation parameters and exercise capacity : prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Herz*. 2014;39(4):470-475.
115. Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, et al. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2013;111(1):143-148.
116. Greiner S, Heimisch M, Aurich M, Heß J-A, Katus H a., Mereles D. Multiplane two-dimensional strain echocardiography for segmental analysis of right ventricular mechanics. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(10):817-824.
117. Smith BCF, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):41-51.
118. Filusch A, Mereles D, Gruenig E, Buss S, Katus H a., Meyer FJ. Strain and strain rate echocardiography for evaluation of right ventricular dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(8):491-498.
119. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(9):1034-1041.
120. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FHJ, van Riel PLCM, Verheugt FWA, van Dijk APJ. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8(5):317-321.