



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÜÇÜNCÜ BASAMAK ÜNİVERSİTE HASTANESİ
EKOKARDİYOGRAFI LABORATUVARINA BAŞVURAN
HASTALARDA PULMONER HİPERTANSİYON SIKLIĞI,
SINIFLANDIRMASI VE TRİKÜSPİT REGÜRJİTASYON
VELOSİTESİ YÜKSEKLİĞİNİN MORTALİTE ÜZERİNE
OLAN ETKİSİ: AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müge TEZER

Antalya, 2022



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÜÇÜNCÜ BASAMAK ÜNİVERSİTE HASTANESİ
EKOKARDİYOGRAFI LABORATUVARINA BAŞVURAN
HASTALARDA PULMONER HİPERTANSİYON SIKLIĞI,
SINIFLANDIRMASI VE TRİKÜSPİT REGÜRJİTASYON
VELOSİTESİ YÜKSEKLİĞİNİN MORTALİTE ÜZERİNE
OLAN ETKİSİ: AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müge TEZER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim BAŞARICI

Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yaptığım 20.03.2017-20.01.2022 tarihleri arasındaki ihtisas eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim BAŞARICI olmak üzere; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aytül Belgi YILDIRIM, Prof. Dr. Ali Selim YALÇINKAYA, Prof. Dr. İbrahim DEMİR, Prof. Dr. Cengiz ERMİŞ, Prof. Dr. Ünal GÜNTEKİN, Prof. Dr. Umuttan DOĞAN, Prof. Dr. Refik Emre ALTEKİN hocalarıma;

Asistanlık sürecim boyunca her koşulda tüm içtenliği ile yanımda olmuş sevgili ve çok değerli hocam Doç. Dr. Murathan KÜÇÜK'e;

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulmamın yanı sıra ekokardiyografi kayıtlarının yer aldığı veri tabanını Kardiyoloji Kliniğine kazandırmış değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ'a;

Tezimin istatistik kısmında katkıda bulunarak yardımcı olmuş Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan değerli hocam Prof. Dr. Levent DÖNMEZ'e;

Anabilim Dalı Sekreterimiz Aliye ONARAN'a;

Tez sürecimin her anında işimi en kolaya indirgeyerek yardımcı olmuş sevgili arkadaşım Ali ARAYAN'a;

Kardiyoloji klinik, poliklinik ve anjiyografi laboratuvarında beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm mesai arkadaşlarıma;

İyi ve kötü süreçlerimi birlikte paylaştığım, varlıklarıyla şanslı olduğumu hissettiren tüm dost ve arkadaşlarıma;

Son olarak hayatım boyunca sevgi ve sonsuz destekleri ile beni hiç yalnız bırakmamış, zor süreçlerde güvenle yürüyebilmemi sağlamış sevgili aileme

Sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	x
Çizelgeler Dizini	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Pulmoner Hipertansiyon	5
2.1.1. Grup 1: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon	7
İdiyopatik ve Kalıtsal PAH	7
İlacı ya da Toksine Bağlı PAH	9
Diğer Hastalıklarla İlişkili PAH	11
Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH	11
HIV Enfeksiyonu İlişkili PAH	12
Portal Hipertansiyon İlişkili PAH	13
Doğumsal Kalp Hastalığı	14
Şistosomiyazis İlişkili PAH	16
Uzun Süreli Kalsiyum Kanal Blokerine Yanıt Veren PAH	16
Belirgin Venöz/Kapiller Tutulum Özellikleri Olan PAH (PVOH/PKH)	17
Yenidoğan Persistan Pulmoner Hipertansiyonu Sendromu	17
2.1.2. Grup 2: Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı PH	17
2.1.3. Grup 3: Akciğer Hastalıkları / Hipoksi İlişkili PH	19
2.1.4. Grup 4: Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı Gelişen PH	23
2.1.5. Grup 5: Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Birden Fazla Etken İçeren PH	26
2.2. Pulmoner Hipertansiyon Tanısı	28
2.2.1. Elektrokardiyogram	29
2.2.2. Akciğer Grafisi	29
2.2.3. Solunum Fonksiyon Testleri ve Arter Kan Gazları	30
2.2.4. Kardiyo-Pulmoner Egzersiz Testi	30
2.2.5. Ekokardiyografi	30

2.2.6. Akciğer Ventilasyon / Perfüzyon Sintigrafisi	33
2.2.7. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi, Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi	33
2.2.8. Pulmoner Anjiyografi	33
2.2.9. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemesi	33
2.2.10. Kan Testleri ve İmmünoloji	34
2.2.11. Batın Ultrasonografisi	34
2.2.12. Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite Testi	34
2.2.13. Genetik Testler	37
2.3. Pulmoner Hipertansiyon Tedavisi	38
2.3.1. Genel Önlemler	39
2.3.2. Destek Tedavisi	39
2.3.3. Özgül İlaç Tedavisi	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. Çalışmanın Amacı	50
3.2. Etik Kurul Onayı	50
3.3. Çalışma Grubu	50
3.4. Dışlama Kriterleri	51
3.5. Veri Toplama / Çalışmaya Dahil Edilen Bilgiler	51
3.6. İstatistiksel Analiz	55
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	89
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları	95
6. ÖZET	97
7. ABSTRACT	99
8. KAYNAKLAR	101
9. EKLER	122
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	122

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACVRL1	Aktivin Reseptör-Benzeri Kinaz 1
ALAT	Alanin Aminotransferaz
ALK-1	Aktivin Reseptör Benzeri Kinaz-1
ALK-2	Aktivin Reseptör Benzeri Kinaz-2
AODB	Aort Diyastolik Basıncı
AOSB	Aort Sistolik Basıncı
APAH	Ailesel Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
ASAT	Aspartat Aminotransferaz
ASD	Atriyal Septal Defekt
BDH	Bağ Doku Hastalığı
BMPR-1B	Kemik Morfojenik Protein Reseptörü Tip II
BMPR2	Kemik Morfojenik Protein Reseptörü Tip II
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
BPA	Pulmoner Anjiyoplasti
BRE	BMP'ye Duyarlı Eleman
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAV1	Caveolin-1
CGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
CO	Kardiyak Debi
DKH	Doğumsal Kalp Hastalığı
DLCO	Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DM	Diyabetes Mellitus
DPG	Diyastolik Basınç Gradyenti
DSÖ-FK	Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Kapasite
DVT	Derin Ven Trombozu
ECLS	Ekstrakorporeal Akciğer Desteği
ECMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EIF2AK4	Ökaryotik Translasyon Başlatma Faktörü 2 Alfa Kinaz 4
EKG	Elektrokardiyografi

EKO	Ekokardiyografi
ENG	Endoglin
EOV	Egzersizde Titreşimli Ventilasyon
ERA	Endotelin Reseptör Antagonisti
ERS	Avrupa Solunum Derneği
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
FEV	11. Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Hacmi
FKBP12	12-kDa FK506 Bağlayıcı Protein
FVC	Zorlu Vital Kapasitesi
HPAH	Hereditör Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
HT	Hipertansiyon
INR	Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
IPF	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
IVC (VCI)	İnferior Vena Kava
IVS	Sol Ventrikül Ön Duvar Kalınlığı
İPAH	İdiyopatik PAH
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KCNK3	Potasyum Kanalı Alt Ailesi K Üyesi 3
KD	Kardiyak Debi
KGA	Kan Gazı Analizi
Kİ	Kardiyak İndeks
KKB	Kalsiyum Kanal Blokerlerin
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KMR	Kardiyak Manyetik Rezonans
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KPAH	Kalıtsal Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
KPET	Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
KTEPH	Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
LA	Sol Atriyum
LBBS	Sol Dal Bloku
LV	Sol Ventrikül

LVEDÇ	Sol Ventrikül End-Diyastolik Çap
LVEF	Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu
LVESC	Sol Ventrikül End-Sistolik Çap
LVH	Sol Ventriküler Hipertrofi
MBDH	Mixed Bağ Dokusu Hastalığı
MPAB	Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
MR	Magnetik Rezonans Görüntüleme
NO	Nitrik Oksit
NT-proBNP	N-Terminal Pro Beyin Natriüretik Peptid
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
OAH	Obstruktif Akciğer Hastalığı
OSAS	Obstruktif Uyku Apne Sendromu
PA	Pulmoner Arter
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PaCO₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PAÇAP	Pulmoner Arter Çapı
PADB	Pulmoner Arter Diyastolik Basıncı
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PAH	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PAKB (PCWP)	Pulmoner Arteriyel Kama Basıncı
PASB	Pulmoner Arter Sistolik Basıncı
PCA	Prostasiklin Analogları
PDE5İ	Fosfodiesteraz 5 İnhibitör
PE	Pulmoner Emboli
PEA	Pulmoner Endarterektomi
PH (PHT)	Pulmoner Hipertansiyon
PKH	Pulmoner Kapiller Hemanjiomatoz
PoPH	Porto-Pulmoner Hipertansiyon
PPHN	Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu
PRV	Pulmoner Yetersizlik Velositesi
PVD (PVR)	Pulmoner Vasküler Direnç
PVOH	Pulmoner Ven-Oklüzif Hastalık

PWD	Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı
RA	Sağ Atriyum
RAA	Sağ Atriyal Alan
RAH	Restriktif Akciğer Hastalığı
RAP	Sağ Atriyum Basıncı
RKÇ	Randomize Kontrollü Çalışma
RV	Sağ Ventrikül
SKH-PH	Sol Kalp Hastalığına Sekonder Gelişmiş Pulmoner Hipertansiyon
SKK	Sağ Kalp Kateterizasyonu
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SSk	Skleroderma
SSRI	Selektif Serotonin Re-Uptake İnhibitörü
SVO	Serebrovasküler Olay
SvO₂	Mikst Venöz Oksijen Satürasyonu
SVR	Sistemik Vasküler Rezistans
TBG	Transpulmoner Basınç Gradyentini
TGF-β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü β
TIPS	Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant
TRV	Triküspit Yetersizlik Velositesi
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
V/Q	Ventilasyon / Perfüzyon
V'CO₂	Karbondioksit Üretimi
V'E	Dakika Ventilasyonu
VO₂	Oksijen Tüketimi
VSD	Ventriküler Septal Defekt
WSPH	Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu
WU	Wood Ünitesi
6DYT	6-Dakikalık Yürüme Testi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. BMPR-2 reseptörü ve hücre içi sinyalizasyon	8
2.2. Kronik akciğer hastalığında PH değerlendirilmesi	22
2.3. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona ilişkin tanı algoritması	24
2.4. KTEPH revize edilmiş tedavi algoritması	25
2.5. Pulmoner hipertansiyon tanı algoritması	38
2.6. Pulmoner arter hipertansiyonunda tedavi stratejisine göre tamamlanmış randomize kontrollü çalışmaların zaman tablosu	41
2.7. PAH tedavi algoritması	44
2.8. Şiddetli sağ kalp yetersizliği olan hastalarda terapötik yaklaşım	49
3.1. Çalışma kategorilerinin oluşturulmasına dair akış şeması	52
4.1. Tetkik yetersizliği nedeniyle sınıflandırma yapılamamış hastalar hariç tutulduğunda Kategori 2 (Yüksek Olasılıklı PH) hastalarının gruplar arası dağılımı	57
4.2. Tüm olgularda (n:8568) Kaplan-Meier ile hesaplanmış kümülatif survival	71
4.3. Kategori 1 ve 2 olmak üzere hasta grupları, cinsiyet, farklı yaş alt gruplarına göre Kaplan-Meier ile hesaplanmış kümülatif sağkalım	73
4.4. Kategori 2 hastalarında tüm nedenli ölümlerde Kaplan-Meier ile hesaplanmış kümülatif sağkalım, Kategori 2 hastaları için ortalama survival= 3,70±0,10 yıl	82
4.5. Kategori 2 hastalarında yaş grupları, cinsiyet, ekokardiyografik PH alt grupları ile EF ve PASB değişkenlerine göre hesaplanan Kaplan-Meier kümülatif sağkalım eğrileri	84

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik sınıflaması	5
2.2. Güncellenmiş pulmoner hipertansiyon (PH) klinik sınıflaması	6
2.3. 2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzuna göre pulmoner hipertansiyona neden olabilecek ilaç ve toksinlerin güncelleştirilmiş risk düzeyleri	10
2.4. 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'na göre ilaç ve toksinlerle ilişkili PAH'ın güncellenmiş sınıflaması	10
2.5. Doğumsal kalp hastalığı ilişkili PAH'nın klinik sınıflaması	14
2.6. Süregelen sistemik-pulmoner şantlarla DKH'nın düzeltilmesine ilişkin öneriler	15
2.7. Sol kalp hastalığı (SKH) fenotipi ön test olasılığı	18
2.8. Grup 1 ve Grup 3 arasında PH sınıflaması yapılır iken değerlendirilen parametreler	21
2.9. Pulmoner endarterektomi için tercih edilen risk/fayda değerlendirmesi	26
2.10. Mekanizmaları belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren pulmoner hipertansiyon	27
2.11. Pulmoner hipertansiyon şüphesi mevcut semptomatik hastalarda ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon olasılığı	31
2.12. Triküspit yetersizlik akım hızı ölçümüne ek olarak pulmoner hipertansiyon olasılığını değerlendirmek için kullanılan ve PH'yi düşündüren EKO bulguları	32
2.13. PH ile uyumlu semptomları olan, PAH ya da KTEPH için risk faktörü taşıyan ya da taşımayan hastalarda ekokardiyografik olarak PH olasılığına göre önerilen tanı yaklaşımı	32
2.14. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının izlemi için önerilen değerlendirmeler ve zamanlamalar	46
2.15. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda risk değerlendirmesi	47
4.1. Tüm olguların hasta grupları, yaş grupları ve cinsiyet bilgilerine göre dağılımı	56

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.2. Tüm olguların yaş, triküspit regürjitasyon velositesi (TRV) ve sistolik pulmoner arter basıncı (PASB) değer aralıkları	57
4.3. Yüksek olasılıklı PH hastalarının klasifikasyon dağılım oranları	57
4.4. Yüksek olasılıklı PH hastalarının klasifikasyonlara göre cinsiyet dağılım oranları	58
4.5. Yüksek olasılıklı PH hastalarının komorbidite dağılımları	60
4.6. PH alt gruplarına göre hastaların yaş ortalaması	61
4.7. PH alt gruplarında ekokardiyografik triküspid regürjitasyon velositesi üzerinden hesaplanmış tahmini pulmoner arter sistolik basınç değerleri	61
4.8. PH alt gruplarında hastaların ekokardiyografik olarak hesaplanmış sol ventrikül 'Ejeksiyon Fraksiyonu' değerleri	62
4.9. Kategori 1 ve 2 hastalarında yapılan sağ kalp kateterizasyonu ile PH tanısının doğrulanma oranları	62
4.10. Sağ kalp kateterizasyonu yapılmış olan Kategori 1 ve 2 hastalarında prekapiller / post kapiller PH oranları	63
4.11. Sağ kalp kateterizasyonu yapılmış Kategori 1 ve 2 hastalarında ayrıntılı prekapiller / post kapiller / kombine pre ve post kapiller PVH oranları	63
4.12. Sağ kalp kateterizasyonu yapılan hastaların Kategori 2'deki PH alt gruplarına göre dağılımları	64
4.13. Sağ kalp kateterizasyon yapılmış hastalarda invaziv olarak PH tespiti edilme oranları	65
4.14. Sağ kalp kateterizasyonu ile saptanan prekapiller ve postkapiller PH'nun alt gruplara göre dağılımları	66
4.15. Sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenen prekapiller / izole postkapiller ve kombine pre ve post kapiller PVH varlığının alt gruplara göre dağılım oranları	67
4.16. Ekokardiyografik olarak ölçülen sistolik pulmoner arter basıncı ile sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen sistolik pulmoner arter basınç değerinin tutarlılığı	67
4.17. Tüm olguların hasta grupları, yaş grupları, cinsiyet ve sağ kalım bilgilerine göre dağılımı	68f

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.18. Mortalite yüzdelerinin cinsiyet, yaş grupları ve olgu kategorilerine göre dağılımı	69
4.19. Ölen ve ölmeyen hastaların yaş, triküspit regürjitasyon velositesi (TRV) ve sistolik pulmoner arter basıncı (PASB) değer ortalamaları	69
4.20. Mortalite ile ilişkili değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	70
4.21. Yaş grupları, cinsiyet ve kategorilere göre Kaplan-Meier ile hesaplanmış ortalama yaşam süreleri	72
4.22. Kategori 2 (yüksek olasılıklı) PH hastalarının dağılım özellikleri	74
4.23. Kategori 2 hastalarının ekokardiyografik parametreleri	76
4.24. Kategori 2 hastalarının sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülmüş ve hesaplanmış hemodinamik parametreleri	76
4.25. Kategori 2'ye dahil ölen ve ölmeyen hastaların cinsiyet, yaş, ekokardiyografik sınıf ve risk faktörlerine göre dağılımı	78
4.26. Kategori 2 hastalarının yaş ve ekokardiyografik parametrelerine göre ölüm oranlarının karşılaştırması	80
4.27. Kategori 2 hastalarının mortaliteyle ilişkili değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	81
4.28. Yaş, cinsiyet ve ekokardiyografik PH alt gruplarına göre Kaplan-Meier ile hesaplanmış ortalama yaşam süreleri	83
4.29. Mortaliteye etkili klinik parametrelere göre Kaplan-Meier ile hesaplanmış ortalama yaşam süreleri	86
4.30. Mortaliteye etkili potansiyel değişkenlerin Cox regresyon analizi ile incelenmesi	88

1. GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH) birçok farklı etiyolojik nedenin sonucunda oluşabilen, kronik ve progresif seyirli bir hemodinamik bozukluktur (1). İlk olarak; 1973 yılında Cenevre’de gerçekleştirilmiş; 1. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu’nda; PH; istirahatte, sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arteriyel basınç değerinin (mPAB) >25 mmHg olması olarak tanımlanmıştır (2). 2015 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon kılavuzu da dahil olmak üzere, 2018 yılında yapılmış 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu’na kadar olan tüm toplantılarda ortalama pulmoner arteriyel basınç için sınır değer 25 mmHg olarak kabul edilmiştir (2). Ancak süreç içerisinde, sağlıklı kişilerde normal istirahat ortalama PAB değerinin 14 ± 3.3 mmHg olduğu gösterilmiştir ve ortalama PAB’in 20 mmHg’nin üzerinde olduğu bazı durumlarda, mortalitede artışın da tabloya eşlik ettiği görülmüştür (3,4). Bu nedenle; 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu itibariyle, pulmoner hipertansiyon hemodinamik tanımlamasında ortalama pulmoner arter basıncı için sınır değer 20 mmHg olarak kabul edilmeye başlanmıştır (5).

Pulmoner dolaşımın fizyolojisi sistemik dolaşımdan farklılık göstermektedir (6). Pulmoner kapiller yatağın öncesinde (pre-kapiller) bronşiyal arter ve arteriyolu, sonrasındaki post-kapiller venülleri ya da hem pre-kapiller arteriyolları hem de post-kapiller venülleri birlikte (kombine pre ve post-kapiller) etkileyebilecek patolojiler pulmoner hipertansiyon gelişimine yol açabilmektedir (7). Bu doğrultuda PH’e neden olan çok sayıda hastalık grubunun ortak fizyopatolojik ve ortak klinik özellikleri üzerinden sınıflaması yapılması; altta yatan fizyo-patolojik süreci değiştirmeye yönelik tedavi süreçlerinin başlatılması bakımından önem taşımaktadır (8). Hem 2015 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon kılavuzunda hem de 6. Dünya PH Sempozyumu tarafınca kabul edilen güncel ‘Klinik Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırılması’na göre PH’in; “1) Pulmoner arteriyel hipertansiyon, 2) Sol kalp hastalığına bağlı gelişmiş pulmoner hipertansiyon, 3) Akciğer hastalıklarına / hipoksiye bağlı gelişmiş pulmoner hipertansiyon, 4) Pulmoner arter tıkanıklığına bağlı gelişmiş PH / Kronik tromboembolik pulmoner

hipertansiyon, 5) Mekanizmaları belirsiz / çok faktörlü PH” şeklinde 5 alt grubu bulunmaktadır (9).

Farklı PH gruplarının prevalansına ilişkin karşılaştırmalı epidemiyolojik veriler mevcut olmamakla birlikte; sol kalp hastalıklarına bağlı gelişen Grup 2 PH en sık karşılaşılan grup olmuştur (10). Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel kapasite kötüleştikçe; sol taraflı kapak patolojisi olan hastalarda da kapak patolojisinin ciddiyeti arttıkça PH prevalansı artmaktadır (11, 12). Akciğer hastalıklarına sekonder gelişen Grup 3 PH; Grup 2’den sonra nispeten sık karşılaşılan diğer PH alt sınıfıdır. KOAH hastalarında, PH insidansı %20; interstisyel akciğer hastalığında PH görülme prevalansı %32-39 arasında değişmektedir (13, 14). Amfizem ile birlikte fibrozis görülmesi PH gelişme riskini arttırmaktadır (15). Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların ise %27-47’sinde PH bildirilmiştir (16). Grup 4’te ise; KTEPH’li hastaların yarısından fazlasında klinik belirti veren akut pulmoner emboli hikayesinin bulunmaması hastalığın gerçek insidans ve prevalans değerlerinin belirlenmesini güçleştirmekle birlikte; akut pulmoner emboli atağı sonrası KTEPH görülme insidansı 0.5-3.8 olarak bildirilmektedir (17, 18). Son olarak Grup 1 epidemiyolojik verilerine bakıldığında; erişkin nüfusta hesaplanan en düşük PAH prevalansı milyonda 15, insidansı milyonda 2,4’tür. Milyonda 5.9 prevalans oranına sahip idiyopatik PAH grubu ise kalıtsal ve ilaca bağlı PAH grubu ile birlikte; Grup 1 PH hasta grubunun %50’sini oluşturmaktadır (19).

Klinik semptom ve fizik muayene bulguları doğrultusunda PH’den şüphelenildiğinde başvurulacak öncelikli tetkik transtorasik ekokardiyografidir (20). Ekokardiyografi ile; pulmoner kapakta darlık olmaması durumunda, basitleştirilmiş Bernoulli denklemine göre triküspit regürjitasyon hızı üzerinden tahmini sistolik PAB hesaplanır ve pulmoner hipertansiyonu destekleyen belirli ekokardiyografik bulguların (Tablo 2.3) varlığına bakılarak pulmoner hipertansiyon olasılığı belirlenir (21). Ekokardiyografi; ayrıca kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi, kapak patolojilerinin ciddiyetinin belirlenmesi, sol atriyal boyut ve volümünün değerlendirilmesi ile pulmoner hipertansiyona yol açan altta yatan etyolojik nedene yönelik fikir sahibi olunmasını sağlar (22). Takipte de pulmoner hipertansiyonun uzun dönem komplikasyonu olan sağ kalp

yetmezliğinin saptanması ve sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi bakımından ekokardiyografik değerlendirme önem taşımaktadır (22). EKG, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi, kan gazı, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi, pulmoner anjiyografi, kardiyak MR PH tanısında kullanılabilecek yardımcı diğer tetkik yöntemleridir. Ancak PH kesin tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile konulur (23).

Pulmoner hipertansiyon morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (24). Mortaliteyi belirleyen en önemli faktörler yaş, cinsiyet, NYHA’a göre belirlenmiş fonksiyonel sınıf olmuştur (24). Grup 1 PAH hastalarında 6 dakika yürüme mesafesi ve BNP düzeyi de prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır (24). Mortaliteyi öngördüren hemodinamik parametreler ise ortalama sağ atriyal basınç, kardiyak indeks, pulmoner vasküler rezistans ve sağ ventrikül disfonksiyon bulgularıdır (24-26). Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve KTEPH ile takipli hastalarda verilen spesifik tedavinin amacı bu hemodinamik parametreleri iyileştirmek ve dolayısıyla sağ kalımı arttırmaktır (27). Grup 2, 3 ve 5 PH gruplarında tedavi ise altta yatan hastalığın tedavisine yönelik olup; valvüler patolojilerde gerekiyor ise onarım/girişim yapılması, düşük EF’li ya da korunmuş EF’li kardiyak yetmezliklerde volüm kontrolünün sağlanması ve optimal medikal tedavinin düzenlenmesi gereklidir. Akciğer patolojilerinde aynı şekilde, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ya da fibrozise yönelik tedavinin planlanması, hipoksik hastalara uzun süreli oksijen tedavisinin verilmesi gereklidir (28, 29). Ancak Grup 2 ve 3 PH hastalarında ileri dönem sağ kalım açısından sonuçlar yüz güldürücü değildir (30). KTEPH ile takipli hastalarda ise; uzman merkezlerde, operasyona uygun hastalarda düşünülmesi gereken pulmoner endarterektomi seçeneği; hemodinamik değerlerde neredeyse normale dönüş sağlayarak, hastalarda uzun dönem hem semptomatik hem prognostik iyileşme sağlaması açısından değerlidir (31).

Literatürde; dünyanın çeşitli ülkelerine ilişkin farklı kayıt çalışmalarından elde edilen PH prevalans ve PH alt grup dağılımlarına ilişkin popülasyon verilerine karşın “sadece ekokardiyografi laboratuvarında” incelenen hastalarda PH varlığına ilişkin çalışma sayısı nispeten sınırlıdır. Bu çalışmada 5 yıllık retrospektif süreçte; ekokardiyografi laboratuvarımıza başvuran hastalar içerisinde pulmoner

hipertansiyon sıklığının belirlenmesi yanında; ekokardiyografik parametreler, risk faktörleri ve tanısal tetkikler üzerinden PH hasta alt gruplarının dağılımlarının belirlenmesi, bu alt gruplar arasında sağ kalımın karşılaştırılması ile triküspit regürjitasyon velositesinin mortalite hızı üzerine olan etkisi araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon; çeşitli nedenler sonucu oluşabilen, istirahatte, sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arteriyel basınç değerinin (mPAB) >20 mmHg olması olarak tanımlanmaktadır (32). İlerleyici doğası ve yüksek mortalitesi nedeniyle tanı, takip ve uygun tedavisinin erken başlangıcı önem taşımaktadır (33). Bu nedenle pulmoner hipertansiyona yol açabilecek hastalık grupları arasında; ortak fizyopatolojik özellikler, oluşturdıkları klinik tablo hemodinamik bulgular ve tedavi stratejileri dikkate alınarak sınıflamalar yapılmıştır (8).

Tablo 2.1. Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik sınıflaması

Tanım		Özellikler	Klinik Gruplar
Prekapiller PH		oPAB >20 mmHg PAKB ≤15 mmHg PVD ≥3 WU	1, 3, 4 ve 5
Postkapiller PH	İzole postkapiller PH	oPAB >20 mmHg PAKB >15 mmHg PVD <3 WU	2 ve 5
	Kombine postkapiller ve prekapiller PH	oPAB >20 mmHg PAKB >15 mmHg PVD ≥3 WU	2 ve 5

* **oPAB:** ortalama pulmoner arteriyel basınç; **PAKB:** pulmoner arteriyel kama basıncı; **PVD:** pulmoner damar direnci; **WU:** Wood Ünitesi. **Grup 1:** PAH; **Grup 2:** sol kalp hastalığına bağlı PH; **Grup 3:** akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH; **Grup 4:** pulmoner arter tikanıklarına bağlı PH; **Grup 5:** belirsiz ve/veya birden fazla etkenli mekanizmaları olan PH.

** 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (6. WSPH) “Hemodinamik tanımlama ve güncellenmiş pulmoner hipertansiyon klinik sınıflaması”ndan alınmıştır.

Tablo 2.2. Güncellenmiş pulmoner hipertansiyon (PH) klinik sınıflaması

1) Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
1.1. İdiyopatik PAH 1.2. Kalıtsal PAH 1.3. İlaça ya da toksine bağlı PAH 1.4. Diğer hastalıklarla ilişkili PAH 1.4.1. Bağ doku hastalıkları 1.4.2. HIV enfeksiyonu 1.4.3. Portal hipertansiyon 1.4.4. Doğumsal kalp hastalığı 1.4.5. Şistozomiyazis 1.5. Uzun süreli kalsiyum kanal blokerine yanıt veren PAH 1.6. Belirgin venöz/kapiller tutulum özellikleri olan PAH (PVOH/PKH) 1.7. Yenidoğan persistan pulmoner hipertansiyonu sendromu
2. Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı PH
2.1. Korunmuş EF’li kalp yetersizliğine bağlı PH 2.2. Düşük EF’li kalp yetersizliğine bağlı PH 2.3. Kalp kapak hastalığına bağlı PH 2.4. Post kapiller PH’ye neden olan konjenital/edinsel kardiyovasküler hastalıklar
3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH
3.1. Obstrüktif akciğer hastalığına bağlı PH 3.2. Restriktif akciğer hastalığına bağlı PH 3.3. Karma restriktif/obstrüktif patern izleyen diğer akciğer hastalıklarına bağlı PH 3.4. Akciğer hastalığı olmaksızın hipoksiye sekonder gelişen PH 3.5. Gelişimsel akciğer hastalıklarına bağlı PH
4. Pulmoner arter tıkanıklıklarına bağlı PH
4.1. Kronik tromboembolik PH 4.2. Diğer pulmoner arter tıkanıklıklarına bağlı gelişen PH
5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren PH
5.1. Hematolojik hastalıklar 5.2. Sistemik ya da metabolik hastalıklar 5.3. Diğer 5.4. Kompleks konjenital kalp hastalığı

PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon; **PVOH:** pulmoner veno-oklüzif hastalık; **PKH:** pulmoner kapiller hemanjiomatoz; **LVEF:** sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu.

** 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (6. WSPH) ‘Hemodinamik tanımlama ve güncellenmiş pulmoner hipertansiyon klinik sınıflaması’ ve ‘2015 ESC/ERS PHT Tanı ve Tedavi Kılavuzu’ referans alınmıştır.

2.1.1. Grup 1: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

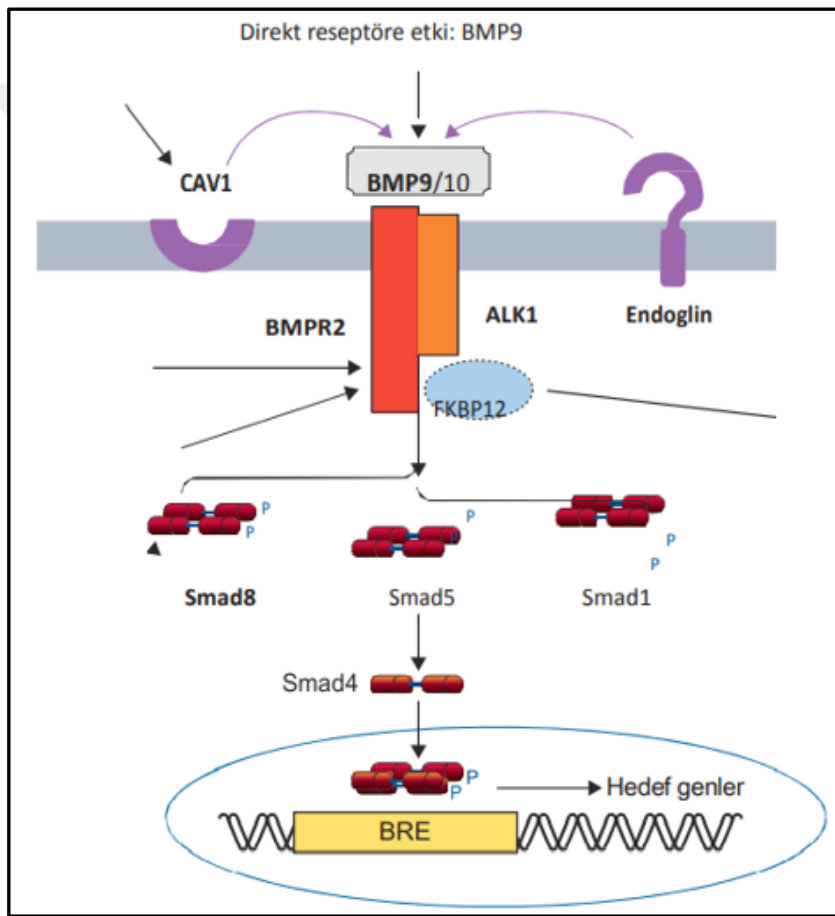
İdiyopatik ve Kalıtsal PAH

Pulmoner prekapiller vasküler yatağın geri dönüşümsüz yeniden şekillenmesine neden olabilecek genetik, epigenetik ya da virüs, ilaç, toksin, hipoksi ve inflamasyon gibi çevresel faktörlerin pulmoner arteriyel hipertansiyon patofizyolojisinde tetikleyici olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Bu tetikleyici multifaktörlerin sonucunda gelişen PAH'da pulmoner arter ve arteriyol damar duvarlarında her 3 tabakada birden inflamasyon mevcuttur. İnflamasyonun etkisiyle endotelial disfonksiyon oluşur; perivasküler enflamatuar infiltrasyonlar tunika adventisyada birikir, tunika mediada düz kas hipertrofisi gözlenir ve oluşan yeni miyofibroblastların tunika intimaya göç etmesi ile tunika intimada proliferasyon ve fibrozis gelişir; dolayısıyla inflamasyon temelinde gelişmiş kompleks pleksiform lezyonlar, intimal hiperplazi ve in situ trombozlar hastalığın patolojik bulgularını oluşturur (34-36).

PAH'da endotelial disfonksiyon sonucunda serbest oksijen radikal miktarı artmış, endotelial adhezyon molekül sayıları artmış, endotelin antikoagülan özelliği azalmış, lokal olarak kontrol edilemeyen sitokin, kemokin ve hormonların etkisi ile vazokonstriksiyon miktarı artmış; vazodilatasyona neden olan mediatörlerin etki gücü azalmıştır. Tüm bu değişikliklerin tamamı anjiyogenezde ve pulmoner vasküler yeniden şekillenmede primer rol oynayan onarım mekanizmalarının bozulmasına neden olur (37, 38). Kontrol altına alınamayan inflamasyon sonucunda vasküler yapıdaki patolojik değişiklikler ve dengenin vazokonstriksiyon yönünde bozulması periferik vasküler dirençte artışa neden olarak pulmoner arter basıncında artışa yol açmaktadır (39).

İdiyopatik PAH, aile öyküsünde PAH bulunmayan veya bilinen bir tetikleyici faktör olmaksızın ortaya çıkan sporadik bir hastalıktır. Diğer sebeplere bağlı PAH ekarte edildikten sonra İPAH tanısı konmaktadır. Kalıtsal ve idiyopatik PAH olgularında klinik gidiş benzerdir. Kalıtsal olan olgularda başlangıç yaşı daha genç ve tanı sırasındaki hemodinamik veriler daha ağır olmakla beraber sağ kalım süreleri benzer oranda bulunmuştur (40).

Kalıtsal PAH saptanan olguların %70'inde; IPAH olgularının %10–20'sinde kemik morfojenik protein reseptörü tip II' (BMPR2) geninde germline mutasyonlar saptanmıştır (41-43). TGF-B ailesinin bir alt sınıfı olan; BMPR-2 normal akciğerlerin arter düz kas hücrelerinde hücre çoğalmasını baskılayan, apoptozisi stimüle eden yapısal olarak aktif serin/treonin kinaz reseptörüdür. Reseptörün fonksiyon gören; N-terminal ligand bağlayıcı bölüm, transmembran bölümü, serin/ treonin kinaz ve sitoplazmik bölümü olmak üzere dört bölümü vardır (Şekil 2.1) (44-45).



Şekil 2.1. BMPR-2 reseptörü ve hücre içi sinyalizasyon

- * **BRE:** BMP'ye duyarlı eleman; **CAV1:** caveolin-1; **FKBP12:** 12-kDa FK506 bağlayıcı protein
- ** 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (6. WSPH) 'Pulmoner Hipertansiyonun Genetik ve Genomikleri' bölümünde alınmıştır.

BMPR2'e uyan ligandların; N-terminal bölüme bağlanması; reseptörün intrasellüler kısmında ve sitoplazma içinde sinyal iletiminden sorumlu olan SMAD protein ailesinin fosforilasyonuna neden olarak hücre içi sinyal yolağını başlatır. Bu

sinyalizasyonun nükleusa iletilmesi gen transkripsiyonunun düzenlenmesini sağlar ve apoptozis sağlanır (46). Bu nedenle bu reseptör bölümlerini kodlayan eksonlarda meydana gelen mutasyonlar; kinaz aktivitesini bozarak, ligandın bağlanmasını engelleyerek ve hetero-dimerik dimer oluşumuna etki ederek BMP sinyal yolunda kesintiye neden olurlar dolayısı ile doğru apoptozis gerçekleşemez ve endotel proliferasyonu ve mezenkimal dönüşümü artar ve endotel disfonksiyonu kolaylaşır (47, 48).

Aktivin reseptör benzeri kinaz-1 (ALK-1) TGF- β süper ailesinden bir aktivin dönüştürücüsüdür. BMPR-2 reseptörü ALK1 veya ALK2 oluşturduğu kompleks formuyla pulmoner vasküler endotel üzerinde eksprese edilir. ALK1/BMPR2 reseptörü kompleksi, spesifik olarak dolaşımdaki BMP liganlarına bağlanır iken ENG'i ko-reseptör olarak kullanır (49,50). Aile öyküsünde hereditör hemorajik telenjektazi bulunan PAH hastalarında, BMPR-1B ve SMAD-9 genlerinin yanı sıra, aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 ve endoglini kodlayan gen mutasyonlarının da saptanmıştır bu da; PAH'da dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β) ailesi üyelerinin önemli rolünü desteklemektedir (51).

Akciğerin endotel hücrelerinde bir tür membran proteini olan caveolayı kodlayan caveolin-1 (CAV1) adı verilen gende ve potasyum kanalı süper ailesi K üye-3'ü kodlayan KCNK3 genlerindeki mutasyonların da PAH gelişimine neden olduğu tespit edilmiştir (51).

EIF2AK4 ise (translasyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 4) tüm ökaryotlarda bulunan, aminoasit kaybına yanıt olarak gen ekspresyonunda değişikliklere yol açabilecek bir serin-treonin kinazı kodlamaktadır. Bu gen üzerindeki bi-alellik mutasyonların varlığı, ailesel Pulmoner veno-okluzif hastalık (PVOH) ve pulmoner kapiller hemajiyomatozis (PKH) hastalarının hepsinde ve histolojik olarak doğrulanmış sporadik PVOH ve PKH'nin %25'inde gösterilmiştir (52). Bi-alellik EIF2AK4 mutasyonlarının tanımlanması, akciğer biyopsisi olmadan kalıtsal PVOD/PCH tanısının doğrulanmasına izin verir (53).

İlaça ya da Toksine Bağlı PAH

Kullanımı durumunda PH gelişme riski olan bu nedenle PH açısından risk faktörü olarak kabul edilen bir takım ilaç ve toksinler mevcuttur. İlk olarak 1965 yılında İsviçre, Almanya ve Avusturya'da ortaya çıkmış ve bir iştah baskılayıcı ajan

olan aminoreks ile ilişkili ilk PAH epidemisi görülmüştür (54). İlaç ve toksinler arasında kesin ya da olası şeklinde gruplandırma yapılabilir. ‘Kesin ilişki’ salgınlara, epidemiyolojik olgu-kontrol çalışmalarına ya da geniş çok merkezli çalışmalara dayanan verilerin bulunduğu ilaçları kapsar iken; ‘olası ilişki’, birden fazla olgu kontrol serisi ve benzer etki mekanizması olan ilaçları düşündürür.

Tablo 2.3. 2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzuna göre pulmoner hipertansiyona neden olabilecek ilaç ve toksinlerin güncelleştirilmiş risk düzeyleri

Kesin	Olası	Mümkün
Aminoreks	Amfetaminler	Kokain
Fenfluramin	Dasainib	Fenilpropanolamin
Deksfenfluramin	L-triptofan	Sarı kantaron
Befluoreks	Metamfetaminler	Amfetamin benzeri ilaçlar
Toksik kolza yağı		İnterferon a/b
SSRI		Alkilleyici ajanlar (Mitomisin C, siklofosfamid)

**2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu’ndan alınmıştır.

Tablo 2.4. 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu’na göre ilaç ve toksinlerle ilişkili PAH’ın güncellenmiş sınıflaması

Kesin	Olası
Aminoreks	Kokain
Fenfluramin	Fenilpropanolamin
Deksfenfluramin	L-triptofan
Befluoreks	Sarı kantaron otu
Metamfetaminler	Amfetaminler
Dasainib	İnterferon $-\alpha$ ve $-\beta$
	Alkilleyici ajanlar
	Bosutinib
	Hepatitis C virüsüne karşı doğrudan etkili antiviral ilaçlar
	Leflunomid
	İndirubin

** 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (6. WSPH) “Hemodinamik tanımlama ve güncellenmiş pulmoner hipertansiyon klinik sınıflaması”ndan alınmıştır.

2015’te ilaç ilişkili PAH bakımından olası grupta bulunan metamfetamin ve dasatinib son verilere göre artık pulmoner hipertansiyon ilişkisi kesin olarak kabul edilmektedir (55, 56).

Diğer Hastalıklarla İlişkili PAH

Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH); skleroderma (SSk), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve mixed bağ dokusu hastalığı (MBDH) başta olmak üzere bağ doku hastalığı (BDH) seyrinde gözlenen ve mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. PAH görülen bağ doku hastalıkları; sistemik skleroz (skleroderma), sistemik lupus eritematozus, mixed bağ dokusu hastalığı, romatoid artrit, primer Sjögren sendromu, polidermatomiyozit şeklinde sayılabilir (57). Klinik önemi olan PAH romatoid artrit, primer Sjögren ve inflamatuvar kas hastalıklarında (polimiyozit, dermatomiyozit) nadir olarak gözlenir (58). Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH); skleroderma (SSk), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve mixed bağ dokusu hastalığı (MBDH) başta olmak üzere bağ doku hastalığı (BDH) seyrinde gözlenen ve mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. PAH görülen bağ doku hastalıkları; sistemik skleroz (skleroderma), sistemik lupus eritematozus, mixed bağ dokusu hastalığı, romatoid artrit, primer Sjögren sendromu, polidermatomiyozit şeklinde sayılabilir (57). Klinik önemi olan PAH romatoid artrit, primer Sjögren ve inflamatuvar kas hastalıklarında (polimiyozit, dermatomiyozit) nadir olarak gözlenir (58).

BDH ilişkili PAH (BDH-PAH) olgularının yaklaşık dörtte üçünü sistemik skleroz hastaları oluşturmaktadır; tüm PAH olgularının yaklaşık %20'si sistemik skleroz hastasıdır. Sistemik skleroz-ilişkili PAH (SSk-PAH), hem Amerika Birleşik Devletleri'nde hem de Avrupa ülkelerinde idyopatik PAH'den (İPAH) sonra görülen en sık ikinci PAH nedenidir (59). SSk-PAH'de, İPAH'de olduğu gibi pulmoner arteriyel damarlarda gelişen endotel fonksiyon bozukluğu temel rol oynar. Vazokonstriktör ve proliferatif medyatörler (endotelin-1 gibi) ile vazodilatörler (nitrik oksid ve prostasiklin gibi) arasındaki denge bozulmuştur. Sonuçta ortaya çıkan endotel hasarı ve lümen içi mikrotrombüsler, damar tonusunda artışa, arteriyel yeniden şekillenmeye ve pulmoner vasküler rezistansta artışa neden olur. PVR'de progresif artış sağ ventrikül fonksiyonlarını etkiler ve sağ ventrikül yetmezliği gelişir. SSk-PAH patogenezindeki güncel bilgilere göre, SLE ve MBDH'de olduğu gibi enflamasyon ve otoimmünite söz konusu değildir;

endotelin-1, nitrik oksid ve prostasiklin yolağı olmak üzere 3 ana yolak patogeneze sorumludur (60).

Sistemik skleroz hastasında morbidite ve mortalitesi yüksek olan PAH'ye erken tanı koymak önemlidir. Yapılan çalışmalarda tarama ile erken tanı konulan ve tedavi edilen hastaların daha iyi prognoza sahip olduğı gösterilmiştir (61). Bu nedenle tüm sistemik skleroz hastaları, tanı anında ve daha sonra yıllık olarak PAH açısından taranmalıdır (62).

Sistemik skleroz ilişkili PAH tedavisi, PAH progresyonunun kontrol altına alınmasına yöneliktir (63)-46. PAH tedavisindeki önemli gelişmelere karşın, SSK-PAH'de prognoz hala kötüdür ve PAH, mortalitenin önde gelen sebeplerinden olmaktadır (64-2).

HIV Enfeksiyonu İlişkili PAH

HIV ile ilişkili PAH'nin patogenezi belirsizdir. Bu hastalardan alınan kompleks pleksiform lezyon örneklerinde viral partiküllere rastlanmaması, viral enfeksiyonun enflamasyon ve büyüme faktörleri üzerinde dolaylı etkisi olabileceğini, bunun da yatkınlığı olan hastalarda tetikleyici olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (10).

HIV'de PAH olasılığı yüksek olmamakla birlikte, tüm dünyada HIV ile enfekte kişi sayısının fazlalığı, HIV'ın tüm dünyada PAH sıklığına önemli bir katkı yapmasına neden olmaktadır ve PAH HIV-nedenli ölümlerin en önemli nedenlerinden biri olmaktadır.

HIV-PAH açısından yüksek risk faktörleri olarak; kadın cinsiyet, intravenöz ilaç kullanımı/kokain kullanımı, eş zamanlı hepatit C virüs enfeksiyonunun eşlik etmesi, yüksek prevalanslı ülkeden olmak, bilinen 'Nef' ya da 'Tat' gibi Viral transkripsiyonun erken evresinde regülasyonda görevli HIV proteinlerine sahip olmak ve Afro-Amerikan ırk belirtilmiştir (63-68). PAH açısından şüpheli semptomu olan ya da asemptomatik ancak birden fazla risk fatörü olan HIV hastalarında PAH taraması önerilmektedir.

HIV enfeksiyonuyla ilişkili PAH hastalarında, eşlik eden hastalıklar ve ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak PAH hastalarına yönelik tedavi algoritmasının uygulanması düşünülmelidir (69).

Portal Hipertansiyon İlişkili PAH

Karaciğer hastalığı olmasa dahi, portal hipertansiyonun varlığında porto-pulmoner hipertansiyon (PoPH) gelişebilmektedir. Bununla birlikte, sirotik karaciğer hastalığı portal hipertansiyonun en yaygın nedeni olduğu için, PoPH en sık sirozlu hastalarda saptanmaktadır.

Portal hipertansiyon; eşlik eden splanknik arteriyolar vazodilatasyon ile birlikte portal venöz sisteme doğru artmış kan akımı ve hiperdinamik sirkülasyon nedeniyle oluşmaktadır (70). Bunun sonucunda oluşan vasküler stres, pulmoner arter endotelinde remodelinge neden olur. Buna rağmen, portal hipertansiyonu olan tüm hastalarda PoPH gelişmediği için bu mekanizma PoPH gelişimi için yeterli tek mekanizma değildir. Talwalkar ve ark. (71) büyük portosistemik şantlar ve hepatofugal portal kan akımı ile endotelin 1, tromboksan A2, interlökin 1 ve 6, anjiyotensin 1, glukagon, serotonin, vazoaktif intestinal peptid gibi proliferatif ve vazokonstriktif etkili maddelerin pulmoner dolaşıma geçmesinin porto-pulmoner hipertansiyon gelişiminden sorumlu farklı bir mekanizma olduğunu belirtmişlerdir. Pellicelli ve ark.'nın (72) yaptığı bir çalışmada karaciğer nakil almayı bekleyen PoPH tanısı almış hastalarda diğerlerine göre endotelin 1 ve interlökin 6 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. Aromataz ve östrojen reseptörü 1'in PoPH gelişme riski ile ilişkili olduğunun gösterilmesi ise genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (73).

Portal hipertansiyonu olan hastalarda PoPH düşündürülen semptom veya bulgu olması halinde; karaciğer nakil adaylarının ise tümü asemptomatik de olsa TTE ile değerlendirilmelidir. PoPH saptanması halinde PoPH ciddiyetine göre karaciğer nakil durumları tekrar değerlendirilmelidir (74).

PoPH hastalarının, tanı anında SKK ile ölçülen hemodinamik parametreleri diğer PAH tiplerine göre genellikle daha iyi olmasına karşın prognozu daha kötüdür. Tedavi edilmemesi durumunda 1 yıllık sağkalım %35-46 arasındadır (75).

Portal hipertansiyonda gastroözefageal varis kanamasının sekonder profilaksisinde endike olan Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) PoPH'da önerilmemektedir. Yine; portal hipertansiyonda gastroözefageal varis kanamasının hem primer hem de sekonder profilaksisinde kullanılan beta blokerler

PoPH hastalarında egzersiz kapasitesi ve hemodinamik parametrelerde anlamlı kötüleşme ile ilişkili olduğundan kullanımları önerilmez (76).

Doğumsal Kalp Hastalığı

Doğuştan kalp hastalığı olan erişkinlerin %10'unda PAH'da gelişebileceği tahmin edilmektedir (77). Sistemik pulmoner şantlar ve basınç artışı nedeniyle pulmoner arteriyollerin uzun süre yüksek kan akışına maruz kalması tipik bir pulmoner obstrüktif arteriyopati gelişimine neden olarak PVR'de artışa neden olur ve PAH gelişimine yol açar (78).

Tablo 2.5. Doğumsal kalp hastalığı ilişkili PAH'nın klinik sınıflaması

1) Eisenmenger Sendromu
2) Süregelen sistemik-pulmoner şantlarla ilişkili PAH
3) Küçük/rastlantısal defektlerle birlikte olan PAH
4) Defekt onarımı sonrasında gelişen PAH

Eisenmenger sendromu; soldan sağa şantlı doğumsal defektlerde pulmoner dolaşıma olan kan akımındaki artış pulmoner arteriyollerde remodelinge neden olarak PVR artışına yol açmaktadır. PVR; sistemik vasküler dirence yaklaşır ve onu geçerse, şant tersine döner ve bu durum Eisenmenger sendromu olarak adlandırılır (78). İki yönlü şanta ilerleyen tüm geniş kalp içi ve dışı defektleri içerir. Eisenmenger sendromu ile takipli hastalarda genellikle, siyanoz, sekonder eritrositoz ve çoklu organ tutulumu mevcuttur.

Süregelen sistemik-pulmoner şantlarla ilişkili PAH; düzeltilebilir ve düzeltilemez olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. Orta ya da geniş defektleri içerir. PVR hafif-orta düzeyde artmıştır; sistemik-pulmoner şant hala devam ederken, dinlenme sırasında siyanoz görülmez. Sistemik-pulmoner şantı olan hastalarda operasyona uygunluk değerlendirmesi kapsamlı bir fizik klinik değerlendirme ile birlikte, dikkatli bir hemodinamik çalışmayı gerektirir (Tablo 2.6). Başlangıç PVR'ye göre şant kapatılması için kriterler, mevcut literatür verilerine dayalı olarak önerilmiştir (79). Defekt tipi, yaş, PVR: SVR oranı ve Qp:Qs oranı, ek kriterlerdir (80).

Tablo 2.6. Süregelen sistemik-pulmoner şantlarla DKH'nın düzeltilmesine ilişkin öneriler

PVRi (WU m ²)	PVR (WU)	Düzeltilbilir	Sınıf	Düzey
< 4	< 2,3	Evet	IIa	C
> 8	> 4,6	Hayır	IIa	C
4-8	2,3-4,6	3. basamak merkezde bireysel hasta değerlendirilmesi	IIa	C

** 2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'ndan alınmıştır.

Küçük/rastlantısal defektlerle birlikte olan PAH; PVR artışını açıklamayan küçük kalp defektlerinin varlığında (Ekokardiyografik olarak efektif defekt çapı genellikle VSD'de <1 cm, ASD'de <2 cm olduğu durumlarda) PVR'de belirgin artış olması durumudur. Klinik tablo, idiyopatik PAH'a çok benzer. Defektlerin kapatılması kontrendikedir.

Defekt onarımı sonrasında gelişen PAH; doğumsal kalp hastalığının onarımı sonrasında devam etmekte olan PAH durumu ya da postoperatif anlamlı hemodinamik lezyonlar olmaksızın, onarımdan aylar ya da yıllar sonra tekrar gelişen PAH durumudur.

Eisenmenger sendromlu hastalarda cerrahi ya da perkütan girişim kontrendikedir ve benzer şekilde küçük/ rastlantısal defektleri olan hastalarda da onarım yararsızdır. Eisenmenger sendromlu hastalarda spesifik ilaç tedavisine ilişkin yapılmış bir randomize kontrollü çalışmada; DSÖ-FK III hastalarında 16 haftalık bosentan tedavisinin 6 dakika yürüme mesafesi sonucunu iyileştirdiği ve PVR'yi azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle günümüzde Avrupa'da DSÖ-FS III olan Eisenmenger sendromlu hastalarda bosentan kullanımı onaylıdır (81). Diğer endotelin reseptör antagonistleri ve sildenafil, tadalafil gibi fosfodiesteraz enzim inhibitörlerinin DKH ilişkili PAH ve Eisenmenger sendromlu hastalarda kullanımının olumlu işlevsel ve hemodinamik sonuçlara yol açtığı bilinmektedir (82).

Doğumsal kalp hastalığı ilişkili PAH ile takipli hastalarda prognoz; diğer sebepler ilişkili PAH hastalarına göre daha iyi bulunmuştur (83).

Şistosomiyazis İlişkili PAH

Gelişmiş ülkelerde pek fazla rastlanmayan; Brezilya gibi ülkelerde endemik olarak gözükebilen PAH nedenlerinden biridir (84). Mortalite hızı 3 yılda %15 olarak bildirilmiş olup, PAH tedavilerinin bu hasta grubunda da yararlı olacağı düşünülmektedir (85).

Uzun Süreli Kalsiyum Kanal Blokerine Yanıt Veren PAH

Uzun süreli kalsiyum kanal blokerine yanıt veren PAH; 6.WSPH ile yeni bir başlık olarak Grup 1 kategorisine eklenen PAH alt gruplarından biridir. 1992 yılında Rich ve ark. (86) tarafından yayınlanan 64 hastalık bir seride, kalsiyum kanal blokerlerine akut vazodilatör yanıtı olan hastalarda uzun süreli KKB tedavisi ile sağ kalım süresinin arttığı bildirilmiştir. 2005 yılında Sitbon ve arkadaşları (87) 557 hastadan oluşan geniş bir seride idiyopatik PAH hastalarının %12,5'inde akut vazodilatör yanıt gözlenebileceğini ve genel olarak hastaların %6,8'inde KKB tedavisi ile uzun süreli klinik ve hemodinamik iyileşme olduğunu göstermiştir. Bu çalışma akut vazodilatör yanıtı belirlemek için en iyi kriterleri saptamış olup artan ya da değişmeyen bir kardiyak debi ile birlikte mPAB ≤ 40 mmHg mutlak değerine ulaşmak için oPAB'da ≥ 10 mmHg azalma olması olarak tanımlanmıştır. KKB'e uzun süreli yanıt; klinik iyileşme (New York Kalp Derneği Fonksiyonel Sınıf I ya da II) ve en az 1 yıl yalnızca KKB kullandıktan sonra süreklilik gösteren akut testle elde edilenle aynı ya da daha iyi hemodinamik iyileşme olarak tanımlanır (Genellikle artmış ya da normal kardiyak debi ile birlikte mPAB < 30 mmHg olması).

Yalnızca IPAHA, kalıtsal PAH ve ilaca bağlı PAH hastalarında KKB tedavisine uygun hastaların belirlenmesi için pulmoner vazoreaktivite testi yapılması önerilir. Tüm diğer PAH ve PH formlarında sonuçlar aldatıcıdır ve uzun süre KKB'ine yanıt verenler nadirdir (88).

Uzun süreli kalsiyum kanal blokerine yanıt veren PAH ile IPAHA karşılaştırıldığında, uzun süreli kalsiyum kanal blokerine yanıt veren PAH grubunda; anlamlı olarak daha iyi prognoz; tedavi seçeneği tek ve farklı patofizyoloji mevcuttur bu nedenle farklı klinik seyri olan özgün bir tabloyu düşündürdüğünden Grup 1 başlığı altında farklı bir kategori olarak sunulmaya başlanmıştır (89).

Belirgin Venöz/Kapiller Tutulum Özellikleri Olan PAH (PVOH/PKH)

Pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOH) ve pulmoner kapiller hemanjiyomatozis (PKH) benzer klinik ve patolojik özelliklere sahip nadir görülmekte olan PAH sebeplerindendir. PKH'ın, PVOH'un postkapiller tıkanmasının neden olduğu ikincil bir anjiyoproliferatif süreç olabileceği öne sürülmüştür (90). PVOH olguları erkeklerde daha fazla görülmekte ve prognoz erkeklerde kötü görünmektedir (91).

PVOH/PKH tanısı için, klinik bulgular, fizik muayene, bronkoskopi ve radyolojik bulguların bir kombinasyonu önerilmektedir (92). Ağır hipoksinin bulunması, DLCO'nun $<50\%$ altında olacak şekilde düşük seyretmesi, radyografide septal çizgiler, sentrilobüler buzlu cam görünümünde opasiteler, genişlemiş mediastinal lenf nodu bulunması PVOH/PKH ı destekleyen bulgulardır. Histolojik doğrulama olmaksızın kalıtsal PVOH/PKH tanısını doğrulamak için, bi-allelik EIF2AK4 mutasyonunun tanımlanması önerilmektedir (93).

PVOH/PKH için yerleşik bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. İlaça bağlı pulmoner ödem riskinin yüksek olması nedeniyle, vazodilatörler ve özellikle iv epoprostenol büyük bir dikkatle kullanılmalıdır (92). Tam iyileşme sağlayabilen yegâne tedavi yöntemi akciğer transplantasyonudur ve transplantasyondan sonra hastalık yinelemesi bildirilmemiştir (94).

Yenidoğan Persistan Pulmoner Hipertansiyonu Sendromu

Pediyatrik popülasyonda PPHN en sık rastlanan geçici PAH nedenidir (95). Pulmoner vasküler direncin doğum sonrası azalmamasına bağlı, postnatal fetal dolaşımın sürekliliği, duktus arteriosus ve foramen ovaleden sağ-sol şantın kardiyak yapısal anomali olmadan devam etmesine yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu denir (96).

2.1.2. Grup 2: Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı PH

Sol kalp hastalığına bağlı gelişen PH; sol kalp dolum basınçlarında, özellikle de sol atriyal basınçta pasif bir artış sonucu ortaya çıkan, yaygın bir sol kalp hastalığı komplikasyonudur (97). Pulmoner hipertansiyonun en sık sebebi sol kalp hastalıklarıdır. Pulmoner arteriyel basıncı yüksek bir kişide yani $mPAB > 20$ mmHg ve pulmoner kapiller uç basıncı > 15 mmHg'nın üzerinde olan kalp debisi normal

ya da azalmış ise sol kalp hastalığına bağlı PH'den bahsedilir (98). Ciddi LV sistolik disfonksiyonu olan hastaların %60'ında, izole LV diyastolik disfonksiyonu olan hastaların %70'inde PH görülmektedir (99).

Kendi içinde sistolik işlev bozukluğu, diyastolik işlev bozukluğu, valvüler hastalıklara bağlı PH ve post kapiller PH'ye neden olan konjenital/edinsel kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere 4 alt gruba ayrılır.

SKH-PH hastalarının çoğu yaşlı, kadın ve eşlik eden kardiyovasküler hastalık prevalansı yüksek hastalardır ve çoğunda metabolik sendrom bulguları mevcuttur (100, 101). Taşıdığı olduğu risk faktörleri ve tetkik bulguları sonucunda hastanın sol kalp hastalığına sahip olma olasılığını etkileyen faktörler Tablo 2.7'de sunulmuştur.

Tablo 2.7. Sol kalp hastalığı (SKH) fenotipi ön test olasılığı

Özellik	Yüksek olasılık	Orta olasılık	Düşük olasılık
Yaş	>70 yaş	60-70 yaş	<60 yaş
Obezite, sistemik hipertansiyon, dislipidemi, glikoz intoleransı/diyabet	>2 faktör	1-2 faktör	Hiçbiri
Daha önce kardiyak girişim	Evet	Hayır	Hayır
Atriyal fibrilasyon	Mevcut	Paroksizmal	Hayır
Yapısal SKH	Var	Hayır	Hayır
EKG	LBBB veya LVH	Hafif LVH	Normal veya RV strain bulguları
Ekokardiyografi	LA dilatasyonu; >2 evre mitral akım	LA dilatasyonu yok; <2 evre mitral akım	LA dilatasyonu yok; E/e'<13
KPET	Hafif yükselmiş V'E/V'CO ₂ eğimi; EOY	Yükselmiş V'E/V'CO ₂ eğimi veya EOY	Yüksek V'E/V'CO ₂ eğimi; EOY yok
Kardiyak MRG	LA strain veya LA/RA>1		Sol kalp anormallikleri yok

* **LBBB**: sol dal bloku; **LVH**: sol ventriküler hipertrofi; **RV**: sağ ventrikül; **LA**: sol atriyal; **E/e'**: erken mitral iç akış hızı/mitral halka erken diyastolik hız oranı; **KPET**: kardiyopulmoner egzersiz testi; **V'E**: dakika ventilasyonu; **V'CO₂**: karbondioksit üretimi; **EOY**: egzersizde titreşimli ventilasyon; **MRG**: manyetik rezonans görüntüleme; **RA**: sağ atriyal.

** 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (6. WSPH) 'Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon' bölümünden alınmıştır.

Sol kalp hastalığı üzerine eklenen PH mevcut semptomların şiddetlenmesine ve egzersiz toleransının daha da bozulmasına yol açar ve sonlanım üzerinde olumsuz bir etki yaratır (102). SKH-PH hastalarında birincil tedavi hedefi altta yatan hastalığın genel tablosunu düzeltmektir. Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve metabolik sendroma özgü özellikler kontrol altına alınmalıdır (102). KOAH, uyku apne sendromu ve pulmoner emboli gibi pulmoner hipertansiyona yol açan eş zamanlı hastalıklar tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir (28). Endike olduğunda kalp kapak hastalığı onarımı düşünülmeli, düşük EF'li kalp yetmezlikli hastalarda optimal agresif medikal tedavi planlanmalı ve ağır kalp yetersizliğinde hacim durumu optimize edilmelidir (102). PH-SKH'de PAH'de onaylı tedavilerin kullanılması önerilmemektedir (103). Son dönem kardiyak yetersizlikte transplantasyon ve sol ventriküler destek cihazları da pulmoner arter basıncında gerileme, PVR'de belirgin azalma sağlar (102).

2.1.3. Grup 3: Akciğer Hastalıkları / Hipoksi İlişkili PH

6.WSPH sempozyumuna göre Grup 3 PH; kendi içinde obstrüktif akciğer hastalıkları, restriktif akciğer hastalıkları, karma akciğer hastalığı (hem restriktif hem obstrüktif akciğer hastalıkları), akciğer hastalığı olmaksızın hipoksiye sekonder gelişen PH ve gelişimsel akciğer hastalıklarına bağlı PH olmak üzere 5 gruba ayrılır. 2015 ESC pulmoner hipertansiyon kılavuzunda ayrı başlık şeklinde belirtilen uykuda solunum bozuklukları ve alveoler hipoventilasyon bozukluklarından 6. WSPH Sempozyumunda akciğer hastalığı olmaksızın hipoksiye sekonder gelişen PH başlığı altında bahsedilmiştir.

Pulmoner vasküler rezistans (PVR) artışına yol açan ana etken alveolar hipoksidir (104). Herhangi bir akciğer hastalığına PH eklendiğinde, egzersiz kapasitesi kötüleşir, hipoksemi derinleşir ve dolayısı ile oksijen ihtiyacı artar bu durum fonksiyonel becerilerde azalmayı, yaşam kalitesinde bozulmayı ve mortalite riskinde artışı beraberinde getirir (105).

KOAH'da PH prevalansı genelde hastalığın şiddetine bağlıdır ve PH insidansı yaklaşık %20'dir (106-13). Orta karar egzersiz koşulları altında bile KOAH hastaları mPAB değerinde ani artış gösterebilir, bu durum akciğer damar

yayılımı, vasküler genişleyebilirlik ve damar vazodilatasyon kapasitesinde kayba işaret eder (107).

PH ağırlık derecesi ile altta yatan akciğer hastalığının ağırlık derecesi arasında genellikle zayıf bir bağlantı vardır. Bu hastalarda, akciğer hastalığı ile orantısız şekilde DLCO ve PaCO₂'nin düşük olması PH varlığının en yaygın göstergeleridir (108).

Halen akciğer hastalıklarıyla ilişkili PH için özgül hiçbir tedavi seçeneği mevcut değildir. KOAH'da uzun süreli O₂ uygulamasının PH'deki ilerlemeyi kısmen azalttığı gösterilmekle birlikte, PAB normal değerlere nadiren inmekte ve pulmoner arter ve arteriyollerdeki yapısal anormallikler değiştirilememektedir. (29). Kalsiyum kanal blokerleri gibi geleneksel vazodilatatörlerle tedavi, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu ortadan kaldırarak gaz değişimine zarar verebileceği ve uzun süre kullanıldığında etkili olmadığı için bu hastalarda rutin kullanımları önerilmemektedir (109, 110). Akciğer hastalıklarına bağlı PH'si bulunan hastalarda PAH'da onaylı spesifik tedavi kullanımı önerilmemektedir (111).

Bağ doku hastalıklarının akciğer tutulumu mevcut olan interstisyel fibrozis ile takipli hastalarda PH sınıflandırması yapılırken değerlendirilmesi gerekli bir kaç parametre mevcuttur. Eşlik eden PH'in orta ya da yüksek şiddette olması, PAH açısından ek risk faktörünün bulunması (HIV ya da genetik mutasyon vb...), solunum fonksiyon testlerinin normal ya da hafif şiddette fonksiyon bozukluğunu gösteriyor olması, radyolojik görüntüleme yöntemlerinde ciddi hava yolu veya parankimal bozukluğun bulunmaması, CPET'te korunmuş solunum rezervinin olması ve egzersiz sırasında PaCO₂'de azalma olması ya da değişim olmaması PH sınıflamasında Grup 1'i destekler. Öte yandan hafif orta şiddette PH eşlik ediyor olması, solunum fonksiyon testlerinde ciddi bozukluk, radyolojik görüntüleme yöntemlerinde daha fazla parankimal tutulum olması ya da ciddi hava yolu obstruksiyonunu gösteren bulguların olması, CPET'te azalmış solunum rezervinin olması ve egzersiz sırasında PaCO₂'de artış olması Grup 3 PH olarak sınıflandırılması gerektiğini gösterir (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. Grup 1 ve Grup 3 arasında PH sınıflaması yapılır iken değerlendirilen parametreler

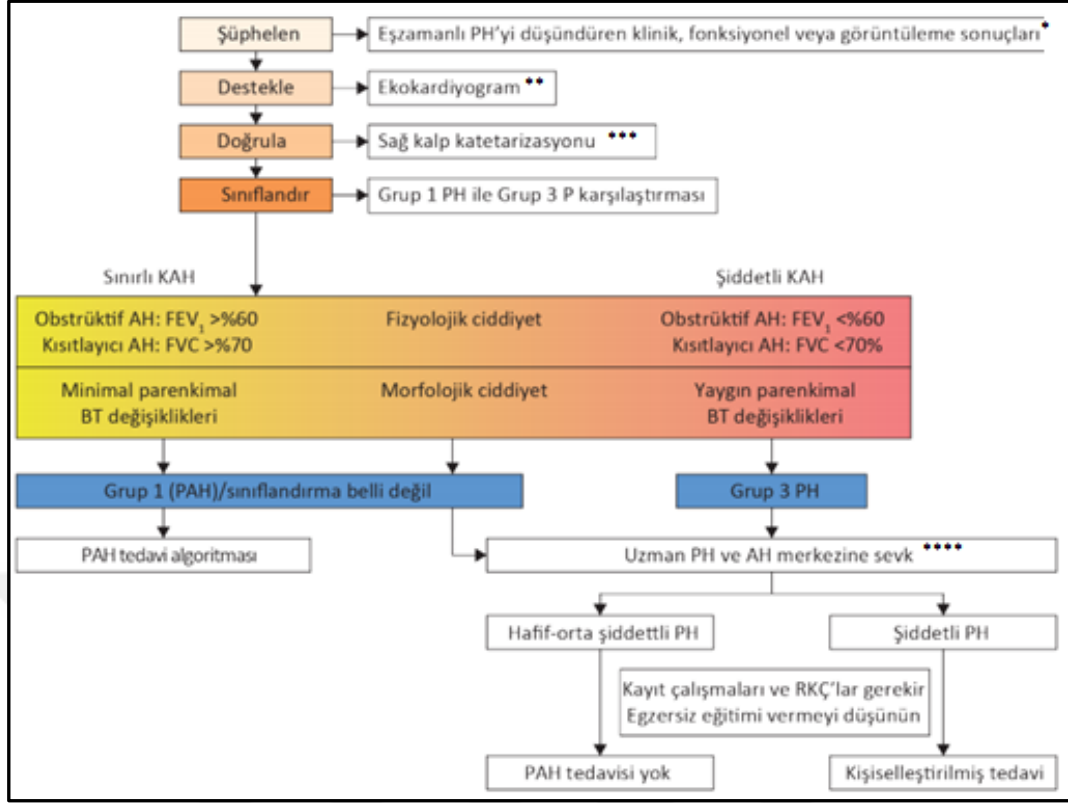
Grup 1	Test	Grup 3
<u>Akciğer hastalığının boyutu</u>		
Normal veya hafif şiddette bozukluk: • FEV1 >%60 öngörülen (KOA)H • FVC >%70 öngörülen (IPF) • Obstrüktif/restriktif değişimlerle bağlantılı olarak düşük difüzyon kapasitesi	<u>Akciğer fonksiyon testi</u>	Orta şiddette-çok şiddetli bozukluk: • FEV1 <%60 öngörülen (KOA)H • FVC <%70 öngörülen (IPF) • Difüzyon kapasitesi obstrüktif/restriktif değişimlere “karşılık gelir”
Hava yolu veya parenkimal anormalliklerin yokluğu veya sadece orta düzeyde olması	<u>Yüksek çözünürlüklü tomografi**</u>	Tipik hava yolu ve/veya parenkimal anormallikler
<u>Hemodinamik profil</u>		
Orta şiddette-şiddetli PH	Sağ kalp kateterizasyonu, Ekokardiyogram	Hafif-orta şiddette PH
<u>Ek testler</u>		
Var	Diğer PAH risk faktörü (örn. HIV, bağ dokusu hastalığı, BMPR2 mutasyonları, vs.)	Yok
Tükenmiş dolaşım rezervinin özellikleri: • Korunmuş solunum rezervi • Oksijen nabzında azalma • Düşük KD/V'O ₂ eğimi	Kardiyo-pulmoner egzersiz testi***	Tükenmiş ventilasyon rezervinin özellikleri: • Solunum rezervinde azalma • Normal oksijen nabzı
Karışık venöz oksijen saturasyonu alt limitte • Egzersiz sırasında PaCO ₂ 'de azalma veya değişim yok	(PaCO₂ KOAH'da özellikle anlamlı)	• Normal KD/V'O ₂ eğimi • Karışık venöz oksijen saturasyonu alt limitin üzerinde • Egzersiz sırasında PaCO ₂ 'de artış
Baskın hemodinamik profil		Baskın obstrüktif/restriktif profil

* **PAH:** pulmoner arteriyel hipertansiyon; **FEV1:** 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi; **KOA)H:** kronik obstrüktif akciğer hastalığı; **FVC:** zorlanmış soluk kapasitesi; **IPF:** idiyopatik pulmoner fibröz; **BT:** bilgisayarlı tomografi; **BMPR2:** kemik morfogenetik proteini reseptör tipi 2; **KD:** kardiyak debi; **V'O₂:** oksijen alımı; **PaCO₂:** arteriyel karbondioksit tansiyon.

** Pulmoner veno-okluzif hastalığa bağlı parenkimal değişimler interstisyel akciğer hastalığına bağlı olanlardan ayırt edilebilir.

*** Şiddetli KOAH-PH ve şiddetli IPF-PH'da sınırlı bir dolaşım rezervi dikkat çekebilir.

**** 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (6. WSPH) 'Kronik akciğer hastalığı ve hipokside pulmoner hipertansiyon' bölümünden alınmıştır.



Şekil 2.2. Kronik akciğer hastalığında PH değerlendirilmesi

FEV1: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim; **FVC:** zorlu vital kapasite; **BT:** bilgisayarlı tomografi; **PAH:** pulmoner arteriyel hipertansiyon; **RKÇ:** randomize kontrollü çalışma; **DLCO:** akciğerin karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; **KCO:** akciğerin karbonmonoksit transfer katsayısı.

* *Düşündürden belirtiler şunlardır: 1) belirti ve semptomlar (orantı dışı dispne, yüksek P2, sağ kalp yetmezliği belirtileri, EKG'de sağ eksen sapması, natriüretik peptid seviyelerinde artış); 2) Akciğer fonksiyon testi anormallikleri (düşük DLCO (örn. öngörülenin < %40'ı), %FVC/%DLCO oranında artış (düşük KCO)); 3) Egzersiz testi bulguları (mesafede azalma, arteriyel oksijen saturasyonunda azalma ya da 6-dk yürüme testinde Borg derecelendirmesinde artış ve dolaşım rezervinde azalma, kardiyopulmoner egzersiz testinde ventilasyon rezervinde korunma); ve 4) Görüntüleme bulguları (Akciğer hastalığının derecesi, genişlemiş pulmoner arter segmentleri, BT'de pulmoner arter/aort çapı oranında >1 artış).*

** *PH tanısını destekleyen belirtiler sistolik pulmoner arter basınçta artış ve sağ ventriküler fonksiyon bozukluğu belirtilerini içerir. Ancak ekokardiyografi ölçütleri kronik akciğer hastalarında sadece fikir verir ve kesinliği sınırlıdır.*

*** *Hastayı mutlaka bir PH uzmanlık merkezine sevk etmeyi düşünün.*

**** *Uzmanlık merkezlerinde multidisiplinli ekipler olmalıdır. Her tür kişiselleştirilmiş tedavi kararında önceden tanımlanmış hedefleri olan hedefe-yönelik bir yaklaşım izlenmelidir, bu hedefler önceden belirlenen bir zaman aralığında karşılanmadığı takdirde bırakılmalıdır.*

***** *6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (6. WSPH) 'Kronik akciğer hastalığı ve hipokside pulmoner hipertansiyon' bölümünden alınmıştır.*

Özellikle interstisyel akciğer hastalığı ve PH birlikteliği olan skleroderma hastalarında yüksek bir ölüm oranı vardır (112). Akciğer hacimleri korunmuş hastalar PAH ilaçlarıyla güvenli bir şekilde tedavi edilebilir, ancak daha ileri evre interstisyel akciğer hastalığı bulunan hastalarda skleroderma ilişkili PH spesifik tedavisine yönelik bulgu yoktur.

Son olarak obstrüktif uyku apnesinde kronik PH nadir rastlanan bir durumdur ve çoğunlukla hafif şiddette seyretmekte iken; obezite-hipoventilasyon sendromu veya çakışma sendromu (obstrüktif uyku apnesi ve KOAH birlikteliği) bulunan hastaların önemli bir kısmı PH ile başvurmaktadır. Değişken olsa da, bu hastalarda sıklıkla şiddetli seyretmektedir (113).

2.1.4. Grup 4: Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı Gelişen PH

KTEPH ve pulmoner arteriyel sarkom, tümör hücre embolisi, hidatik kist gibi paraziter hastalıklar, yabancı cisim embolisi ve doğuştan ya da edinsel pulmoner arter darlığı gibi pulmoner arteriyel tıkanıklığa neden olabilecek diğer faktörlere bağlı gelişen PH, Grup 4 içerisinde yer almaktadır (114). Grup 4 içerisinde, KTEPH diğer nedenlere göre daha yaygın görülmektedir.

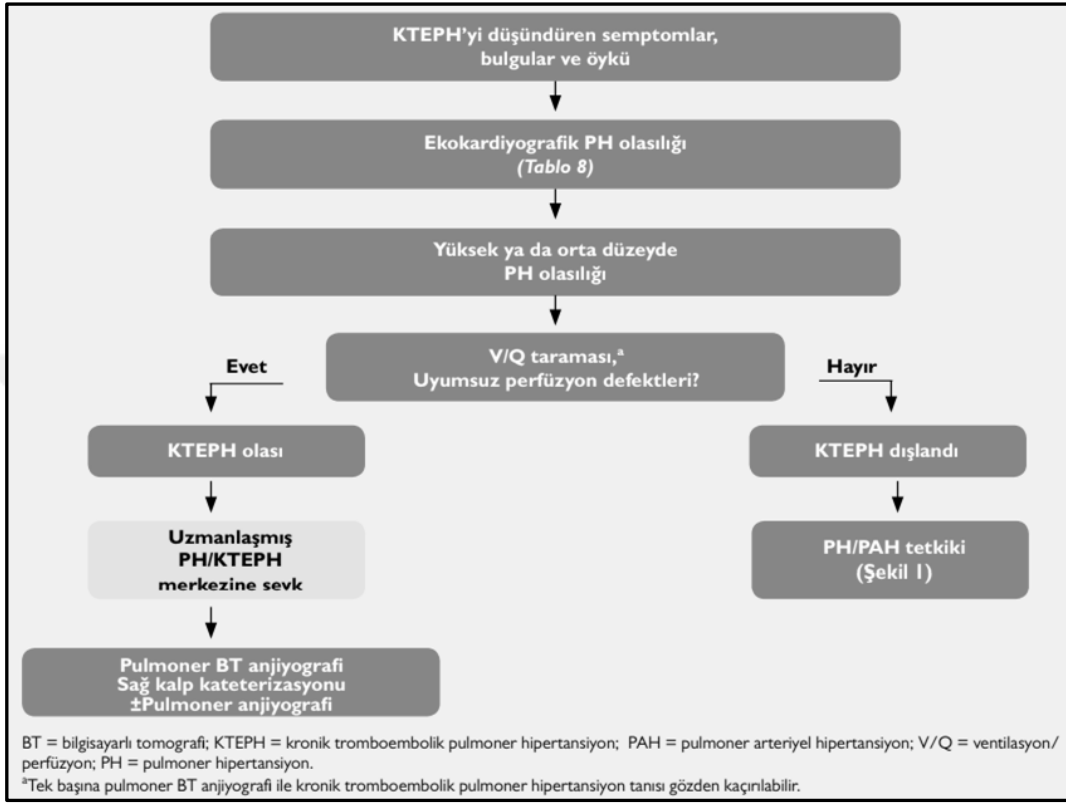
KTEPH; patolojik olarak organize tromboembolik materyal ile yetersiz anjiyogenez, fibrinolizde bozulma ve endotelial disfonksiyon birlikteliğiyle başlayan ve yoğunlaşan değişmiş vasküler yeniden şekillenme ile karakterizedir. KTEPH hastalarında altta yatan patolojik değişiklikleri açıklayabilecek birtakım anormal otoimmün, inflamatuvar ve trombofili belirteçleri saptanmıştır (115).

Sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile doğrulanarak tanı almış hastaları içeren ileriye dönük çalışmalarda semptomatik akut pulmoner embolizm sonrasında KTEPH insidansının %0,4 ila %6,2 arasında olduğu bildirilmiştir (116).

KTEPH’de erken tanı zordur; uzmanlaşmış merkezlerde, semptomların başlangıcı ile tanı arasındaki medyan süre 14 aydır (117). KTEPH’nin klinik semptomları, akut PE ya da İPAH’inkine benzeyebilir; İPAH’de senkop daha yaygın semptom iken; ödem ve hemoptizi KTEPH’de daha sık görülür (118).

KTEPH tanısı en az 3 aylık efektif antikoagülasyondan sonra elde edilen; sağ kalp kateterizasyonunda PCWP ≤ 15 mmHg, mPAB ≥ 20 mmHg ölçülmesi ile eş zamanlı olarak akciğer sintigrafisinde uyumsuz perfüzyon defektleri ve çok

detektörlü BT anjiyografi, MR görüntüleme ya da pulmoner anjiyografi ile görülen halka-benzeri kronik darlık bulgularının gösterilmesi ile konur. SKK temel bir tanı aracıdır (Şekil 2.3).

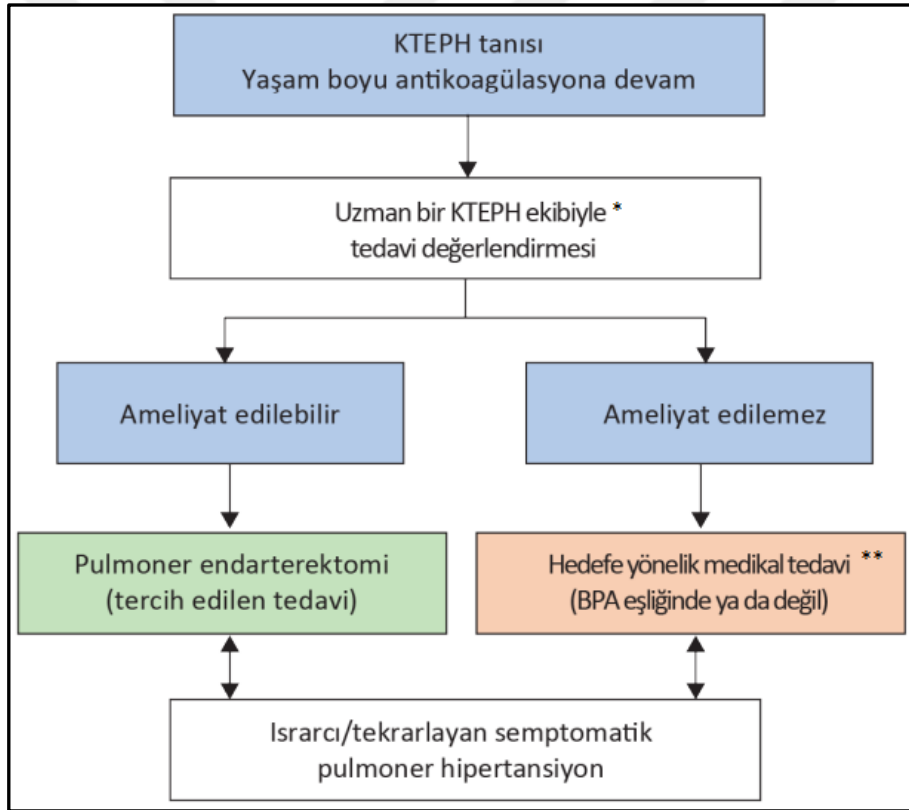


Şekil 2.3. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona ilişkin tanı algoritması

**2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'ndan alınmıştır.

Pulmoner endarterektomi (PEA), KTEPH’de tercih edilen tedavi seçeneğidir. Uygun tüm KTEPH hastalarında PEA düşünülmelidir (119). PEA, semptomlarda büyük ölçüde azalma sağlar ve hemodinamik değerlerde neredeyse normalleşme görülmektedir (120). KTEPH hastalarında operasyona uygunluk bakımından genel kriterler arasında ameliyat öncesi DSÖ-FK II– IV’de olmak ve ana, lobar ya da segmental pulmoner arterlerdeki trombüslere cerrahi olarak erişilebilirlik yer almaktadır. KTEPH vaka olgularının uluslararası kayıt çalışmasında ameliyat olanlarda 3 yıllık sağ kalımın %90, ameliyat olmayanlarda ise %70 olduğu bildirilmiştir (121). Ameliyat öncesi ve hemen sonrası ölçülen PVD, uzun dönem prognoz göstergesidir (122).

KTEPH’de en uygun ilaç tedavisi antikoagülanlar, diüretikler ve kalp yetersizliği ya da hipoksemi durumunda O₂’den oluşmaktadır. PEA’den sonra bile yaşam boyu antikoagülasyon önerilmektedir (119). KTEPH’de hedefe yönelik spesifik ilaç tedavisi de bir seçenektir. Teknik açıdan operasyona uygun olmayan hastalarda, kabul edilemez bir cerrahi risk/yarar oranı (Tablo 2.9) varlığında ya da PEA sonrasında persistan ya da yineleyen PH’si bulunan hastalar da spesifik tedavi tercih edilebilir (123). Son olarak girişimsel pulmoner arteriyel balon tedavisi de yine teknik açıdan operasyona uygun olmayan ya da PEA açısından elverişsiz bir risk/yarar oranına sahip hastalarda ESC 2015 Pulmoner Hipertansiyon kılavuzu tarafınca IIb C kanıt düzeyinde endikasyon ile önerilmektedir (124).



Şekil 2.4. KTEPH revize edilmiş tedavi algoritması

* Çok disiplinli pulmoner endarterektomi cerrahı, PH uzmanı, BPA uygulamacısı ve radyolog; tedavi değerlendirmesi uzmanlık düzeyine bağlı olarak değişebilir.

** Bazı olgularda medikal tedavi uygulamadan BPA düşünülebilir.

*** 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (6. WSPH) ‘Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon’ bölümünden alınmıştır.

Tablo 2.9. Pulmoner endarterektomi için tercih edilen risk/fayda değerlendirmesi

Özellikler	Öngörülebilir uzun süreli sonuç ile daha düşük risk gösteren bulgular	Daha az öngörülebilir uzun süreli sonuçla, kontrendikasyon sayılmayan daha yüksek risk öngördüren bulgular
Öykü	DVT/PE öyküsü	DVT/PE öyküsü yok
Muayene	Sağ kalp hastalığı belirtisi yok	Sağ kalp yetersizliği belirtileri var
Eşzamanlı hastalık	Yok	Önemli eş zamanlı akciğer veya sol kalp hastalığı
Fonksiyonel sınırlama	Fonksiyonel sınıf II veya III	Fonksiyonel sınıf IV
Görüntüleme	Tüm görüntülerde uyumlu hastalık	Görüntüleme yöntemlerinde tutarsızlık
Hastalığın tipi	Bilateral alt lob hastalığı	Alt loblarda anlaşılabilen hastalık yok
Hemodinamikler	PVR <1000 dyn.s.cm-5, obstrüksiyonların yeri ve sayısı ile orantılı; daha yüksek PA nabız basıncı	PVR >1200 dyn.s.cm-5, obstrüksiyonların yeri ve sayısı ile orantısız; daha yüksek PA diyastolik basınç

* **DVT:** Derin ven trombozu, **PE:** Pulmoner embolizm, **PVD:** Pulmoner vasküler rezistans; **PA:** Pulmoner arter

** 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (6. WSPH) 'Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon' bölümünden alınmıştır.

2.1.5. Grup 5: Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Birden Fazla Etken İçeren PH

Mekanizması belirsiz ve/veya birçok nedene bağlı olan PH grubu, etyopatolojisi çeşitli birçok hastalığı kapsamaktadır (125). Yani PH'in gelişmesine yol açan baskın mekanizma ya belirli değildir ya da bu sürece dâhil olan birden fazla patofizyolojik olay bulunmaktadır. Bu grupta bulunan birçok PH formu, tüm dünyada, halen bilinmeyen PH yükünün önemli bir kısmını temsil etmektedir (126).

Tablo 2.10. Mekanizmaları belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren pulmoner hipertansiyon

Hematolojik bozukluklar	Kronik hemolitik anemi Miyeloproliferatif bozukluklar
Sistemik ve metabolik bozukluklar	Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz Gaucher Hastalığı Glikojen Depo Hastalığı Nörofibromatoz Sarkoidoz
Diğerleri	Kronik böbrek yetersizliği Fibröz mediastinit
Kompleks konjenital kalp hastalığı	Segmentel PH (Pulmoner atrezi, VSD ve gelişmiş aortopulmoner kollateraller birlikteliği, pulmoner arter yokluğu..) Opere edilmiş /edilmemiş tek ventrikül Scimitar sendromu

** 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (6. WSPH) ‘Hemodinamik tanımlar ve pulmoner hipertansiyonun güncellenmiş klinik sınıflaması’ bölümünden alınmıştır.

Sarkoidozda PH’nin altında yatan mekanizmalar karmaşıktır ve bu mekanizmalar fibroze bağlı yeniden şekillenme ve pulmoner damarların kapanması, santral pulmoner damarların lenfadenopati veya mediastinal fibrozis ile dıştan kompresyonu, pulmoner veno-oklüzif hastalık benzeri lezyonlar, pulmoner damarlarda granülomatoz tutulum, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve portopulmoner hipertansiyondan oluşur (127).

Kronik hemolitik anemi benzer şekilde artmış PH riski ile ilişkilidir (63). Kronik hemolitik anemi ilişkili PH’in; artmış kardiyak debi, sol kalp hastalığı, tromboembolik hastalık, kan viskozitesinde değişim ve başlıca nitrik oksit eksikliğine bağlı olarak endotelial fonksiyon bozukluğu dahil birden fazla etkeni olduğu bilinmektedir (128).

‘2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu’na göre 5. Grup içerisinde yer alan splenektomi ve tiroit fonksiyon bozuklukları ‘6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu’ ile direkt 5. Grup kategorisinden çıkarılarak PH gelişme riskini arttıran bir risk faktörü olarak tanımlanmışlardır. 6. WSPH ile olan bir diğer değişiklik de lenfanjiioleiomiyomatozis ilişkili PH’in grup 5 kategorisinden çıkarılarak diğer parenkimal akciğer hastalıkları ile birlikte Grup 3’te sınıflandırılması olmuştur. Lenfanjiioleiomiyomatozide akciğer parankiminin ciddi tutulumuna bağlı olarak kötüleşen pulmoner fonksiyonların PH gelişimine yol açtığı düşünüldüğünden güncel sınıflamada Grup 3 içerisinde yer almaktadır.

Splenektomi birçok hematolojik hastalıkta PH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (129). Kronik tromboembolik PH gelişimi ile splenektomi arasında güçlü bir bağlantı kurulmuştur (130). Splenektomi varlığı ile başka özel bir fenotip ya da klinik davranışta değişiklik arasında bir ilişki belirlenmemiş olması splenektominin özel bir sınıflama gerektiren özel bir durum değil, PH için bir risk faktörü olarak kabul edilmesinin daha iyi olacağını düşündürmüştür. Tiroit hastalıkları da benzer şekilde, PH ile birlikteliğinin otoimmüniteden yüksek ya da düşük kalp debisine, sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna ve hatta bir anjiyoproliferasyon profiline kadar güçlü birçok nedeni vardır (131). Bu nedenle tiroid fonksiyon bozukluğu zemininde gelişen bir patoloji PH'e neden olabilmektedir ve tiroid fonksiyon bozukluğu PH gelişiminde bir risk faktörü kabul edilmiştir.

Beşinci grup hastalıkların tedavisinde amaç altta yatan hastalığın öncelikli tedavisi olup PH tedavisi ikincil planda kalmaktadır ve bu hastalıklar sonucunda gelişmiş PH tedavisinde, PAH spesifik tedavisinin verilmesine ilişkin hiçbir randomize kontrollü çalışma mevcut değildir (132).

2.2. Pulmoner Hipertansiyon Tanısı

PH tanısı; semptom ve fizik muayene bulgularına dayanarak oluşan klinik şüphe sonrasında başlayan ileri tetkik süreci ve en son sağ kalp kateterizasyonu ile elde edilen sonuçların doğrulanması ile konmaktadır.

PH semptomları nonspesifik olarak başlayıp ilerleyen süreçte sağ ventrikül disfonksiyonunun gelişmesine bağlı olarak sağ kalp yetmezliği bulgularının tabloya eklenmesi ile devam eder. Başlangıç semptomları daha çok efor ilişkili olup, nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, göğüs ağrısı ve senkop görülebilir. Daha seyrek olarak, kuru öksürük ve egzersizle ortaya çıkan mide bulantısı ve kusma görülebilir. Süreç ilerledikçe semptomlar dinlenme konumunda da görülmeye başlar ve sağ ventrikül yetersizliğinin ilerlemesiyle karında şişlik ve ayak bileğinde ödem gelişir. Bazı hastalarda, klinik bulgular, PH'nin mekanik komplikasyonlarına ve kan akımının pulmoner damar yatağındaki anormal dağılımına bağlı olabilir. Hemoptizi, pulmoner arter genişlemesine bağlı sol rekürren laringeal sinire bası sonucu oluşan ses kısıklığı (Ortner Sendromu), pulmoner arterin sol ana koroner artere basısı sonucu oluşan miyokard iskemisinin yol açtığı angina bu bulgulara örnek olarak verilebilir (133).

PH'nin fizik muayene bulguları arasında pulmoner komponentinin sertleşmesine bağlı olarak sertleşmiş ikinci kalp sesi, triküspit yetersizlik ya da pulmoner yetersizlik üfürümü, S3 gallop, sağ ventriküler lift, jugular venöz dolgunluk, hepatojuguler reflü, asit, hepatomegali, splenomegali ve ödem, bulunmaktadır. Wheezing ve ral genellikle eşlik etmez. PH'e neden olan altta yatan hastalığa dair fizik muayene bulgusuna da rastlanabilir. Bunlar sklerodermada telenjektazi, parmak uçlarında ülserler ve sklerodaktili görülmesi; interstisyel akciğer hastalığına işaret eden inspiratuar raller, karaciğer hastalığının göstergesi olabilecek spider nevus, testiküler atrofi ve palmar eritem gibi dikkatle değerlendirilmesi gereken diğer fizik muayene bulgularıdır (133).

EKG, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi, kan gazı, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi, pulmoner anjiyografi, kardiyak MR, kan testleri, immünolojik ve genetik testler PH tanısında kullanılabilecek yardımcı diğer tetkik yöntemleridir.

2.2.1. Elektrokardiyogram

Elektrokardiyogram, PH'yi destekleyen kanıtlar sağlayabilir, ancak normal bir EKG, tanıyı ekarte ettirmez. EKG anormallikleri arasında; P pulmonale, sağ eksen sapması, sağ ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül straini, sağ dal bloğu ve QT uzaması yer alabilir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında hastalığa özgül EKG bulgularının varlığı daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (134).

2.2.2. Akciğer Grafisi

PH'li hastalarda akciğer grafisinde ana pulmoner arterde genişleme, periferik kan damarlarında silikleşme (budanma) gözlemlenebilir. Daha ileri olgularda sağ atriyal ve sağ ventriküler genişleme görülebilir. İPAH hastalarının %90'ında tanı sırasında akciğer grafisi anormaldir (133). EKG de olduğu gibi, normal bir akciğer grafisi PH'i dışlamaz. Ayrıca Grup 2'yi destekleyebilecek kardiyomegali, pulmoner konjesyon; Grup 3'ü destekleyebilecek akciğer parankimal bulgularının direkt grafide varlığı ayırıcı tanıda yardım sağlamaktadır.

2.2.3. Solunum Fonksiyon Testleri ve Arter Kan Gazları

Solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları, altta yatan hava yolu ya da akciğer parankim hastalığının tabloya katkısını göstermektedir. PAH hastalarında genellikle, hastalığın ağırlık derecesine bağlı olarak akciğer volümlerinde hafif / orta derecede azalma mevcuttur. PAH'da difüzyon kapasitesi normal olabilse de, çoğu hastanın akciğer karbon monoksit difüzyon (DLCO) kapasitesi düşüktür. Beklenenin <%45'i olarak tanımlanan ileri derece düşük bir DLCO, kötü sonlanım ile ilişkilidir (135). PAH'de noktürnal hipoksemi ve santral uyku apne prevalansı yüksektir (136). Obstrüktif uyku apne sendromu ya da hipoventilasyon düşünüldüğünde gece boyunca oksimetri ya da polisomnografi yapılmalıdır.

2.2.4. Kardiyo-Pulmoner Egzersiz Testi

PH hastalarında egzersiz sırasında, akciğerin göreceli hipoperfüzyon derecesini ve sistemik dolaşımı ölçebilir, egzersiz kısıtlılığını derecelendirebilmesi ve tedaviye yanıtı değerlendirmesi bakımından fayda sağlayabilmektedir.

2.2.5. Ekokardiyografi

Transtorask ekokardiyografi PH'den şüphe duyulan her durumda ilk yapılması gereken tetkiktir. Ekokardiyografi; pulmoner hipertansiyonda hastalığın tanısı ve takibinde birçok açıdan katkı sağlar. Öncelikle triküspit yetersizlik velositesi üzerinden hesaplanan pulmoner arter sistolik basıncı hesaplanarak ve PH'i destekleyebilecek ek ekokardiyografik bulguların varlığı (Tablo 2.12) değerlendirilerek hasta için pulmoner hipertansiyon olasılığı belirlenir (Tablo 2.11). Hastalığın takibinde ise ekokardiyografi; sağ ventikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi bakımından önem taşımaktadır. Sistolik pulmoner arter basıncının hesaplanmasında en sık kullanılan yöntem 'Basitleştirilmiş Bernoulli Denklemi'dir.

Bu denkleme göre; triküspit yetersizlik velositesi üzerinden hesaplanan;

Sistolik PAB = $4 \times (\text{triküspit yetersizlik maximum velositesi}^2 \times \text{triküspit yetersizlik maximum velositesi}) + \text{hesaplanan sağ atriyal basınç}$ (137).

Sağ atriyal basınç, vena kava inferior çapı ve vena kava inferiorun solunum ile %50'den fazla veya az kollabe olup olmaması değerlendirilerek belirlenir. İnspirasyon ile >%50 fazla kollabe olan, <2.1 cm'lik ıvc, 3 mmHg'lik normal bir sağ atriyal basınca işaret ediyor iken; inspirasyon ile <%50 ya da sessiz solunumla <%20, >2.1 cm'lik bir IVC, 15 mmHg'lik (10-20 mmHg aralığı) yüksek bir sağ atriyal basınca işaret eder. IVC çapının ve daralmanın bu paradigmaya uymadığı senaryolarda, 8 mmHg'lik (5-10 mmHg aralığı) bir ara değer kullanılabilir. Ancak bu şekilde sağ atriyal basıncın tahmininin hatalı olması ve türetilen değişkenler kullanılarak ölçüm yanlışlarının daha da artıyor olması göz önüne alındığında, ekokardiyografik olarak PH ihtimalinin belirlenmesi için ana değişken olarak PASB yerine triküspit yetersizlik maksimum velositesinin kullanılması önerilmiştir. Ortalama PAB tahmininde kullanılan diğer formüller:

Ortalama PAB = $0.61 \times \text{PA sistolik basıncı} + 2 \text{ mmHg}$.

Ortalama PAB = $4 \times (\text{Pulmoner yetersizlik pik velositesi})^* (\text{Pulmoner yetersizlik pik velositesi}) + \text{sağ atriyum basıncı}$.

Ortalama PAB = $79 - (0.45 \times \text{Pulmoner hız akselerasyon zamanı}) (138)$.

Diyastolik PAB hesaplanmasında ise pulmoner yetersizlik diyastol sonu akım hızı kullanılır.

Diyastolik PAB = $4 \times (\text{Pulmoner yetersizlik diyastol sonu akım hızı})^* (\text{Pulmoner yetersizlik diyastol sonu akım hızı}) + \text{RA basıncı}$.

Tablo 2.11. Pulmoner hipertansiyon şüphesi mevcut semptomatik hastalarda ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon olasılığı

Zirve triküspit yetersizlik akımı hızı (m/s)	Diğer EKO 'PH bulguları'nın varlığı*	Ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon olasılığı
≤ 2,8 ya da ölçülemeyen	Yok	Düşük
≤ 2,8 ya da ölçülemeyen	Var	Orta
2,9–3,4	Yok	Orta
2,9–3,4	Var	Yüksek
>3,4	Gerekli değil	Yüksek

* Bkz. Tablo 2.12. Sağ ventrikül boyutunu ve basınç aşırı yükünü, pulmoner artere doğru olan kan akım hızı paterni, PA çapı ve sağ atriyum basınç tahminini içeren bulgular.

** 2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'ndan alınmıştır.

Tablo 2.12. Triküspit yetersizlik akım hızı ölçümüne ek olarak pulmoner hipertansiyon olasılığını değerlendirmek için kullanılan ve PH'yi düşündüren EKO bulguları

A: Ventriküller*	B: Pulmoner arter*	C: İnferior vena kava ve sağ atriyum*
Sağ ventrikül/sol ventrikül bazal çap oranı >1,0	Sağ ventrikül çıkış akımı Doppler hızlanma zamanı <105 m/sn ve/veya midsistolik çentiklenme	Azalmış inspiratuar kollapsla birlikte inferior kava çapı >21 mm, (inspirasyon ile <%50 ya da sessiz solunumla <%20)
İntraventriküler septumun düzleşmesi (sol ventrikül eksantriste indeksi sistol ve/veya diyastolde >1,1)	Erken diyastolik pulmoner yetersizlik akımı hızı >2,2 m/sn	Sağ atriyum alanı (sistol sonu) >18 cm ²
	PA çapı >25 mm	

* EKO bulgularına göre olasılık düzeyini değiştirmek için, listedeki en az iki farklı kategoriden (A/B/C) ekokardiyografik bulgular mevcut olmalıdır.

** 2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'ndan alınmıştır.

Tablo 2.13. PH ile uyumlu semptomları olan, PAH ya da KTEPH için risk faktörü taşıyan ya da taşımayan hastalarda ekokardiyografik olarak PH olasılığına göre önerilen tanı yaklaşımı

Ekokardiyo- grafik olarak PH olasılığı	PAH ya da KTEPH'le ilişkili durum ya da risk faktörleri olmaksızın****	Sınıf *	Düzye**	PAH ya da KTEPH için ilişkili durum ya da risk faktörleri ile*****	Sınıf *	Düzye**
Düşük	Alternatif tanı düşünülmelidir	IIa	C	EKO ile izlem düşünülmelidir	IIa	C
Orta	Alternatif tanı, EKO ile izlem düşünülmelidir	IIa	C	SKK dahil PH'nin ileri incelemesi düşünülmelidir***	IIa	B
	PH için ileri inceleme düşünülebilir ****	IIb				
Yüksek	PH için ileri inceleme (SKK dahil ****) önerilir.	I	C	SKK dahil PH'nin ileri incelemesi***** önerilir.	I	C

KTEPH= kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; **EKO**= ekokardiyografi; **PAH**= pulmoner arteriyel hipertansiyon; **PH**= pulmoner hipertansiyon; **SKK**= sağ kalp kateterizasyonu.* Öneri sınıfı. **Kanıt düzeyi. ***Önerileri destekleyen kaynaklar.****Bu öneriler, diffüz parankim akciğer hastalığı ya da sol kalp hastalığı olan hastalar için geçerli değildir.*****2., 3. ya da 5. PH grubu için risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak. (Ek araştırma stratejisi, risk faktörlerinin/ilişkili durumların, daha yüksek PAH ya da KTEPH olasılığına işaret etmesine bağlı olarak farklılık gösterebilir.)

** 2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'ndan alınmıştır.

2.2.6. Akciğer Ventilasyon / Perfüzyon Sintigrafisi

KTEPH'i dışlamak amacıyla, PH hastalarında akciğer ventilasyon/ perfüzyon (V/Q) sintigrafisi planlanmalıdır. V/Q akciğer sintigrafisi sonucu "normal" ya da "düşük olasılık" olması halinde KTEPH tanısı %90-100 duyarlılık ve %94-100 özgüllükle dışlanabilir (139).

2.2.7. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi, Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi

BT; vasküler, kardiyak, parankimal ve mediastinal anormallikler hakkında önemli bilgiler sağlayan ve yaygın olarak kullanılan bir tetkiktir. Semptomatik ve farklı endikasyonlar için incelenen hastalarda PA çapının ≥ 29 mm ve pulmoner arter / çıkan aort çapı oranının $\geq 1,0$ olması PH'i destekleyen bulgulardır. 3 ya da 4 lobda, segmentel arter/ bronş oranının $>1:1$ olması ise PH için özgüllüğü yüksek bir bulgu olarak bildirilmiştir (140).

2.2.8. Pulmoner Anjiyografi

Kronik tromboembolik PH tanısında pulmoner anjiyografi altın standarttır. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisinde tromboembolik PH düşündüren durumlarda tanıyı doğrulamak amaçlı kullanılabilir. Özellikle KTEPH hastalarında pulmoner endarterektomiden (PEA) ya da BPA'dan yararlanabilecek hastaların saptanmasında geleneksel pulmoner anjiyografi gerekmektedir (141, 142).

2.2.9. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemesi

Kardiyak MR görüntüleme, sağ ventrikül boyutları, şekli ve işlevinin değerlendirmesinde faydalı bir tetkiktir ve kan akışıyla ilgili atım hacmi, kardiyak debi, pulmoner arter esneyebilirliği ve sağ ventrikül kütlesi gibi özelliklerin girişimsel olmayan yoldan saptanmasını sağlar (143). PH şüphesi mevcut hastalarda, geç gadolinyum tutulumu, düşük pulmoner arteriyel esneyebilirliği ve geriye doğru akım varlığı PH tespitinde yüksek prediktif değere sahiptir ancak tek başına kardiyak MR görüntüleme PH'i dışlayamaz (144). Kardiyak MR; PH'li hastalarda konjenital kalp hastalığı şüphesi bulunan olgularda da ekokardiyografiyle kesin karar verilemediği durumlarda faydalı olabilir.

2.2.10. Kan Testleri ve İmmünoloji

Rutin çalışılan kan testleri bazı PH tiplerinin etiyolojisinin ve uç organ hasarının tanımlanması için gereklidir. Bu nedenle bütün hastalarda rutin biyokimya, hematoloji ve tiroid fonksiyon testleri çalışılmalıdır.

Altta yatan bağ doku hastalığı, hepatit ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) olup olmadığını belirlemede serolojik testler önemli ve çalışılması gerekli testlerdir. İPAH hastalarının %40'a yakın bir bölümünde, genellikle düşük titrede (1:80) antinükleer antikorlar pozitif olabilmektedir (145). Sınırlı sklerodermada genellikle, antisentromer, anti-dsDNA, anti-Ro, anti U3-RNP gibi antinükleer antikorları pozitifdir.

KTEPH ve bağ doku hastalığı mevcut hastalarda antifosfolipid antikor, lupus antikoagülanı, antikardiyolipin, anti- β 2-glikoprotein antikorlarının varlığına bakılarak trombofili ve koagülopati taraması yapılmalıdır.

Beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NTproBNP) prognoz belirteci olan tetkikler olup, artışları sağ ventrikülün aşırı yüklenmesi ile ilişkilidir ve kötü prognozu gösterir (146).

2.2.11. Batın Ultrasonografisi

Kan testlerine benzer şekilde batın ultrasonografisi; PAH ile ilişkili bazı klinik tabloların tanımlanması için yararlı olabilir. Portal hipertansiyonun değerlendirilmesinde faydalıdır ancak portal hipertansiyon kesin tanısı yine SKK sırasında serbest ve tıkalı (uç) hepatik venöz basınç arasındaki gradiyent ölçümüyle konmaktadır (147).

2.2.12. Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite Testi

Seçili hastalarda PAH ve KTEPH tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluğun derecesini değerlendirmek ve pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini test etmek için sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılması gereklidir.

2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'na göre SKK, pulmoner arteriyel hipertansiyon (1. Grup) ve tanısının doğrulanması ve tedavi kararının verilmesi sınıf 1 endikasyon ile, onaylı PAH spesifik tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi sınıf 2a endikasyon ile ve yine doğuştan kardiyak şanti olan

hastalarda cerrahi onarım kararının verilmesi, sol kalp hastalığı (2. Grup) ya da akciğer hastalığına (3. Grup) bağlı PH'li hastalarda organ nakli düşünülmesi durumlarında sınıf 1 endikasyon ile, PH kuşkusu bulunan ve sol kalp ya da akciğer hastalığı olan hastalarda ayırıcı tanıda yardımcı olmak ve tedavi kararını belirlemek için sınıf 2b endikasyon ile önerilmektedir.

SKK, klinik olarak faydalı ve doğru bilgiler elde etmek için ayrıntılara önem verilmesi gereken teknik açıdan zorlu bir işlemdir. Yüksek kaliteli ve doğru sonuçlar elde etmek ve bunu hastalar açısından düşük risk potansiyeli ile yapmak için bazı özelliklere dikkat edilmelidir (148, 149).

- Harici basınç transdüseri, sırtüstü yatan hastada midaksiller çizgi, anterior sternum ve yatak yüzeyinin orta noktasında sıfırlanmalıdır.
- Basınç ölçümleri, PA, PA uç konumu, sağ ventrikül ve sağ atriyumdan yapılmalıdır. Balonlu kateter kullanıldığında, balon sağ atriyumda şişirilmeli, PCWP pozisyonuna ulaşana dek balon şiş kalmalı, pulmoner arteriyel rüptürü engellemek için uç pulmoner arterlerde balonun tekrar tekrar söndürülüp şişirilmesinden kaçınılması gerekmektedir.
- PCWP, sol atriyal basıncının göstergesidir mümkünse üç ölçüm alınmalı ve ortalaması kaydedilmelidir. Doğru bir PCWP ölçümünün teyidi amaçlı balon uç pozisyonunda şişirilmiş durumdayken kan örneği alınması düşünülmeli çünkü bu kan sistemik kanla aynı satürasyona sahiptir.
- Tüm basınç ölçümleri, normal soluk vermenin sonunda yapılmalıdır. Alternatif olarak, negatif inspiratuar ve pozitif ekspiratuar intratorasik basınçların birbirini iptal ettiğini varsayarak, pulmoner vasküler basınçların birkaç solunumsal döngüde ortalamasının alınması da kabul edilebilir bir işlemdir;
- Yüksek doğruluğa sahip basınç traseleri kullanılmalı, sol kalp kateterizasyonu yapılmamışsa, işlem sırasında non-invaziv ölçülen kan basıncı değeri kaydedilmelidir.
- Oksimetri için kan örnekleri yüksek superior vena kava, inferior vena kava ve pulmoner arterden alınmalıdır. Sistemik arter kanlarında oksijen satürasyonu da belirlenmelidir. Pulmoner arter kanlarında O₂ satürasyonu

>%75 olan her hastada ve soldan sağa şant düşünülen olgularda O₂ satürasyonunun basamaklı olarak değerlendirmesi yapılmalıdır.

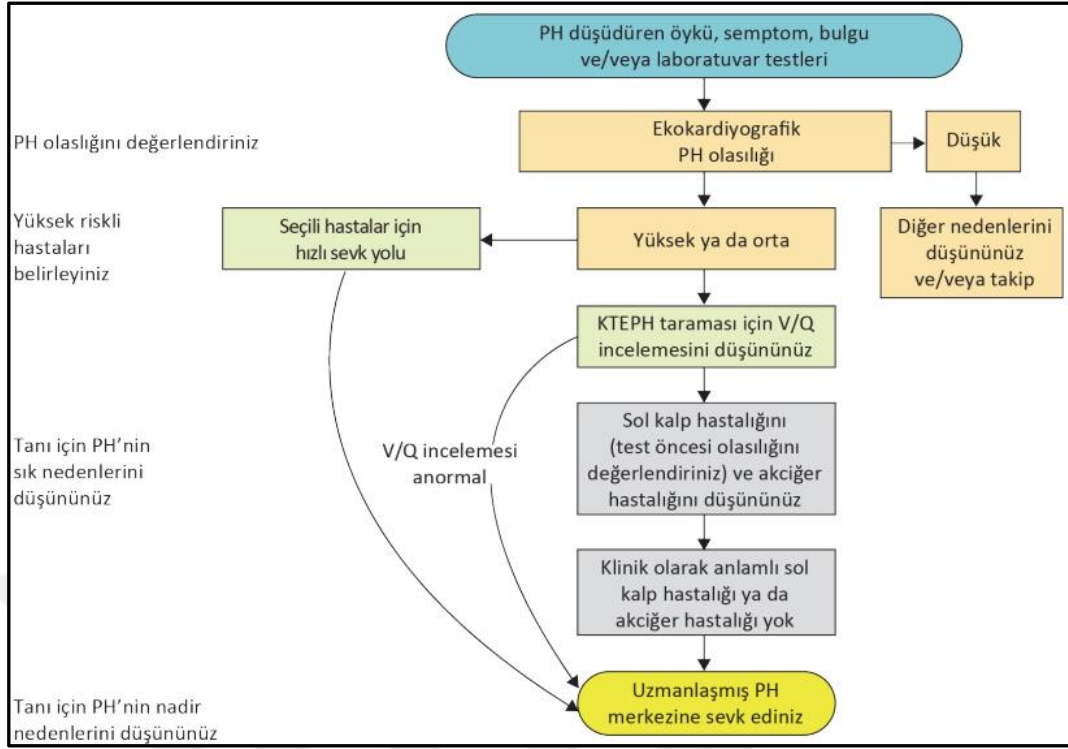
- Kardiyak debi, termodilüsyon ya da doğrudan Fick yöntemi kullanılarak ölçülmelidir. İntrakardiyak şantlı hastalarda, enjektatın erken dönemde yeniden dolaşıma girmesi nedeniyle termodilüsyon yöntemi ile debi hesaplanması hatalı olabilir. Doğrudan Fick yöntemi, O₂ alımının doğrudan ölçümünü gerektirmesi nedeniyle yaygın kullanıma uygun bir teknik değildir. O₂ alımının tahmini değerlerini kullanan dolaylı Fick yöntemi ise kabul edilebilir bir yöntem olmakla birlikte yeterince güvenilir değildir.
- Yüksek doz kalsiyum kanal blokeri tedavisine uygun hastaların belirlenmesi için pulmoner vazoreaktivite testi yapılması İPAH, KPAH ya da ilaca bağlı PAH'lı hastalarda önerilir. Diğer tüm PAH ve PH tiplerinde, sonuçların yanıltıcı olması ve yanıt verme ihtimalinin düşük olması nedeniyle rutin vazoreaktivite testi yapılması önerilmemektedir. Milyonda 10- 20 birim'lik (ppm) inhale nitrik oksit vazoreaktivite testi için uygulama standardıdır; ancak iv epoprostenol, iv adenosin ya da inhale iloprost da alternatif olarak kullanılabilir. Pozitif akut yanıt, kalp debisinin arttığı ya da değişmediği durumda, ortalama PAB'nin ≥ 10 mmHg azalarak, mutlak ortalama PAB'nin ≤ 40 mmHg değerine ulaşması olarak tanımlanmaktadır. Akut vazoreaktivite testi için, KKB'leri, O₂, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ya da diğer vazodilatör ajanların kullanımı önerilmemektedir.
- SKK ölçümlerinden hesaplanan türetilmiş değişkenler, transpulmoner basınç gradiyentini (TBG) ve PVD'yi içermelidir. PVD yaygın şekilde kullanılmaktadır; ancak hem akım hem de dolum basıncındaki değişikliklere yüksek derecede duyarlı bir birleşik değişkendir, dinlenme konumundaki pulmoner dolaşım değişikliklerini yansıtmayabilir. Ortalama PCWP ve diyastolik PAB arasındaki farka karşılık gelen DPG, akım ve dolum basınçlarından daha az etkilenir (150); ancak prognostik değeri olmadığı için 6. WSPH Sempozyumu ile bu kavram terk edilmiştir.

2.2.13. Genetik Testler

Sporadik ya da ailesel PAH ya da PVOH/PKH'li hastalara mutasyon taşıma olasılıklarının yüksek olması nedeniyle, genetik testler ve danışmanlık konusunda bilgi verilmelidir. BMPR2, ACVRL1 (aktivin reseptör-benzeri kinaz 1) ve ENG (endoglin) genlerinde hiçbir mutasyon tanımlanmamışsa, KCNK3 (potasyum kanalı alt ailesi K üyesi 3), CAV1 (kaveolin 1) nadir mutasyonların taranması düşünülebilir (151). Sporadik ya da ailesel PVOH/PKH'li hastalarda da EIF2AK4 mutasyonları için test yapılmalıdır (52).

Kardiyovasküler ya da solunumsal hastalığa ilişkin belirgin bir risk faktörü bulunmayan hastalarda efor dispnesi, senkop, angina ve/veya egzersiz kapasitesinde ilerleyici kısıtlama olması durumlarında ayırıcı tanıda PAH düşünülmelidir. Aile öyküsünde PAH bulunan, bağ doku hastalığı olan, doğumsal kap hastalığı olan, portal hipertansiyonu olan, HIV virüsü ile enfekte bireylerde ya da PAH'a neden olabileceği bilinen ilaç ve toksin kullanım öyküsü gibi PAH gelişimi ile ilişkili eşlik eden durumlar veya risk faktörü bulunan hastalarda PAH farkındalığı yüksek olmalıdır.

Ekokardiyografi ile PH olasılığının düşük olması durumunda ek araştırma gerekmez; var olan semptomlar için PH dışı diğer nedenler düşünülmeli ve takip planlanmalıdır. Transtorasik ekokardiyografi, yüksek ya da orta olasılıklı olarak PH'yi düşündürüyorsa (Tablo 2.13), 2. grup (SKH) veya 3. grup (akciğer hastalıkları) PH varlığını belirlemek için, klinik öykü, semptom, bulgular ve tanıda kullanılan diğer tetkik yöntemleri ile birlikte hastalar değerlendirilmelidir. Sol kalp ya da akciğer hastalıkları tanısının doğrulanmadığı durumda, KTEPH ve PAH arasında ayırıcı tanı için akciğer V/Q sintigrafisi yapılmalıdır. V/Q sintigrafisinde çok sayıda segmentel perfüzyon defekti saptanırsa, 4. grup (KTEPH) PH tanısından kuşkuLANILMALI (152) ve KTEPH'nin kesin tanısı ve PEA'ya uygunluk değerlendirmesi için pulmoner BT anjiyografi, SKK ve seçilmiş olgularda pulmoner anjiyografi düşünülmelidir. V/Q sintigrafisi normal sonuçlanır ya da yalnızca subsegmentel “yama tarzında” perfüzyon defektleri görülürse, 1. Grup (PAH) tanısı ya da 5. Gruptaki daha nadir durumlara yönelik alternatif tanılar düşünülmelidir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Pulmoner hipertansiyon tanı algoritması

** 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (6. WSPH) ‘Pulmoner Hipertansiyonun tanısı’ bölümünden alınmıştır.

2.3. Pulmoner Hipertansiyon Tedavisi

PAH hastalarında genel tedavi hedefi, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini arttırmak, sağ ventrikül fonksiyonlarını iyileştirerek mortaliteyi azaltmak ve hastayı düşük risk kategorisine sokmaktır. Bu hedef doğrultusunda tedavi stratejisi 3 farklı yola ayrılır.

İlk olarak başlangıç tedavisi olarak hastalığa dair farkındalığın artırılması ve genel önlemlerin alınması, ilaç tedavisi başta olmak üzere hastalık sürecinde hastalığın neden olduğu semptom ve bulguları azaltacak, komplikasyonları önlemeye yönelik verilecek destek tedavisi, hastanın hem PH bakımından düzenli takibinin yapılması hem de uzun süreli kalsiyum kanal blokleri kullanılabilirliği bakımından akut vazoreaktivite testi için uzmanlaşmış merkezlere sevkini içermektedir. Tedavi stratejisinde ikinci adım; başlangıç tedavisi olarak vazoreaktif hastalarda yüksek doz KKB’yi, vazoreaktif olmayan hastalarda ise PAH için onaylanmış spesifik tedavi seçeneklerini hastanın prognostik riskine göre

monoterapi ya da kombine formda başlanarak tedavi etkinliğini değerlendirmektir. Üçüncü adım ise son olarak; tedavi stratejisine alınan yanıtla ilgili olarak tedavi yanıtı yetersizse, onaylı farklı ilaç kombinasyonlarının kullanılması ve akciğer transplantasyonu açısından hastayı değerlendirmektir.

2.3.1. Genel Önlemler

- PAH hastalarının gebelikten kaçınması önerilir (153). Gebe kalan hastalara gebelik riskinin yüksek olduğu açıklanmalı ve gebeliğin sona erdirilmesi konusu tartışılmalıdır.
- PAH hastalarında artmış pnömoniye yatkınlık nedeniyle; yeterince kontrollü çalışma bulunmamakla birlikte, influenza ve pnömoksik pnömoni aşıları önerilmektedir.
- 2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'na göre sıkıntı verici semptomlara neden olabilecek aşırı fiziksel aktiviteden kaçınarak; tıbbi tedavi gören, fiziksel açıdan kondisyonsuz PAH hastalarında gözetim altında egzersiz eğitimi sınıf 2a B kanıt düzeyinde endikasyon ile düşünülmelidir (154).
- Elektif cerrahide, mümkün olduğunca, genel anestezi yerine epidural anestezi tercih edilmelidir (155).
- PH, yaşamı ciddi ölçüde kısıtlayıcı bir hastalıktır ve bu noktada hastalara psikososyal destek sağlanması önerilir (156) medikal tedaviye uyumun periyodik olarak kontrol edilmesi önerilir.
- Özellikle PAH'ın genetik geçişinin bulunduğu seçilmiş PAH hasta gruplarında genetik danışmanlık sağlanmalıdır.

2.3.2. Destek Tedavisi

- İPAH hastalarının postmortem incelemelerinde vasküler trombotik lezyon prevalansı yüksektir ve pıhtılaşma/fibrinoliz sistem anormallikleri mevcuttur. (157-158). Bu bulgular, kalp yetersizliği ve hareketsizlik gibi diğer yüksek venöz tromboemboli risk faktörleriyle birleştirildiğinde, PAH hastalarında oral antikoagülasyonun önemini ortaya koymuştur. Ancak literatürde sadece İPAH, KPAH ve anoreksijenlere bağlı PAH

hastalarında oral antikoagülasyonu destekleyen kanıtlar vardır; bunlar geriye yönelik ve tek merkezli çalışmalardan elde edilen deneyimleri temel almaktadır (157). APAH’da ise oral antikoagülasyonun potansiyel faydaları daha da belirsizdir. Uzun süreli iv prostaglandin tedavisi altındaki PAH hastalarında, kateterle ilişkili ek tromboz riski bulunması nedeniyle, kontrendikasyon yoksa genellikle antikoagülasyon uygulanmaktadır. Bu nedenle antikoagulan tedavi kararı risk fayda analizine göre bireysel bazlı karar verilmesi gereken endikasyon dahilinde kullanımı önerilen bir konudur.

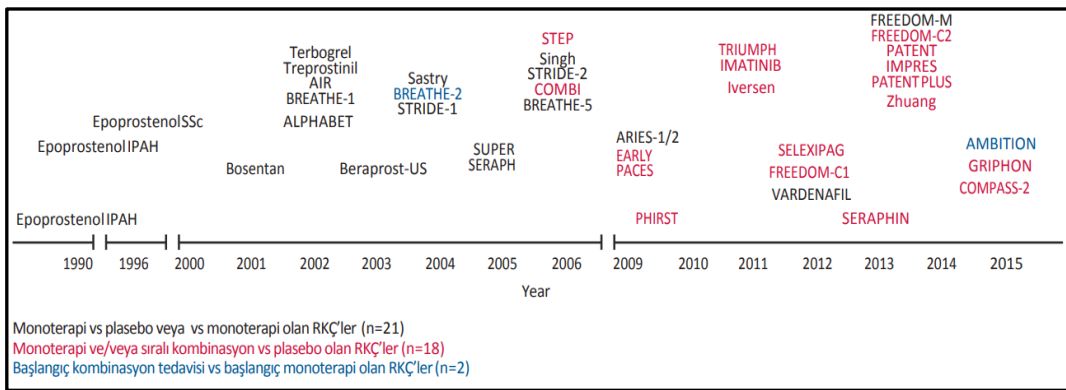
- Dekompanse sağ kalp yetersizliğinde sıvı tutulması, santral venöz basınç artışı, karaciğerde konjesyona bağlı büyüme, asit ve periferik ödem gelişebilir. Diüretik kullanımı, hastalarda volüm yüklenmesi durumunda diürezi arttırarak semptomatik fayda sağlaması bakımından faydalıdır (159).
- Arter kan O₂ basıncı sürekli biçimde <8 kPa (60 mmHg) olan PAH hastalarında kesintisiz uzun süreli O₂ tedavisi önerilir (160).
- PAH hastalarında demir eksikliği yaygındır ve İPAH hastalarının %43’ünde, skleroderma ilişkili PAH hastalarının %46’sında ve Eisenmenger sendromlu hastaların %56’sında bulunmaktadır (161). ‘2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu’na göre PAH hastalarında, anemi ve demir durumunun düzeltilmesi sınıf 2b C kanıt düzeyinde endikasyon ile önerilmektedir (162).
- Diğer kardiyak endikasyonlarda sık kullanılan ilaçlar olan anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, beta-blokerler ya da ivabradinin PAH’da faydası ve güvenliği ile ilgili güvenilir veri yeterince mevcut değildir. Hipertansiyon, düşük EF’li kalp yetmezliği gibi ek kardiyak endikasyonları bulunmuyor ise rutin kullanımları önerilmemektedir. Digoksinin İPAH’da akut olarak kalp debisini iyileştirdiği gösterilmiştir ancak kronik uygulamada bu tedavinin etkinliği de bilinmemektedir (163).

2.3.3. Özgül İlaç Tedavisi

1) Kalsiyum kanal blokerleri

Akut vazoreaktivite testine yanıt veren İPAH, KPAH ve ilaçla ilişkili PAH hastalarında yüksek doz kalsiyum kanal blokeri tedavisi önerilmektedir. Yüksek doz KKB ile tedavi edilen İPAH, KPAH ve ilaçla ilişkili PAH hastalarında 3-4 aylık tedavi süreci sonunda SKK dahil tam değerlendirme yapılması ve yakın klinik takip önerilmektedir. Belirgin hemodinamik iyileşmesi olan DSÖ-FK I ya da II'deki İPAH, KPAH ve ilaçla ilişkili PAH hastalarında yüksek doz KKB tedavisine devam edilmesi önerilmektedir. Tam tersine; yüksek doz KKB sonrasında belirgin hemodinamik iyileşmesi olmayan ya da DSÖ-FK III ya da IV olan hastalarda ise özgül PAH tedavisine başlanması önerilmektedir (86). Kalsiyum kanal blokeri tedavisi, raynaud fenomeni gibi diğer endikasyonlar için kullanılan standart dozlar haricinde, vazoreaktivite çalışması olmayan hastalarda ya da akut vazoreaktivite testi negatif olan hastalarda endike değildir.

PAH patogenezinde rolü olduğu bilinen üç yolak vardır: Bunlar; endotelin, nitrik oksit (NO) ve prostasiklin yolaklarıdır. Bu yolakları hedefleyen tedaviler, klinik uygulamaya endotelin reseptör antagonistleri, PDE-5i'ler ve prostanoidler olarak yerleşmiştir. Halen günümüzde hastalığın patofizyolojisi ve genetik yapısına dair çalışmalar fazlaca devam etmekte olup bu çalışmalar ışığında yeni hedeflerin belirlenmesi ve yeni ilaçların geliştirilmesi amaçlanmaktadır.



Şekil 2.6. Pulmoner arter hipertansiyonunda tedavi stratejisine göre tamamlanmış randomize kontrollü çalışmaların zaman tablosu

** 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (6. WSPH) ‘Pulmoner arteriyal hipertansiyonun risk sınıflandırması ve tıbbi tedavisi’ bölümünden alınmıştır.

2) Endotelin Reseptör Antagonistleri

Endotelin-1, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde iki ayrı reseptör izoformu olan endotelin tip A ve B reseptörlerine bağlanarak vazokonstriktör ve mitojen etkiye neden olan bir mediyatördür. PAH hastalarında plazma ve akciğer dokusunda endotelin sisteminin aktive olduğu gösterilmiştir (164).

Ambrisentan, bosentan ve masitentan çeşitli çalışmalar ile PAH tedavisinde etkinliği kanıtlanmış hastalar üzerinde egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıf, hemodinamik durum ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açılardan düzelme sağladığı gösterilmiş endotelin reseptör antagonistleridir (81, 165, 166).

3) Fosfodiesteraz Tip 5 inhibitörleri ve Guanilat Siklaz Uyarıcıları

Siklik guanozin monofosfat (cGMP) yıkımından sorumlu enzim olan fosfodiesteraz tip-5 inhibisyonu, bu enzimin eksprese edildiği yerlerde NO/cGMP yolu üzerinden etki göstermektedir. PDE-5i'leri; cGMP yıkımını engeller dolayısıyla cGMP artışına neden olarak vazodilatasyon sağlamaktadır ayrıca PDE-5i'lerinin antiproliferatif etkileri de mevcuttur (167). Akciğerdeki damarlarda bol miktarda fosfodiesteraz tip-5 bulunmaktadır. Sildenafil, tadalafil, vardenafil randomize kontrollü çalışmalar ile PAH hastalarında etkinliği kanıtlanmış seçici ve potent PDE-5 inhibitörleridir. (168-170) Yan etki profilleri birbirine benzemekte olup çoğu yan etkileri, hafif ya da orta düzeydedir ve ağırlıklı olarak baş ağrısı, flushing, epistaksis gibi vazodilatasyon ile ilgilidir.

Riosiguat; guanilat siklaz stimülasyonu ile cGMP üretimini artırır, etki mekanizması olarak PDE-5i'lerinden farklı ancak oluşturduğu sonuç bakımından benzer etkiye sahiptir. Çeşitli hayvan modellerinde antiproliferatif etkili de olduğu gösterilmiştir (171, 172). PAH hastalarında riosiguat kullanımı ile egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum, DSÖ-FK ve klinik tablonun kötüleşmesine kadar geçen süre üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu görülmüştür. Egzersiz kapasitesindeki artış, ayrıca ERA'lar ya da prostanooidlerle tedavi gören hastalarda da ortaya konmuştur. En yaygın ciddi advers etkisi senkop olmuştur. Artmış hipotansiyon riski nedeniyle riosiguat ve PDE-5i'lerin kombinasyonu kontrendikedir (172, 173).

4) Prostatiklin Analogları ve Prostatiklin Reseptör Agonistleri

Prostatiklinler ağırlıklı olarak endotelial hücreler tarafından üretilerek, tüm damar yataklarında etkin vazodilatasyona neden olmaktadır. Aynı zamanda trombosit agregasyonunun güçlü inhibitörleridir, hem sitoprotektif, hem de antiproliferatif etkinliği olduğu düşünülmektedir (174). PAH hastalarında prostatiklin metabolik süreçlerinde bozukluklar olduğu gösterilmiştir ve bu bozukluklar pulmoner arterlerde prostatiklin sentaz ekspresyonundaki ve üriner prostatiklin metabolitlerindeki azalma ile değerlendirilmektedir (175).

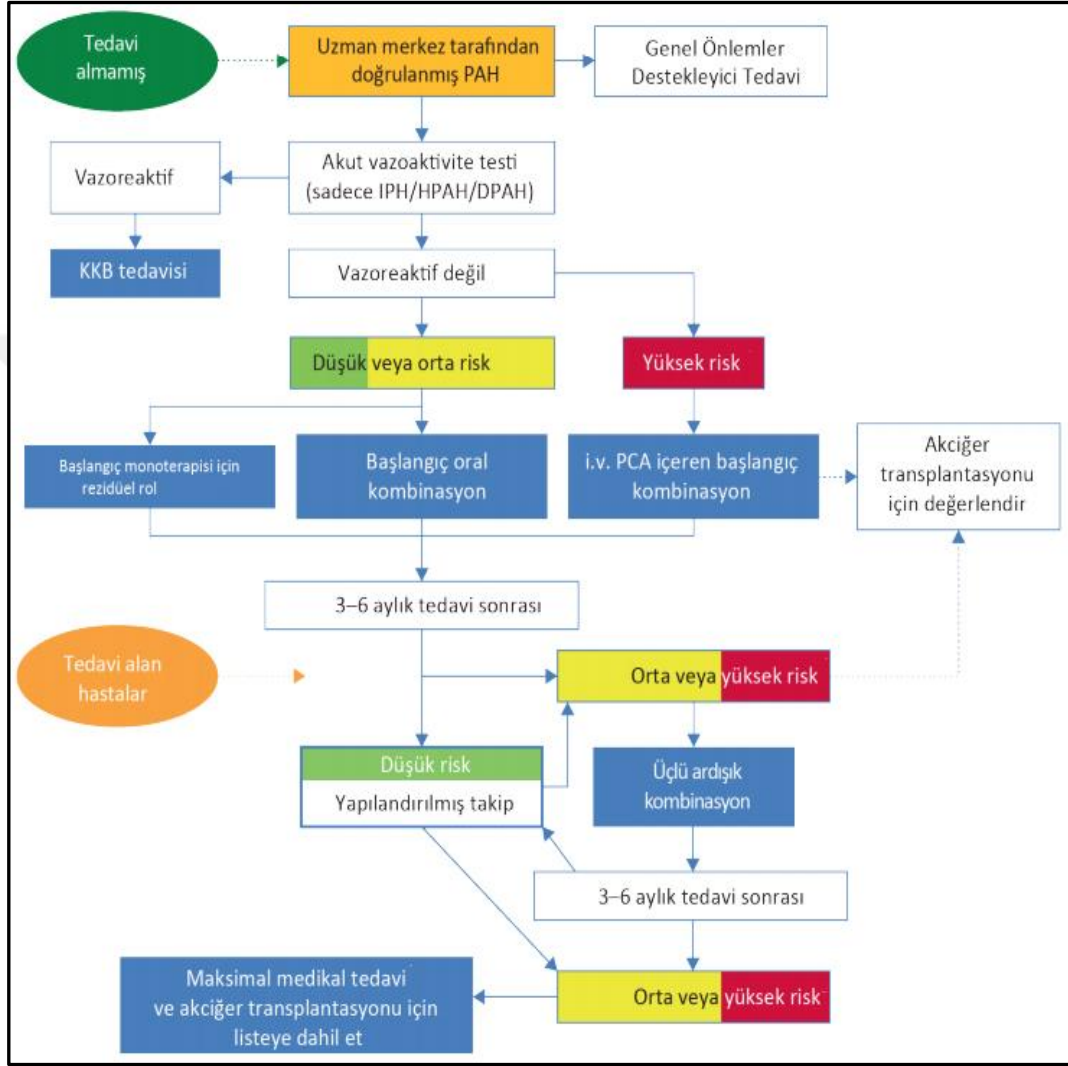
Beraprost; oral yoldan aktif olan ilk prostatiklin analogudur. Avrupa’da gerçekleştirilen bir randomize kontrollü çalışmada ve ABD’de yürütülen başka bir randomize kontrollü çalışmada egzersiz kapasitesinde 3-6 aya kadar devam eden bir iyileşme gözlemlenmiş olmakla birlikte (176, 177). Hemodinamik düzelme ya da uzun süreli sonlanım faydasının mevcut olmadığı gösterilmiştir.

Epoprostenol; sentetik bir prostatiklin analogu olup 3-5 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir ve oda sıcaklığında ancak 8 saat stabil kalabildiği için soğuk zincirde saklanması, bir infüzyon pompası ve kalıcı tünelli kateter aracılığıyla kesintisiz bir şekilde uygulanması gerekir. Yapılmış 3 randomize kontrollü çalışmada epoprostenolün DSÖ-FS III ve IV İPAH hastalarında ve skleroderma ilişkili PAH hastalarında iv yoldan kesintisiz uygulanmasının etkinliği test edilmiştir. Her iki klinik durumda da epoprostenol semptomları, egzersiz kapasitesini ve hemodinamik durumu iyileştirmiştir. Tek bir RKÇ’de, İPAH hastalarında mortaliteyi düşüren yegâne tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir (178-180).

İloprost ve treprostinil yine PAH tedavisinde kullanılan diğer prostatiklin analoglarıdır.

Selexipag; oral olarak kullanılabilen, seçici bir prostatiklin reseptör agonistidir. Seleksipag ve metabolitinin endojen prostatikline benzer etki mekanizmaları olsa da, farklı bir farmakoloji ile prostatiklinden kimyasal olarak farklılık gösterirler. Aynı zamanda ERA ve/veya PDE-5i tedavisi almakta olan PAH hastalarıyla yapılan pilot randomize kontrollü bir çalışmada, seleksipagin 17 hafta sonra PVD’yi düşürdüğü gözlenmiştir (181). Bir başka randomize kontrollü

çalışmada ise tek başına ya da ERA'lar ve/veya PDE-5i ile monoterapi ya da ikili tedavinin üzerine eklenmiş seleksipagin, morbidite ve mortalite sonlanım noktaları üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (182).



Şekil 2.7. PAH tedavi algoritması

** 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (6. WSPH) ‘Pulmoner arteriyel hipertansiyonun risk sınıflandırması ve tıbbi tedavisi’ bölümünden alınmıştır.

Güncel kılavuzlar iki farklı yolağı inhibe edecek PAH spesifik tedavilerinin birlikte kullanımını öne çıkarmakta ve PAH tanısı konulan hastaların çok değişkenli bir risk sınıflandırma sistemiyle değerlendirilmesi sonucu belirlenen hastalık ciddiyetine göre tedavi stratejisinin belirlenmesini önermektedir (Şekil 2.7). Klinik bulgular, egzersiz kapasitesi, sağ ventrikül fonksiyonları ve hemodinamik parametreler değerlendirilerek hastaların beklenen 1 yıllık mortaliteye göre düşük, orta veya yüksek riskli durum tanımlamaları hastaların izlemi boyunca tekrarlanmalı ve hastayı düşük risk kategorisinde tutacak şekilde tedavi eskalasyonları ya da değişiklikleri yapılmalıdır (Tablo 2.15).

Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflaması yalnızca tanıda değil, izlem sırasında da sağ kalımı öngören en güçlü göstergelerden biridir (183). Fonksiyonel kapasitedeki kötüleşme, hastalığın ilerlediğini göstermekte ve klinik kötüleşme nedenlerini belirlemek için ek tanısall çalışmaları gerekliliğine işaret etmektedir. Sağ ventrikül işlevi, PH hastalarında egzersiz kapasitesi ve klinik sonuçların temel belirleyicilerinden biri olduğu için ekokardiyografi önemli bir izleme aracı olmaya devam etmektedir. Yaygın kanının aksine, dinlenme konumunda tahmini sistolik PAB'ın genellikle prognostik değeri yoktur ve tedaviye yönelik karar almaya uygun değildir (184). Egzersiz sırasında ekokardiyografi, sağ ventrikül işlevi ile ilgili ek bilgiler sağlamaktadır. Egzersiz sırasında >30 mmHg gibi PASB'daki belirgin bir artış daha iyi bir sağ ventrikül işlevini yansıtır, orta derecede artış ya da hiç artış olmamasına kıyasla daha iyi bir uzun dönem sonlanımla ilişkilidir (185). Yine 6 dakika yürüme testindeki mutlak değerler, prognostik bilgiler sağlamaktadır.

Tablo 2.14. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının izlemi için önerilen değerlendirmeler ve zamanlamalar

	Başlangıçta	3–6 ayda bir*	6-12 ayda bir*	Tedavi değiştirildikten 3-6 ay sonra*	Klinik kötüleşme olması durumunda
Tıbbi değerlendirme ve fonksiyonel sınıfın saptanması	+	+	+	+	+
EKG	+	+	+	+	+
6DYT/Borg dispne skoru	+	+	+	+	+
KPET	+		+		+*****
EKO	+		+	+	+
Temel laboratuvar bulguları**	+	+	+	+	+
Genişletilmiş laboratuvar bulguları***	+		+		+
Kan gazı analizi****	+		+	+	+
Sağ kalp kateterizasyonu	+		+*****	+*****	+*****

ALAT: alanin aminotransferaz; **ASAT:** aspartat aminotransferaz; **KGA:** kan gazı analizi; **BNP:** beyin natriüretik peptidi; **KPET:** kardiyopulmoner egzersiz testi; **EKO:** ekokardiyografi; **EKG:** elektrokardiyogram; **ERA'lar:** endotelin reseptör antagonistleri; **FS:** fonksiyonel sınıf; **INR=** uluslararası normleştirilmiş oran; **NT-proBNP:** N-terminal pro-beyin natriüretik peptid; **SKK:** sağ kalp kateterizasyonu; **TSH:** tiroid stimulan hormon; **6DYT:** 6-dakikalık yürüme testi.

* Arada geçen süreler hasta gereksinimlerine uyarlanacaktır.

** Temel lab., kan sayımı, INR (K vitamini antagonistleri alan hastalarda), serum kreatinini, sodyum, potasyum, ASAT/ALAT (ERA alan hastalarda), bilirubin ve BNP/NT-proBNP'yi içerir.

*** Genişletilmiş lab., temel lab.'a ek olarak TSH, troponin, ürik asit, demir durumu (demir, ferritin, çözünür transferrin reseptörü) ve kişisel hasta gereksinimlerine göre diğer değişkenleri içerir.

**** Arteriyel veya arteriyelize edilmiş kapiller kanda; stabil hastalarda ya da KGA bulunmayan durumlarda periferik oksijen satürasyonu ile değiştirilebilir.

***** Düşünülmelidir.

***** Bazı merkezler, SKK'leri, izleme sırasında düzenli aralıklarda gerçekleştirir.

***** 2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'ndan alınmıştır.

Tablo 2.15. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda risk değerlendirmesi

Prognoz faktörleri* (Tahmini 1 yıllık ölüm riski)	Düşük risk <%5	Orta risk %5-10	Yüksek risk >%10
Sağ kalp yetersizliğinin klinik bulguları	Mevcut değil	Mevcut değil	Var
Semptomların ilerlemesi	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Arada sırada senkop**	Tekrarlayan senkop***
DSÖ-FK	I, II	III	IV
6 DYM	>440 m	165–440 m	<165 m
Kardiyo-pulmoner egzersiz testi	Zirve VO ₂ >15 ml/dk/kg (öngörülenin %65'inden fazlası) VE/VCO ₂ eğim <36	Zirve VO ₂ 11-15 ml/dk/kg (öngörülenin %35- 65) VE/VCO ₂ eğim 36-44,9	Zirve VO ₂ <11 ml/dk/kg (öngörülenin %35 den azı) VE/VCO ₂ ≥45
NT-proBNP plazma düzeyleri	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300- 1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT- proBNP >1400 ng/l
Görüntüleme (ekokardiyografi, KMR görüntülemesi)	RAA <18 cm ² Perikardiyal sıvı yok	RAA 18-26 cm ² Perikardiyal sıvı yok ya da minimal	RAA >26 cm ² Perikardiyal sıvı var
Hemodinamik bulgular	RAP <8 mmHg Kİ ≥2,5 l/dk/m ² SvO ₂ >%65	RAP 8-14 mmHg Kİ 2,0-2,4 l/dk/m ² SvO ₂ %60-65	RAP >14 mmHg Kİ <2,0 l/dk/m ² SvO ₂ <%60

6DYM: 6 dakikalık yürüme mesafesi; **BNP:** beyin natriüretik peptidi; **Kİ:** kardiyak indeks; **KMR:** kardiyak manyetik rezonans; **NT-proBNP:** N-terminal pro-beyin natriüretik peptid; **RAA:** sağ atriyal alan; **RAP:** sağ atriyum basıncı; **SvO₂:** mikst venöz oksijen satürasyonu; **VE/VCO₂:** dakika ventilasyonu-karbondiyoksit üretim ilişkisi; **VO₂:** oksijen tüketimi; **DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

* Önerilen değişkenlerin ve sınır değerlerinin çoğu, uzman görüşlerine dayanmaktadır. Prognostik bilgiler sağlayabilirler ve tedavi kararlarını yönlendirmek için kullanılabilirler, ancak bunların tek tek hastalara uygulanması dikkatlice yapılmalıdır. Bu değişkenlerinin çoğunun, çoğunlukla İPAH için onaylandığı ve yukarıda kullanılan sınır değerlerinin diğer PAH tipleri için geçerli olmayabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, onaylı tedavilerin kullanılması ve bunların değişkenler üzerine etkisi, risk değerlendirmesi sırasında göz önüne alınmalıdır.

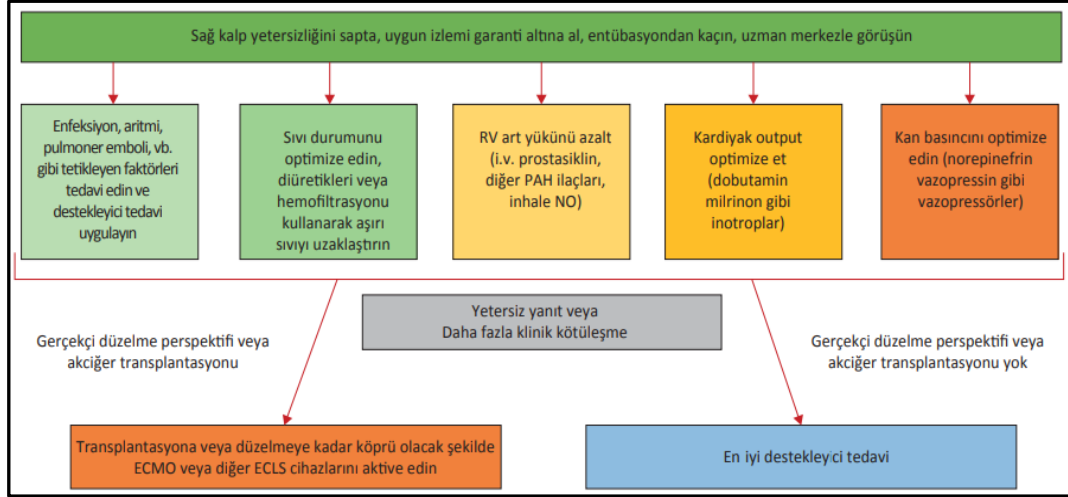
** Tempolu ya da ağır egzersiz sırasında bazen senkop ya da başka şekilde stabil hastada bazen ortostatik senkop.

*** Az veya düzenli aralıklarla fiziksel aktiviteyle dahi tekrarlayan senkop atakları.

**** 2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'ndan alınmıştır.

Önceden tedavi almamış PAH hastalarında başlangıç monoterapisi ya da başlangıç kombinasyon tedavisi tedavi edilmeyen hastalara kıyasla egzersiz kapasitesini, hemodinamiyi ve sonlanımı iyileştirebilir (186, 187). Şayet başlangıç tedavi yaklaşımıyla 3-6 ay içerisinde düşük risk durumuna ulaşırsa, tedaviye devam edilmeli ve yapılandırılmış takip oluşturulmalıdır. Ancak tedavi başlangıcına rağmen orta risk kategorisine ilerlenmesi durumunda; monoterapi başlanmış ise ikili kombinasyona geçilmesi, kombinasyon tedavisi alan hastalarda ise üçlü kombinasyon tedavisine yükseltme önerilmektedir. Macitentan ve sildenafil; riociguat ve bosentan, selexipag ve ERA ve/veya PDE5i kombinasyonları en yüksek öneri ve kanıtlara sahip kombinasyonlardır (188-190). ERA ve PDE-5i veya riociguat ile ikili kombinasyon tedavisinde orta risk durumunda olan hastalar için selexipag ilavesi düşünülmelidir (190). Selexipag içeren üçlü kombinasyon tedavisi alırken orta risk grubunda kalan veya yüksek riske ilerleyen hastalar için, s.c. veya i.v. prostasiklin analogları (PCA) düşünülmelidir. Başlangıç tedavisi yaklaşımı yüksek risk durumu ile sonuçlanırsa, i.v. PCA'ları içeren maksimal medikal tedavi önerilir (191). Maksimal medikal tedavi, s.c/i.v. PCA'yı içeren üçlü kombinasyon tedavisi olarak kabul edilir. Maksimal medikal tedaviye rağmen ilerleyen en ileri düzeydeki olgularda akciğer nakli gerekebilir ve palyatif veya köprüleme işlemi olarak balon atriyal septostomi düşünülebilir (192).

PH'da sağ kalp yetersizliği; uzun dönem mortalitenin en önemli nedenlerindendir. Bu hastaların yoğun bakımda yakın takibinin yapılması, kalp yetersizliğine neden olan veya katkıda bulunan faktörlerin tedavisi planlanmalı, dikkatli sıvı yönetimi yapılarak, ventrikül ard yükünü azaltmak ve kalp fonksiyonlarını iyileştirmeye yönelik tedavi stratejilerinin hedeflenmesi önerilmektedir. Sağ kalp yetersizliğinin tedavi edilebilir diğer nedenleri arasında bulunan enfeksiyon, anemi, tiroid fonksiyon bozukluğu, pulmoner emboli, aritmi gibi durumların saptanması ve tedavisi önem arz etmektedir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Şiddetli sağ kalp yetersizliği olan hastalarda terapötik yaklaşım

- * **RV:** sağ ventrikül; **PAH:** pulmoner arter hipertansiyonu; **NO:** nitrik oksit; **ECMO:** ekstrakorporeal membran oksijenasyonu; **ECLS:** Ektrakorporeal akciğer desteği.
- ** 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (6. WSPH) ‘Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda yoğun bakım, sağ ventrikül desteği ve akciğer nakli’ bölümünden alınmıştır.

Yoğun bakım hastalarında bozulmuş perfüzyon ve konjesyon, bağırsak duvarı geçirgenliğini değiştirir ve bakteri ve endotoksinlerin bağırsaktan dolaşıma geçmesine yol açabilir ve bu da sağ kalp yetersizliği olan hastalarda ölümlere sıkça katkıda bulunan sepsis ile sonuçlanmaktadır (193, 194). Ektrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) özel durumlarda, özellikle akciğer transplantasyonu adaylarında düşünülmelidir (195).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Amacı

Çalışmamızın amacı 01.01.2015-31.12.2019 tarihleri arasındaki 5 yıllık süreçte merkezimizde ekokardiyografi laboratuvarına başvurmuş olan hastalarda, ekokardiyografik olarak yüksek olasılıklı pulmoner hipertansiyon tanımına uyan hastaların pulmoner hipertansiyon etiyolojik nedenlerine göre gruplandırılması ve gruplar arası mortalite hızının kıyaslanması ve TRV değeri 2,8'in üzerinde olan ve orta olasılıklı pulmoner hipertansiyon tanımına uyan hasta grubu ile yüksek olasılıklı PH tanımına uyan hasta grubu arasındaki mortalite farkını belirlemektir.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya; 18.09.2020'de Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayının alınmasını takiben başlandı (Ek-1). Çalışmamız retrospektif nitelikte olup, 18.09.2020-10.09.2021 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.3. Çalışma Grubu

Çalışmaya 01.01.2015-31.12.2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ekokardiyografi laboratuvarına başvuran ve ekokardiyografi Access veri tabanındaki 25.944 hasta kaydı incelenerek başlanmıştır. 18 yaşın üstündeki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Mevcut olan mükerrer kayıtlar için PH tanımını karşılayan en erken tarihli ekokardiyografi raporu kaydedilmiş diğer raporları incelemeye alınmamıştır. Hastaların ekokardiyografik olarak PH olasılıkları düşük, orta, yüksek olarak belirlenmiştir ve çalışmaya;

Kategori 1 olarak nitelendirdiğimiz orta olasılıklı 5765 hasta ve

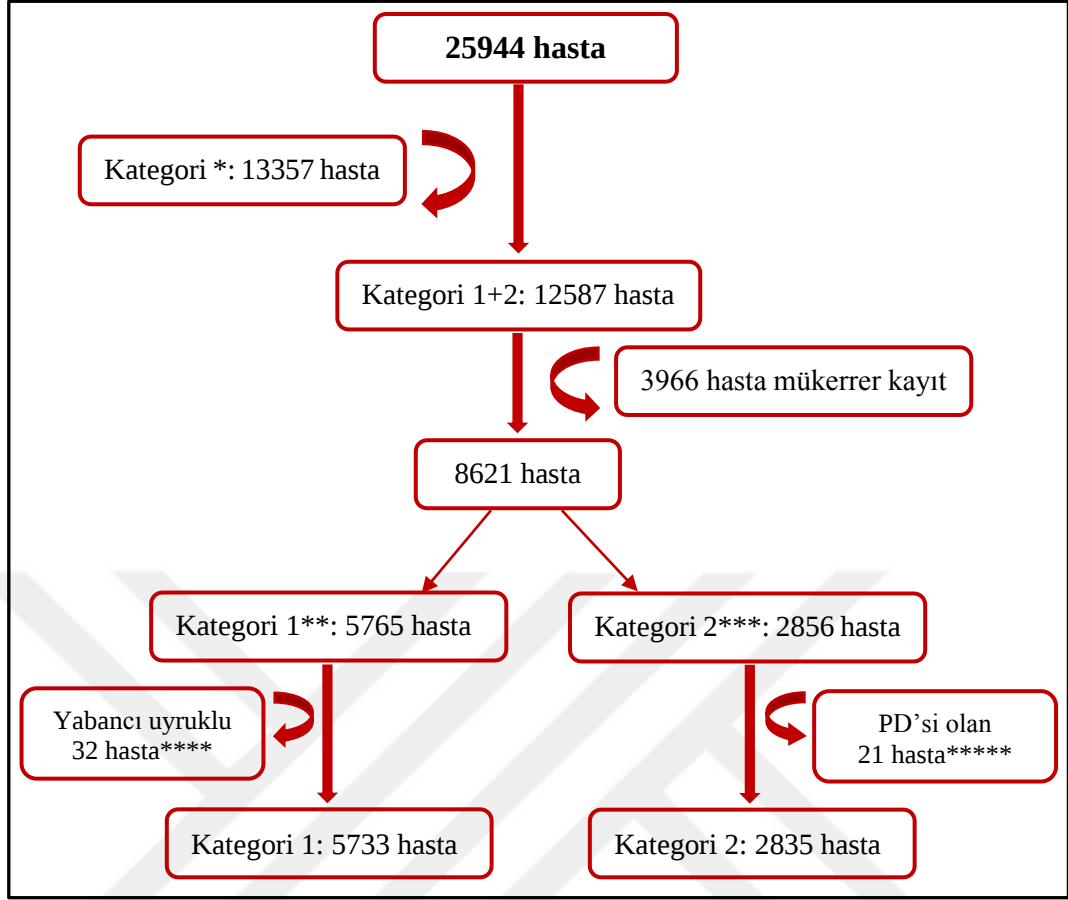
Kategori 2 olarak nitelendirdiğimiz yüksek olasılıklı 2856 hasta ile devam edilmiştir.

3.4. Dışlama Kriterleri

Ekokardiyografik olarak düşük olasılıklı PH tanımına uyan hastalar (TRV 2,8'in altında olup, eşlik eden ekokardiyografik bulgusu olmayan hastalar) çalışma dışı bırakılmıştır.

3.5. Veri Toplama / Çalışmaya Dahil Edilen Bilgiler

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümü ekokardiyografi laboratuvarı Access veri tabanındaki 01.01.2015-31.12.2019 tarihleri arasındaki kayıtlı 25944 hasta kaydı incelenerek çalışmaya başlanmıştır. Hastalar arasında TRV değerleri üzerinden kategorizasyon yapılmıştır. TRV değeri $\leq 2,8$ m/sn olan ve eşlik eden ek ekokardiyografik bulgusu olmayan düşük olasılıklı PH hastaları Kategori 0 olarak tanımlanmıştır. TRV değeri veya pulmoner arter basıncı belirtilmemiş ve pulmoner hipertansiyonu destekleyecek ekokardiyografik bulgusu (sağ atriyal dilatasyon, sağ boşluklarda genişleme, pulmoner arter çapında artış...) olmayan hastalar Kategori 0 içerisine dahil edilerek çalışma dışı bırakılmıştır. Her bir hastanın ekokardiyografi raporu ayrıntılı incelenerek TRV değeri ve ek ekokardiyografik bulguların varlığına bakılarak PH olasılığı belirlenmiştir. PH olasılığı orta olan 'TRV $\leq 2,8$ m/sn olup eşlik eden ek 2 ekokardiyografik bulgusu olan ya da TRV 2,8-3,4 m/sn arasında olup eşlik eden ek 2 ekokardiyografik bulgusu olmayan' hasta grubunu Kategori 1 şeklinde; PH olasılığı yüksek yani 'TRV 2,8-3,4 m/sn arasında olup eşlik eden ek 2 ekokardiyografik bulgusu olan ya da TRV $> 3,4$ m/sn üzerinde olan' hasta grubu ise Kategori 2 olarak tanımlanmıştır.



Şekil 3.1. Çalışma kategorilerinin oluşturulmasına dair akış şeması

- * Kategori 0: TRV $\leq 2,8$ m/sn olan ve eşlik eden ek ekokardiyografik bulgusu olmayan düşük olasılıklı PH tanımına uyan hasta grubu.
- ** Kategori 1: TRV $\leq 2,8$ m/sn olup eşlik eden ek 2 ekokardiyografik bulgusu olan ya da TRV 2,8-3,4 m/sn arasında olup eşlik eden ek 2 ekokardiyografik bulgusu olmayan, orta olasılıklı PH tanımına uyan hasta grubu.
- *** Kategori 2: TRV 2,8-3,4 m/sn arasında olup eşlik eden ek 2 ekokardiyografik bulgusu olan ya da TRV $> 3,4$ m/sn üzerinde olan yüksek olasılıklı PH tanımına uyan hasta grubu.
- **** Kategori 1'de yer alan 32 hasta yabancı uyruklu olması nedeniyle ölüm kalım bilgine ulaşamadığından çalışma dışı bırakılmıştır.
- ***** Kategori 2'de yer alan ve pulmoner darlık nedeniyle TRV değeri yüksek saptanmış pulmoner hipertansiyonu bulunmayan 21 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Kategori 1 dediğimiz 5765 hastanın 32 si yabancı uyruklu olması nedeniyle ölüm kalım bilgisine ulaşamadığından çalışma dışı bırakılmıştır. Bu şekilde 5733 orta olasılıklı pulmoner hipertansiyon hastasının yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri, triküspit yetersizlik velositesi (TRV) ve ekokardiyografik olarak TRV üzerinden hesaplanmış sistolik pulmoner arter basınç verileri girilmiştir. Doğum

tarihi ve ekokardiyografi tarihleri de ayrıca belirtilmiş olup yaş için hastaların belirtilen ekokardiyografi tarihinde bulunduğu yaşı baz alınmıştır. Son olarak hastaların ‘Ölüm Bildirim Sistemi’nden ölüm kalım bilgisine ulaşılmıştır eğer hasta yaşamıyor ise ölüm tarihleri de ayrıca belirtilmiştir.

Kategori 2 dediğimiz 2856 hastanın ise 21 tanesi pulmoner darlık veya Fallot teralojisi olgusu veya pulmoner kapak replasmanı olan hastalar olup, sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu ve/veya pulmoner darlık nedeniyle triküspit regürjitasyon hızı yüksek saptandığı için bu 21 kişi de çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 2835 yüksek olasılıklı PH hastalarının yaş, cinsiyet, doğum tarihi, ekokardiyografi tarihi (benzer şekilde yaş için ekokardiyografi yapıldığı tarihteki yaşı kaydedilmiştir.) hasta yaşamıyor ise ölüm tarihi (status tarihi) gibi demografik verileri; risk faktörleri olarak diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara, obezite, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay öyküsü, periferik arter hastalığı öykülerinin varlığı araştırılmış ve kaydedilmiştir. Konjestif kalp yetmezliğine dair semptom ve bulguların varlığı da hasta dosya bilgileri incelenerek not edilmiştir. Pulmoner hipertansiyon olasılığını değerlendirirken yararlandığımız ekokardiyografi raporundaki LVEDÇ (sol ventrikül end-diyastolik çap), LVESÇ (sol ventrikül end-sistolik çap) çapları, EF değeri, duvar kalınlıkları, sol, LA (sol atriyum) çapı ile; ekokardiyografide saptanan valvülopati, sağ boşluklarda dilatasyon, D-septum ve septal bounce varlığı, pulmoner akımda çentiklenme, vena cava plethoresi gibi bulgular da kaydedilmiştir. Ayrıca ekokardiyografi raporunda belirtilmişse triküspid ve pulmoner yetersizlik hızı, mean pulmoner arter basıncı (mPAB), pulmoner arter çapı da sayısal veri olarak kaydedilmiştir. Ek olarak hastaların sağ kalp kateterizasyonu yapıp yapılmadığı incelenmiştir. Sağ kalp kateterizasyonu yapılmış hastalarda kateterizasyon ile ölçülmüş mean PAB, sistolik PAB, diyastolik PAB, sağ atriyal basınç, pulmoner kapiller wedge basınç (PCWP), sol ventrikül end-diyastolik basınç (LVEDP), aort sistolik basıncı, aort diyastolik basıncı, eğer ayrıntılı raporda mevcut ise mixt venöz oksijen saturasyonu, pulmoner vasküler rezistans (PVR), sistemik vasküler rezistans (SVR), kardiyak debi, kardiyak indeks değerleri ve sağ kalp kateterizasyon tarihi kaydedilmiştir. Ayrıca hastaları alt gruplar açısından sınıflandırmak için dosya incelemesi yapılırken obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), obstrüktif akciğer hastalığı

(OAH), restriktif akciğer hastalığı (RAH), akut pulmoner emboli öyküsü, ile konjenital kalp hastalığı, bağ doku hastalığı, trombofili, portal hipertansiyon, HIV, malignite öykülerinin varlığı da belirlenerek veri kaydı yapılmıştır. Yine klasifikasyonda bize yardımcı olmuş solunum fonksiyon test sonucu, akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafi sonucu, helyum difüzyon test sonuçları ayrıca kaydedilmiştir. Laboratuvar tetkiklerinde otoimmün antikor sorgusu yapılarak otoantikor pozitifliği mevcut ise kaydı yapılmıştır. PH gelişimine neden olabilecek hastanın spesifik ilaç kullanım öyküsü mevcut ise (dasatinib vb..) kullandığı ilaç ismi kaydedilmiştir.

Kategori 2 (yüksek olasılıklı PH) hastalarının yukarıda belirtilen tetkikleri incelenerek 1 ve 7 arasında olmak üzere hastalar 7 grup olarak klasifiye edilmiştir. İlk 5 grup 2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'nun da belirttiği alt grupları tanımlamaktadır. Son 2 grup ise eldeki verilerle kesin klasifikasyonu yapılamayan ya da hiç tetkik edilmemiş veya hiç verisine ulaşamamış hastaları içermektedir.

Grup 1: Pulmoner arteriyel hipertansiyon

Grup 2: Sol kalp hastalığına bağlı gelişmiş PH

Grup 3: Akciğer hastalığı ya da hipoksi ilişkili PH

Grup 4: Pulmoner arteriyel tıkanıklık ilişkili PH

Grup 5: Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Birden Fazla Etken İçeren PH

Grup 6: Eldeki tetkikler yetersiz olduğu için kesin sınıflama yapılamamış hasta grubu

Grup 7: Hiç ileri tetkik edilmemiş veya tetkik sonuçlarına hiç ulaşamadığı için sınıflama yapılamamış hasta grubu

Çalışma sonucunda Kategori 2 PH hastalarının klasifikasyonu yapılarak, alt grup dağılım oranları belirlenmiştir. Sağ kalp kateterizasyonu yapılma oranı ve kateterizasyon ile invaziv PH varlığının gösterilerek tanının doğrulanma oranları da belirlenmiştir. Yine sağ kalp kateterizasyonu yapılmış hastalar arasında prekapiller/postkapiller PH dağılımına, PVR değeri ölçülmüş hastalarda ayrıntılı prekapiller, izole postkapiller ya da kombine pre/post kapiller dağılım oranlarına bakılmıştır. Ekokardiyografik olarak yapılmış klasifikasyon ile kateter sonucunun birbiri ile uyumlu olma oranı incelenmiştir. Son olarak Kategori 2 PH hastaları arasında; grup eko, yaş, cinsiyet, sistolik PAB, diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter

hastalığı, kronik böbrek hastalığı, sigara, SVO, periferik arter hastalığı, malignite ve EF değer ve değişkenleri karşılaştırılarak mortalite farkına bakılmıştır. Ayrıca Kategori 1 ve Kategori 2 arasında yaş, cinsiyet ve sistolik PAB değerleri karşılaştırılarak kategoriler arası mortalite farkına bakılmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 24 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, yüzde ve standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Student t testi kullanılmıştır. Kategori 1 (orta olasılıklı PH) ve Kategori 2 (yüksek olasılıklı PH) hastaları arasında yaş, cinsiyet ve sistolik PAB değerleri hesaba katılarak 2 kategori arasındaki mortalite farkına bakılmıştır; ayrıca Kategori 2 hastalarında ise yaş, ekokardiyografik grup, diyabetes mellitus varlığı, hipertansiyon varlığı, sigara faktörü, kronik böbrek hastalığı varlığı, malignite varlığı, EF ve sistolik PAB değerlerinin mortaliteye etkisi araştırılmıştır. Mortalite çıktısı bu çalışmada iki şekilde ölçülmüştür. Birincisi ki-kare testi ve lojistik regresyon analizi kullanılarak toplam sayı üzerinden kaç kişinin öldüğünün hesaplanmasıyla elde edildi. Bu durumda olguların ne kadar süre yaşamış olduğu göz ardı edilmektedir. İkincisi ise sağkalım sürelerinin de dikkate alındığı Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizleri ile ortalama yaşam süreleri ve mortaliteye etkili faktörlerin analizi yapılmıştır. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. P değerinin çok küçük olduğu durumlarda p değeri $p < 0,001$ olarak ifade edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Kategori 2 (yüksek olasılıklı) PH olan 2835 hastanın ekokardiyografik olarak klasifikasyonu ile başlanmıştır. 137 hasta Grup 1 (pulmoner arteriyel hipertansiyon), 2232 hasta Grup 2 (Sol kalp hastalığına bağlı gelişmiş PH), 212 hasta Grup 3 (Akciğer hastalığı ya da hipoksi ilişkili PH), 132 hasta Grup 4 (Pulmoner arteriyel tıkanıklık ilişkili PH), 17 hasta Grup 5 (Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Birden Fazla Etken İçeren PH), 51 hasta Grup 6 (Eldeki tetkikler ile sınıflama yapılamamış hasta grubu), 54 hasta Grup 7 (Hiç tetkik edilmemiş hasta grubu) olarak sınıflanmıştır. Bu rakamlara göre çalışmaya dahil edilen yüksek olasılıklı PH hastalarının %78,7'sini Grup 2 yani sol kalp patolojisine sekonder gelişmiş PH hastaları oluşturmaktadır. İkinci sıklıkta Grup 3 hastaları (%7,5) görülmüştür. Grup 1 ve Grup 4 Kategori 2'deki hastaların %4,8 ve %4,7'sini oluşturmıştır. Grup 5'in görülme oranı %0,6 iken; Kategori 2'deki hastaların %3,7'sini tetkik yetersizliği nedeniyle sınıflama yapılamamış ya da ekokardiyografi sonucu sonrasında PH açısından hiç tetkik edilmemiş hastaları içeren Grup 6 ve Grup 7 oluşturmaktadır (Tablo 4.3).

Tablo 4.1. Tüm olguların hasta grupları, yaş grupları ve cinsiyet bilgilerine göre dağılımı

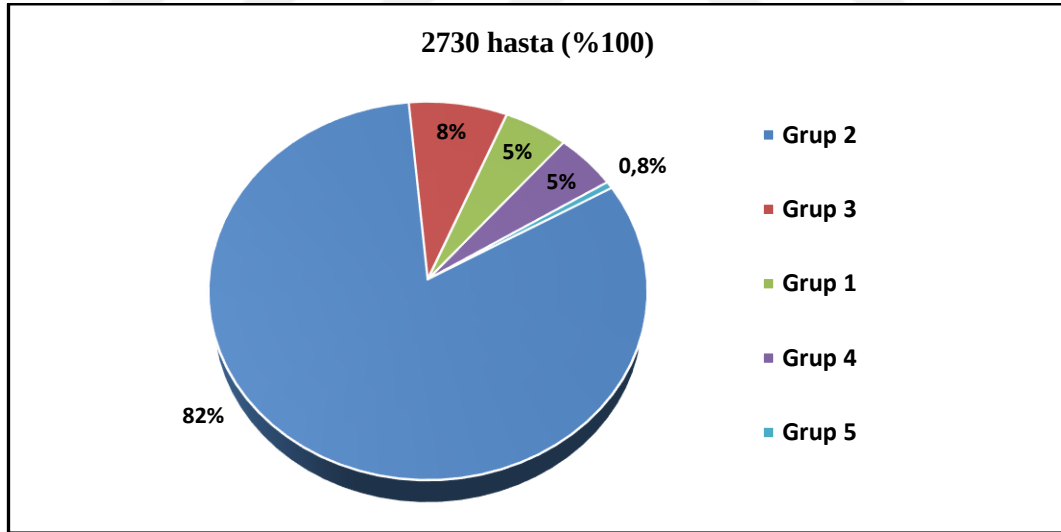
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Olgu Grupları		
Grup 2 yüksek olasılıklı PH hastaları	2835	33,1
Grup 1 orta olasılıklı PH hastaları	5733	66,9
Cinsiyet		
Kadın	4455	52,0
Erkek	4113	48,0
Yaş grupları		
50'nin altı	1384	16,2
50,0-59,9 arası	1352	15,8
60,0-69,9 arası	2262	26,4
70,0-79,9 arası	2229	26,0
80 ve üzeri	1341	15,7

Tablo 4.2. Tüm olguların yaş, triküs pit regürjitasyon hızı (TRV) ve sistolik pulmoner arter basıncı (PASB) değeri aralıkları

	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Yaş	9,60	102,00	64,6941	15,45516
TRV	2,1	6,5	3,264	,4238
PASB	29,6	181,0	55,284	12,4769

Tablo 4.3. Yüksek olasılıklı PH hastalarının sınıflandırma dağılım oranları

	Sıklık	Yüzde (%)
Grup 1	137	4,8
Grup 2	2232	78,7
Grup 3	212	7,5
Grup 4	132	4,7
Grup 5	17	0,6
Grup 6	51	1,8
Grup 7	54	1,9
TOTAL	2835	100,0



Şekil 4.1. Tetkik yetersizliği nedeniyle sınıflandırma yapılamamış hastalar hariç tutulduğunda Kategori 2 (Yüksek Olasılıklı PH) hastalarının gruplar arası dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların %49,7'sini (n:1410) kadın, %50,3'ünü (n:1425) erkekler oluşturmaktadır. Cinsiyet için sınıflandırma dağılımına bakıldığında; PAH sınıfının (Grup 1) %73'ü (n:100) kadın, %27'si (n: 37) erkek

hastalardan; sol kalp patolojisine bağlı gelişmiş PH sınıfının (Grup 2) %48,6'sı (n: 1085) kadın, %51,4'ü (n: 1147) erkek hastalardan; akciğer hastalığı-hipoksi ilişkili PH sınıfının (Grup 3) %34'ü (n:72) kadın, %66'sı (n:140) erkek hastalardan; pulmoner arter tıkanıklığına bağlı PH sınıfının (Grup 4) %59,8'si (n:79) kadın, %40,2'si (n:53) erkek hastalardan; mekanizmaları belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren PH (Grup 5) sınıfının %52,9'u (n:9) kadın,%47,1'i (n:8) erkek hastalardan oluşmaktadır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Yüksek olasılıklı PH hastalarının klasifikasyonlara göre cinsiyet dağılım oranları

			Grup -Eko							Toplam
			Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7	
Cinsiyet	Kadın	n	100	1085	72	79	9	32	33	1410
		%	73,0%	48,6%	34,0%	59,8%	52,9%	62,7%	61,1%	49,7%
	Erkek	n	37	1147	140	53	8	19	21	1425
		%	27,0%	51,4%	66,0%	40,2%	47,1%	37,3%	38,9%	50,3%
Toplam		n	137	2232	212	132	17	51	54	2835

Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbiditeleri incelendiğinde; diyabetes mellitus hastaların %32,7'sinde (n:928), hipertansiyon %32,7'sinde (n:1643), sigara %18,3'ünde (n:520), kronik böbrek hastalığı %31,6'sında (n:897), koroner arter hastalığı %33,4'ünde (n:948), serebrovasküler hastalık öyküsü %6,1'inde (n:173), periferik arter hastalığı öyküsü %1,4'ünde (n:39), malignite öyküsü ise %10'unda (n:284) saptanmıştır. Alt gruplar içindeki komorbidite dağılımına bakıldığında, diyabetes mellitus; PAH sınıfının (Grup 1) %19'unda (n:26), sol kalp patolojisine bağlı gelişmiş PH sınıfının (Grup 2) %35'inde (n: 781), akciğer hastalığı-hipoksi ilişkili PH sınıfının (Grup 3) %24,5'inde (n:52), pulmoner arter tıkanıklığına bağlı PH sınıfının (Grup 4) %31,8'inde (n:42), mekanizmaları belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren PH (Grup 5) sınıfının %11,8'inde (n:2) bulunmaktadır. Hipertansiyon; PAH sınıfının (Grup 1) %28,5'inde (n:39), sol kalp patolojisine bağlı gelişmiş PH sınıfının (Grup 2) %61,9'unda (n: 1382), akciğer hastalığı-hipoksi ilişkili PH sınıfının (Grup 3) %42,9'unda (n:91), pulmoner arter tıkanıklığına bağlı PH sınıfının (Grup 4) %63,6'sında (n:84), mekanizmaları

belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren PH (Grup 5) sınıfının %41,2'sinde (n:7) bulunmaktadır. Sigara ve/veya tütün kullanımı; PAH sınıfının (Grup 1) %10,9'unda (n:15), sol kalp patolojisine bağlı gelişmiş PH sınıfının (Grup 2) %17,1'inde (n: 382), akciğer hastalığı-hipoksi ilişkili PH sınıfının (Grup 3) %41,5'inde (n:88), pulmoner arter tıkanıklığına bağlı PH sınıfının (Grup 4) %13,6'sında (n:18), mekanizmaları belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren PH (Grup 5) sınıfının %23,5'inde (n:4) bulunmaktadır. Kronik böbrek hastalığı; PAH sınıfının (Grup 1) %8,8'inde (n:12), sol kalp patolojisine bağlı gelişmiş PH sınıfının (Grup 2) %35,7'sinde (n: 797), akciğer hastalığı-hipoksi ilişkili PH sınıfının (Grup 3) %17'sinde (n:36), pulmoner arter tıkanıklığına bağlı PH sınıfının (Grup 4) %20,5'inde (n:27), mekanizmaları belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren PH (Grup 5) sınıfının %82,4'ünde (n:14) bulunmaktadır. Koroner arter hastalığı; PAH sınıfının (Grup 1) %7,3'ünde (n:10), sol kalp patolojisine bağlı gelişmiş PH sınıfının (Grup 2) %38,8'inde (n: 865), akciğer hastalığı-hipoksi ilişkili PH sınıfının (Grup 3) %17,9'unda (n:38), pulmoner arter tıkanıklığına bağlı PH sınıfının (Grup 4) %16,7'sinde (n:22), mekanizmaları belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren PH (Grup 5) sınıfının %11,8'inde (n:2) bulunmaktadır. Serebrovasküler olay öyküsü; PAH sınıfının (Grup 1) %0,7'sinde (n:1), sol kalp patolojisine bağlı gelişmiş PH sınıfının (Grup 2) %6,6'sında (n:148), akciğer hastalığı-hipoksi ilişkili PH sınıfının (Grup 3) %6,6'sında (n:14), pulmoner arter tıkanıklığına bağlı PH sınıfının (Grup 4) %16,7'sinde (n:5) bulunmaktadır. Mekanizmaları belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren PH (Grup 5) sınıfında SVO öyküsü olan hasta bulunmamaktadır. Periferik arter hastalığı; PAH sınıfının (Grup 1) %7,3'ünde (n:6), sol kalp patolojisine bağlı gelişmiş PH sınıfının (Grup 2) %38,8'inde (n: 29), akciğer hastalığı-hipoksi ilişkili PH sınıfının (Grup 3) %17,9'unda (n:2), pulmoner arter tıkanıklığına bağlı PH sınıfının (Grup 4) %16,7'sinde (n:2) bulunmaktadır iken, mekanizmaları belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren PH (Grup 5) sınıfında periferik arter hastalığı öyküsü olan hasta bulunmamaktadır. Malignite öyküsü; PAH sınıfının (Grup 1) %8'inde (n:11), sol kalp patolojisine bağlı gelişmiş PH sınıfının (Grup 2) %8,4'ünde (n: 188), akciğer hastalığı-hipoksi ilişkili PH sınıfının (Grup 3) %18,4'ünde (n:39), pulmoner arter tıkanıklığına bağlı PH sınıfının (Grup

4) %16,7'sinde (n:22), mekanizmaları belirsiz ve/veya birden fazla etken içeren PH (Grup 5) sınıfının %5,9'unda (n:1) bulunmaktadır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Yüksek olasılıklı PH hastalarının komorbidite dağılımları

			Grup -Eko							Toplam
			Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7	
DM	Var	n	26	781	52	42	2	14	11	928
		%	19,0%	35,0%	24,5%	31,8%	11,8%	27,5%	20,4%	32,7
	Yok	n	111	1451	160	90	15	37	43	1907
		%	81,0%	65,0%	75,5%	68,2%	88,2%	72,5%	79,6%	67,3
HT	Var	n	39	1382	91	84	7	26	14	1643
		%	28,5%	61,9%	42,9%	63,6%	41,2%	51,0%	25,9%	32,7
	Yok	n	98	850	121	48	10	25	40	1192
		%	71,5%	38,1%	57,1%	36,4%	58,8%	49,0%	74,1%	67,3
Sigara	Var	n	15	382	88	18	4	9	4	520
		%	10,9%	17,1%	41,5%	13,6%	23,5%	17,6%	7,4%	18,3
	Yok	n	96	1522	99	90	13	35	40	1895
		%	70,1%	68,2%	46,7%	68,2%	76,5%	68,6%	74,1%	66,8
	Bilinmiyor	n	26	328	25	24	0	7	10	420
		%	19,0%	14,7%	11,8%	18,2%	0,0%	13,7%	18,5%	14,8%
KBH	Var	n	12	797	36	27	14	7	4	897
		%	8,8 %	35,7%	17,0%	20,5%	82,4%	13,7%	7,4%	31,6%
	Yok	n	125	1435	176	105	3	44	50	1938
		%	91,2%	64,3%	83,0%	79,5%	17,6%	86,3%	92,6%	68,4%
KAH	Var	n	10	865	38	22	2	6	5	948
		%	7,3 %	38,8%	17,9%	16,7%	11,8%	11,8%	9,3%	33,4%
	Yok	n	127	1367	174	110	15	45	49	1887
		%	92,7%	61,2%	82,1%	83,3%	88,2%	88,2%	90,7%	66,6%
SVO	Var	n	1	148	14	5	0	3	2	173
		%	0,7%	6,6%	6,6%	3,8%	0,0%	5,9%	3,7%	6,1%
	Yok	n	136	2084	198	127	17	48	52	2662
		%	99,3%	93,4%	93,4%	96,2%	100,0%	94,1%	96,3%	93,9%
PAH	Var	n	6	29	2	2	0	0	0	39
		%	4,4%	1,3%	0,9%	1,5%	0,0%	0,0%	0,0%	1,4%
	Yok	n	131	2203	210	130	17	51	54	2796
		%	95,6%	98,7%	99,1%	98,5%	100,0%	100,0%	100,0%	98,6%
Malignite	Var	n	11	188	39	22	1	12	11	284
		%	8,0%	8,4%	18,4%	16,7%	5,9%	23,5%	20,4%	10,0%
	Yok	n	126	2044	173	110	16	39	43	2551
		%	92,0%	91,6%	81,6%	83,3%	94,1%	76,5%	79,6%	90,0%

** **DM:** Diyabetes Mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **PAH:** Periferik arter hastalığı, **SVO:** Serebrovasküler olay

Kategori 2'deki (yüksek olasılıklı PH) hastaların PH alt gruplarına göre yaş ortalamaları Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. PH alt gruplarına göre hastaların yaş ortalaması

Yaş				
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Grup 1	18	86	46,21	19,011
Grup 2	18	102	67,07	14,614
Grup 3	19	94	68,33	13,032
Grup 4	19	92	66,02	15,472
Grup 5	18	71	42,47	13,911
Grup 6	19	90	63,10	16,487
Grup 7	19	98	61,02	17,974

Hastaların ekokardiyografik olarak TRV üzerinden hesaplanan PASB değerleri Grup 1 hastalarda $85,55 \pm 28,65$ mmHg, Grup 2 hastalarda $65,64 \pm 12,88$ mmHg, Grup 3 hastalarda $70,23 \pm 15,01$ mmHg, Grup 4 hastalarda $71,10 \pm 18,12$ mmHg, Grup 5 hastalarda ise $64,97 \pm 14,43$ mmHg olarak saptanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. PH alt gruplarında ekokardiyografik triküspid regürjitasyon velositesi üzerinden hesaplanmış tahmini pulmoner arter sistolik basınç değerleri

PASB				
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Grup 1	45,6	165,0	85,551	28,6506
Grup 2	43,3	165,0	65,646	12,8868
Grup 3	45,6	133,0	70,239	15,0130
Grup 4	45,6	181,0	71,103	18,1222
Grup 5	45,6	100,3	64,976	14,4326
Grup 6	46,2	120,1	64,335	13,0792
Grup 7	45,6	116,0	62,398	13,3299

Hastaların ekokardiyografik olarak hesaplanmış sol ventrikül 'Ejeksiyon Fraksiyonu (EF)' değerleri Grup 1'de 62 ± 8 , Grup 2'de 49 ± 16 , Grup 3'te 61 ± 6 , Grup 4'e 61 ± 8 , Grup 5'te 59 ± 10 olarak saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. PH alt gruplarında hastaların ekokardiyografik olarak hesaplanmış sol ventrikül ‘Ejeksiyon Fraksiyonu’ değerleri

LVEF				
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Grup 1	%25	%83	%62,34	%8,332
Grup 2	%8	%80	%49,07	%16,113
Grup 3	%30	%78	%61,70	%06,628
Grup 4	%15	%73	%61,86	%08,104
Grup 5	%28	%72	%59,59	%10,724
Grup 6	%48	%76	%63,22	%05,974
Grup 7	%55	%75	%64,07	%04,046

Ekokardiyografik olarak PH olasılığı yüksek olan Kategori 2’deki 2835 hastanın 231’ine (%8.1); ekokardiyografik olarak PH olasılığı orta düzeyde olan 5733 kategori 1 hastasının 58’ine (%0,01) tanısal doğrulama amacıyla sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılmıştır. Sağ kalp kateterizasyonu yapılan 231 hastanın %90,4’ünde (n:209) invazif olarak mPAB değeri >20 mmHg olarak ölçülmüştür. Kategori 2’de SKK yapılmış olan hastaların sadece %9,6’sında invazif mPAB ≤20 mmHg saptanarak PH dışlanmıştır. PH olasılığı orta düzeydeki Kategori 1 hastalarının %74,1’inde (n:43) SKK sonucunda PH saptanmış; %25,9’unda (n:15) ise PH olmadığı saptanmıştır. Toplamda SKK yapılmış 289 hastanın %87,2’sinde (n:252) invazif olarak PH doğrulanmıştır. Bunların %14,9’unu (n:43) kategori 1; %72,3’ünü (n:209) kategori 2 hastaları oluşturmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kategori 1 ve 2 hastalarında yapılan sağ kalp kateterizasyonu ile PH tanısının doğrulanma oranları

			İnvazif PH Varlığı		Toplam
			Yok	Var	
Kategori - EKO	Kategori 1: Orta Olasılıklı PH	n	15	43	58
		%	25,9%	74,1%	100,0%
	Kategori 2: Yüksek Olasılıklı PH	n	22	209	231
		%	9,6%	90,4%	100,0%
Toplam		n	37	252	289
		%	12,8%	87,2%	100,0%

SKK yapılmış hastaların kateterizasyon raporları incelendiğinde Kategori 1'deki orta olasılıklı PH hastalarının 1'inde, Kategori 2'deki yüksek olasılıklı PH hastalarının 4'ünde PCWP/ LVEDP değerlerine bakılmadığından prekapiller / postkapiller PH ayrımı yapılamamıştır. SKK yapılmış 284 hastanın %13'ünde (n:37) PH saptanmamıştır. SKK yapılan hastaların %41,5'inde (n:118) prekapiller, %45,4'ünde (n:129) postkapiller PH tespit edilmiştir. Kategori 1'deki hastaların %26,3'ünde (n:15) PH saptanmamış; %28,1'inde (n:16) prekapiller PH; %45,6'sında (n:26) postkapiller PH saptanmıştır. Kategori 2'deki hastaların ise %9,7'sinde (n:22) PH saptanmamış iken, %44,9'unda (n:102) prekapiller PH, %45,4'ünde (n:103) postkapiller PH saptanmıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Sağ kalp kateterizasyonu yapılmış olan Kategori 1 ve 2 hastalarında prekapiller / post kapiller PH oranları

			Pre-Post kapiller PH tipi			Toplam
			PH yok	Prekapiller PAH	Postkapiller PH	
Kategori -EKO	Kategori 1: Orta Olasılıklı PH	n	15	16	26	57
		%	26,3%	28,1%	45,6%	100%
	Kategori 2: Yüksek Olasılıklı PH	n	22	102	103	227
		%	9,7%	44,9%	45,4%	100%
Toplam		n	37	118	129	284
		%	13,0%	41,5%	45,4%	100,0%

Tablo 4.11. Sağ kalp kateterizasyonu yapılmış Kategori 1 ve 2 hastalarında ayrıntılı prekapiller / post kapiller / kombine pre ve post kapiller PVH oranları

			İnvazif PH tipi				Toplam
			PH yok	Pre- kapiller	Post- kapiller	Kombine pre ve post- kapiller	
Kategori -EKO	Kategori 1: Orta Olasılık PH	n	2	8	1	5	16
		%	12,5%	50,0%	6,2%	31,2%	100%
	Kategori 2: Yüksek Olasılık PH	n	18	95	20	39	172
		%	10,5%	55,2%	11,6%	22,7%	100%
Toplam		n	20	103	21	44	188
		%	10,6%	54,8%	11,2%	23,4	100,0%

Kategori 2’de yer alan hasta alt gruplarına SKK yapılma oranları incelendiğinde: ekokardiyografik olarak Grup 1 olarak değerlendirilmiş hastaların %53,6’sına (n:74), Grup 2 olarak değerlendirilmiş hastaların %5,1’ine (n:114), Grup 3 olarak değerlendirilmiş hastaların %5,1’ine (n:11), Grup 4 olarak değerlendirilmiş hastaların %15,7’sine (n:21) ve Grup 5 olarak değerlendirilmiş hastaların %11,8’ine (n:2) sağ kalp kateterizasyonu yapılmıştır (Tablo 4.12). Bu hastalarda SKK sonucunda invazif olarak PH saptanma oranları Tablo 4.13’te özetlenmiştir (Tablo 4.13).

Tablo 4.12. Sağ kalp kateterizasyonu yapılan hastaların Kategori 2’deki PH alt gruplarına göre dağılımları

			SKK		Toplam
			Yok	Var	
EKO-Grup	Grup 1	n	64	74	138
		%	46,4%	53,6%	100%
	Grup 2	n	2118	114	2232
		%	94,9%	5,1%	100%
	Grup 3	n	199	11	210
		%	94,8%	5,2%	100%
	Grup 4	n	112	21	133
		%	84,3%	15,7%	100%
	Grup 5	n	15	2	17
		%	88,2%	11,8%	100%
	Grup 6	n	44	7	51
		%	86,3%	13,7%	100%
	Grup 7	n	52	2	54
		%	96,3%	3,7%	100%
Toplam		n	2604	231	2835
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 4.13. Sağ kalp kateterizasyon yapılmış hastalarda invaziv olarak PH tespit edilme oranları

			İnvazif PH varlığı		Toplam
			İnvazif- PH Yok	İnvazif PH Var	
EKO-Grup	Grup 1	n	8	66	74
		%	10,9%	89,1%	101
	Grup 2	n	4	110	114
		%	3,6%	96,4%	100
	Grup 3	n	1	10	11
		%	9,1%	90,9%	100
	Grup 4	n	2	19	21
		%	9,6%	90,4%	100
	Grup 5	n	0	2	2
		%	0,0%	100,0%	100
	Grup 6	n	5	2	7
		%	71,4%	28,6%	100
	Grup 7	n	2	0	2
		%	100,0%	0,0%	100
Toplam		n	22	209	229
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Sağ kalp kateter sonuçları baz alındığında Grup 1 alt grubundaki hastaların %86,4'ünde (n:64) prekapiller PH; %2,7'sinde (n:2) postkapiller PH saptanmıştır. Grup 2'deki hastaların %6,3'ünde (n:5) prekapiller PH, %90,1'inde (n:101) postkapiller PH saptanmıştır. Grup 3 olarak değerlendirilmiş hastaların %90,9'unda (n:10) prekapiller PH saptanmış olup, kateterizasyon sonucu postkapiller PH ile uyumlu olan saptanmamıştır. Grup 4 alt grubundaki hastaların %85,7'sinde (n:18) prekapiller PH, %4,8'inde (n:1) postkapiller PH saptanmıştır. Grup 5'teki hastaların tamamı (n:2) prekapiller PH ile uyumlu bulunmuştur (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Sağ kalp kateterizasyonu ile saptanan prekapiller ve postkapiller PH'nun alt gruplara göre dağılımları

			Pre-Post Kapiller PH tipi			Toplam
			PH yok	Prekapiller PAH	Postkapiller PH	
EKO-Grup	Grup 1	n	8	64	2	74
		%	10,9%	86,4%	2,7%	100
	Grup 2	n	4	5	101	110
		%	3,6%	6,3%	90,1%	100
	Grup 3	n	1	10	0	11
		%	9,1%	90,9%	0,0%	100
	Grup 4	n	2	18	1	21
		%	9,5%	85,7%	4,8%	100
	Grup 5	n	0	2	0	2
		%	0,0%	100,0%	0,0%	100
	Grup 6	n	5	2	0	7
		%	71,4%	28,6%	0,0%	100
	Grup 7	n	2	0	0	2
		%	100,0%	0,0%	0,0%	100
Toplam		n	22	101	104	229
		%	9,6%	44,1%	45,4%	100,0%

Kateterizasyon sonucu elde edilen PVR değerleri baz alınarak ayrıca detaylı prekapiller / postkapiller / kombine pre ve post kapiller PVH varlığı da incelenmiştir. Buna göre Grup 1 olarak değerlendirilmiş hastaların %9'unda (n:6) PVH saptanmamıştır. %89,6'sında (n:60) prekapiller PVH; %1,5'inde (n:1) kombine pre ve post kapiller PVH saptanmış ancak postkapiller PVH ile uyumlu olan hasta saptanmamıştır. Grup 2'deki hastaların %3,1'inde (n:2) PVH saptanmamış; %7,7'sinde (n:5) prekapiller PVH, %30,8'inde (n:20) izole postkapiller PVH, %58,5'inde (n:38) kombine pre ve post kapiller PVH saptanmıştır. Grup 3 olarak değerlendirilen hastaların %9,1'inde (n:1) PVH saptanmamıştır. %90,9'unda (n:10) ise prekapiller PVH saptanmış olup, kateterizasyon sonucu izole postkapiller ya da kombine pre ve postkapiller PVH ile uyumlu olan hasta saptanmamıştır. Grup 4 alt grubunda yer alan hastaların %10'unda (n:2) PVH saptanmamıştır. %90'ında (n:18) prekapiller PVH saptanmıştır. Kateterizasyon sonucu izole postkapiller ya da kombine pre ve postkapiller PH ile uyumlu olan saptanmamıştır. Diğer alt gruplarda PVH varlığına ilişkin veriler de Tablo 4.15'te sunulmuştur.

Tablo 4.15. Sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenen prekapiller / izole postkapiller ve kombine pre ve post kapiller PVH varlığının alt gruplara göre dağılım oranları

			İnvazif PH tipi				Toplam
			PH yok	Pre kapiller PAH	Post kapiller PH	Kombine pre ve post kapiller PH	
EKO-Grup	Grup 1	n	6	60	0	1	67
		%	9,0%	89,6%	0,0%	1,5%	100
	Grup 2	n	2	5	20	38	68
		%	3,1%	7,7%	30,8%	58,5%	100
	Grup 3	n	1	10	0	0	11
		%	9,1%	90,9%	0,0%	0,0%	100
	Grup 4	n	2	18	0	0	20
		%	10,0%	90,0%	0,0%	0,0%	100
	Grup 5	n	0	2	0	0	2
		%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100
	Grup 6	n	5	2	0	0	7
		%	71,4%	28,6%	0,0%	0,0%	100
	Grup 7	n	2	0	0	0	2
		%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100
Total		n	18	95	20	39	177
		%	10,1%	53,6%	11,2%	22,0%	100

Ekokardiyografik olarak tahmin edilen sistolik pulmoner arter basıncı ile invaziv olarak sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen sistolik pulmoner arter basıncının tutarlılığı da SKK uygulanan hastalarda ayrıca incelenmiştir. Bu hastalarda ekokardiyografik olarak hesaplanan tahmini PASB'nin ortalama değeri $69,933 \pm 24,2$ iken SKK ile ölçülen PASB'nin ortalama değeri $55,557 \pm 24,6$ 'dır. 2 değer tutarlılığını gösteren Cronbach's Alpha değeri 0,779 tespit edilmiştir (CI:0,349-0,895, $p < 0,001$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Ekokardiyografik olarak ölçülen sistolik pulmoner arter basıncı ile sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen sistolik pulmoner arter basınç değerinin tutarlılığı

	Korelasyon	95%CI	P*
Ortalama ölçümler	0,779	0,349-0,895	<0,001

Çalışmanın bir diğer amacı ekokardiyografik olarak belirlenen PH olasılık gruplarına göre hastaların mortalite risklerini karşılaştırmak idi. “Mortalite” çıktısı bu çalışmada iki şekilde ölçülmüştür. Birincisi ki-kare testi ve lojistik regresyon analizi kullanılarak toplam sayı üzerinden kaç kişinin öldüğünün hesaplanmasıyla elde edilmiştir. Bu durumda olguların ne kadar süre yaşamış olduğu göz ardı edilmektedir. İlk olarak Kategori 1 ve 2 hastaları arasında yaş, cinsiyet ve sistolik PAB değerleri hesaba katılarak orta ve yüksek PH olasılıklı iki kategori arasındaki mortalite farkı incelenmiştir. Kategori 2 yani yüksek olasılıklı PH grubundan 2835 hasta, Kategori 1 yani orta olasılıklı PH grubundan ise 5733 hasta olmak üzere toplamda 8568 hasta analize dahil edilmiştir. Hastaların yaş grupları, cinsiyet ve sağ kalım bilgilerine göre dağılımı Tablo 4.17’de belirtilmiştir.

Tablo 4.17. Tüm olguların hasta grupları, yaş grupları, cinsiyet ve sağ kalım bilgilerine göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Olgu Kategorileri		
Kategori 2 yüksek olasılıklı PH hastaları	2835	33,1
Kategori 1 orta olasılıklı PH hastaları	5733	66,9
Cinsiyet		
Kadın	4455	52,0
Erkek	4113	48,0
Yaş grupları		
50’nin altı	1384	16,2
50,0-59,9 arası	1352	15,8
60,0-69,9 arası	2262	26,4
70,0-79,9 arası	2229	26,0
80 ve üzeri	1341	15,7
İzlem sonucu		
Ölmeyen	5304	61,9
Ölen	3264	38,1
Toplam	8568	100,0

Ölen ve ölmeyen hastaların cinsiyet, yaş grupları ve kategoriler arasındaki dağılımları incelendiğinde; Kategori 2 hastalarında (%49,1) Kategori 1 hastalardakine (%31,8) göre ($p<0,001$) ve erkeklerde (%42,1) kadınlara göre

(%34,4) mortalite oranlarının daha yüksek ($p<0,001$) olduğu görülmüştür. Yaş grupları arttıkça mortalitenin arttığı saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Mortalite yüzdelерinin cinsiyet, yaş grupları ve olgu kategorilerine göre dağılımı

	Ölmeyen		Ölen		Toplam		p*
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Olgu Kategorileri							
Kategori 2 yüksek olasılıklı PH hastaları	1393	49,1%	1442	50,9%	2835	100,0%	<0,001
Kategori 1 orta olasılıklı PH hastaları	3911	68,2%	1822	31,8%	5733	100,0%	
Cinsiyet							
Kadın	2923	65,6%	1532	34,4%	4455	100,0%	<0,001
Erkek	2381	57,9%	1732	42,1%	4113	100,0%	
Yaş grupları							
50'nin altı	1113	80,4%	271	19,6%	1384	100,0%	<0,001
50,0-59,9 arası	965	71,4%	387	28,6%	1352	100,0%	
60,0-69,9 arası	1461	64,6%	801	35,4%	2262	100,0%	
70,0-79,9 arası	1272	57,1%	957	42,9%	2229	100,0%	
80 ve üzeri	493	36,8%	848	63,2%	1341	100,0%	
Toplam	5304	0,62	3264	0,38	8568	100	

*ki-kare testi yapılmıştır.

Mortalite ile yaş, TRV ve PASB değerlerinin ilişkisi incelendiğinde; yaş ortalaması izlemde ölüm gerçekleşen olgularda daha yüksek, TRV ve dolayısıyla PASB yine ölen hastalarda izlem boyunca sağ kalan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. ($p<0,001$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Ölen ve ölmeyen hastaların yaş, triküspit regürjitasyon velositesi (TRV) ve sistolik pulmoner arter basıncı (PASB) değer ortalamaları

	Ölmeyen (n=5304)	Ölen (n=3264)	p*
	ort±SD	ort±SD	
Yaş	61,49±15,61	69,89±13,70	<0,001
TRV	3,20±0,38	3,37±0,46	<0,001
PASB	53,45±11,32	58,27±13,64	<0,001

* t-test yapılmıştır

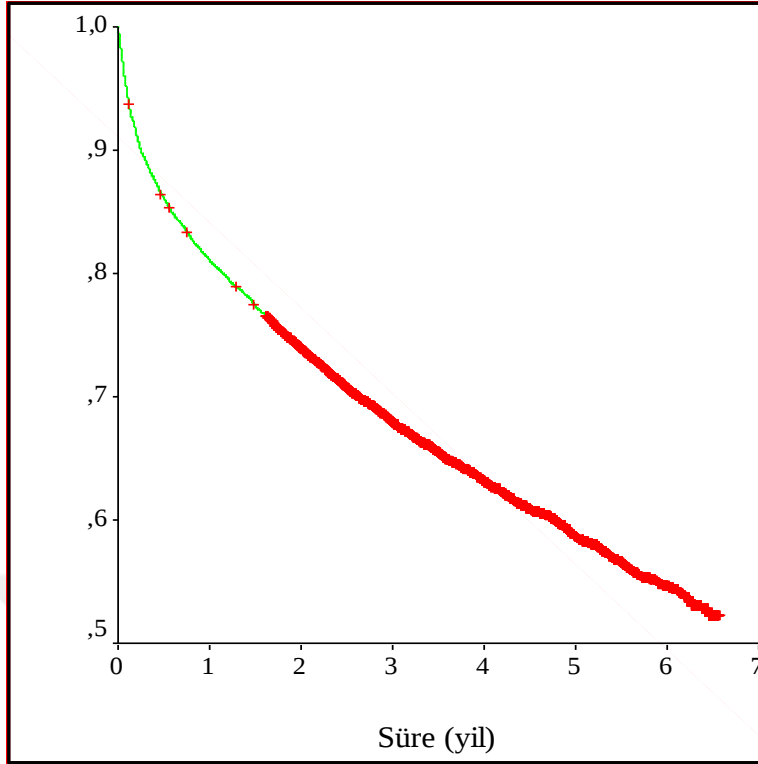
Mortaliteyi etkileyen değişkenler çoklu analizle (lojistik regresyon analizi ile) incelendiğinde ise Kategori 2 (yüksek olasılıklı pH) hastalarının mortalitesinin Kategori 1 hastalarına göre 1,16 kat daha fazla olduğu ($p=0,043$, CI:1,005-1,338) ve erkeklerdeki mortalitenin kadınlara göre 1,34 kat fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,001$, CI:1,251-1,436). <50 yaşın altındaki hastalara göre 50,0-59,9 yaş arası hastalarda mortalite 1,6 kat ($p<0,001$, CI:1,438-1,966); 60,0-69,9 yaş arası hastalarda 2,2 kat ($p<0,001$, CI:1,941-2,564); 70,0-79,9 arası hastalarda 2,8 kat ($p<0,001$, CI: 2,489-3,270); >80 yaşın üzerindeki hastalarda 4,8 kat ($p<0,001$, CI:4,207-5,546) daha fazladır. PASB'daki her 1 mmHg'lık artış mortaliteyi 1,021 kat ($p<0,001$) artırmaktadır (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Mortalite ile ilişkili değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	B±SE	OR	95%CI	p
Kategori 2 yüksek olasılıklı PH hastaları*	0,148±0,073	1,160	1,005-1,338	0,043
Yaş Grupları*				
50,0-59,9 arası	0,519±0,080	1,681	1,438-1,966	<0,001
60,0-69,9 arası	0,803±0,071	2,231	1,941-2,564	<0,001
70,0-79,9 arası	1,048±0,070	2,853	2,489-3,270	<0,001
80 ve üzeri	1,575±0,070	4,831	4,207-5,546	<0,001
Erkek olmak*	0,293±0,035	1,341	1,251-1,436	<0,001
PASB	0,021±0,035	1,021	1,019-1,023	<0,001

*Referans gruplar: Kategori 1 hastalar, kadın olmak ve 50 yaş altında olmaktır

Ayrıca Kategori 1 ve Kategori 2 hastaları arasındaki mortalite farkı, sağkalım sürelerinin de dikkate alındığı Kaplan-Meier analizi kullanılarak da incelenmiş ve ortalama yaşam süreleri elde edilmiştir (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3) (Tablo 4.21).



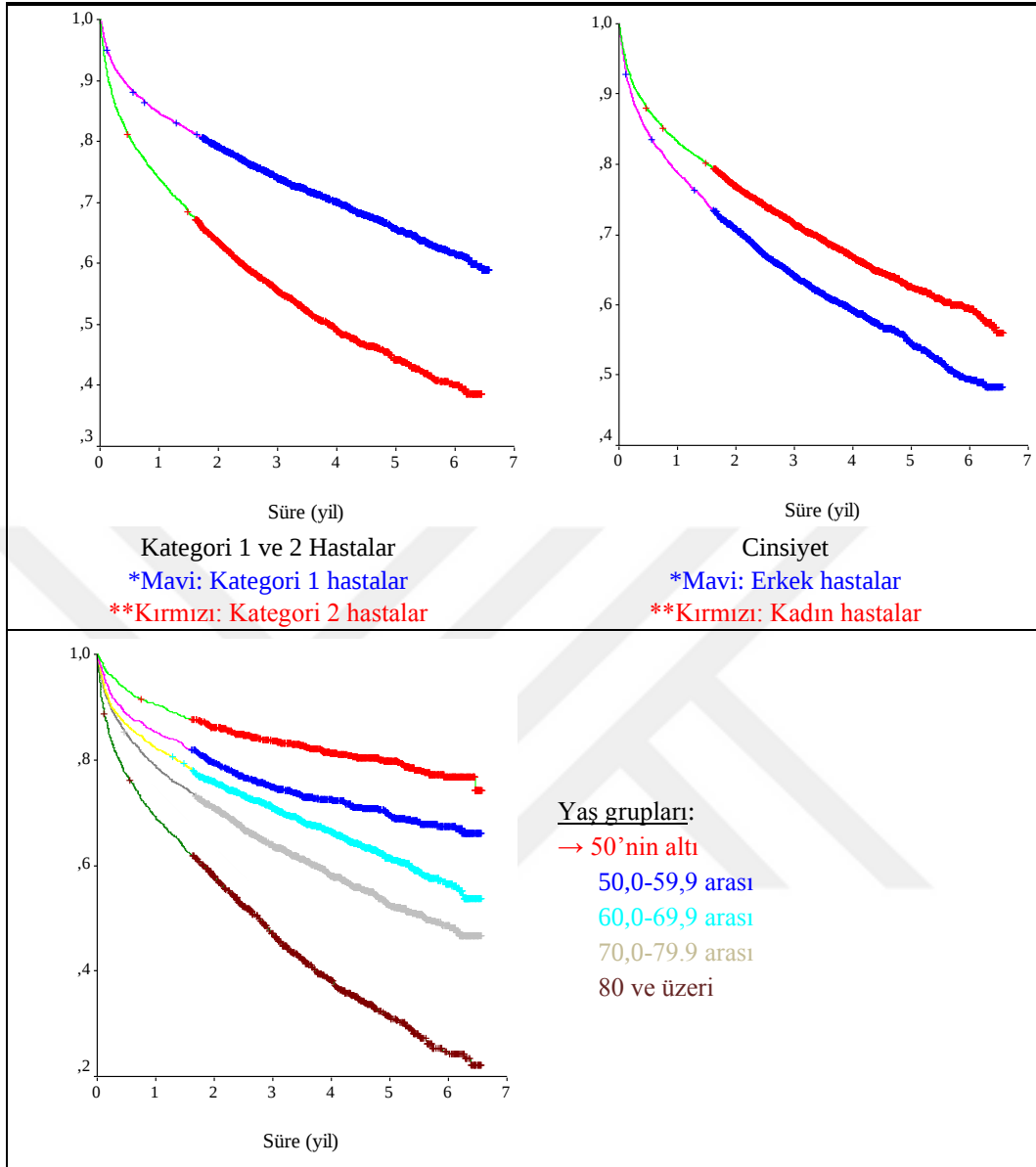
Şekil 4.2. Tüm olgularda (n:8568) Kaplan-Meier ile hesaplanmış kümülatif survival

Çalışmaya dahil edilen hastaların Kaplan-Meier ile elde edilen ortalama yaşam süreleri Kategori 2 hastalarında $3,68 \pm 0,05$ yıl; Kategori 1 hastalarında ise $4,86 \pm 0,03$ yıl ($p < 0,001$) olarak saptanmıştır. Kadınlarda ortalama yaşam süresi $4,70 \pm 0,04$ yıl iken, erkeklerde daha az olarak $4,25 \pm 0,04$ yıl bulunmuştur ($p < 0,001$). Yaş gruplarına göre ortalama yaşam süresi ise; < 50 yaşın altındaki kişilerde $5,51 \pm 0,06$ yıl; $50,0-59,9$ yaş arası bireylerde $5,00 \pm 0,07$ yıl; $60,0-69,9$ yaş arası bireylerde $4,61 \pm 0,06$ yıl; $70,0-79,9$ arası bireylerde $4,21 \pm 0,06$ yıl; > 80 yaşın üzerindeki bireylerde $3,12 \pm 0,07$ yıl olarak hesaplanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Yaş grupları, cinsiyet ve kategorilere göre Kaplan-Meier ile hesaplanmış ortalama yaşam süreleri

Değişken	Mean survial time±SE	Log Rank test*	p
Olgu Kategorileri			
Kategori 2 yüksek olasılıklı PH hastaları	3,68±0,05	358,84	<0,001
Kategori 1 orta olasılıklı PH hastaları	4,86±0,03		
Cinsiyet			
Kadın	4,70±0,04	59,40	<0,001
Erkek	4,25±0,04		
Yaş grupları			
50'nin altı	5,51±0,06	707,32	<0,001
50,0-59,9 arası	5,00±0,07		
60,0-69,9 arası	4,61±0,06		
70,0-79,9 arası	4,21±0,06		
80 ve üzeri	3,12±0,07		
Toplam	4,49±0,03		

* Kaplan-Meier ile analiz edilmiştir



Şekil 4.3. Kategori 1 ve 2 olmak üzere hasta grupları, cinsiyet, farklı yaş alt gruplarına göre Kaplan-Meier ile hesaplanmış kümülatif sağkalım

Sadece Kategori 2 Hastalarının (n=2835) Ayrıntılı Özellikleri ve Mortalite İncelemesi:

Çalışmada ayrıca sadece Kategori 2’de yer alan hastaların komorbiditeleri de ele alınarak ekokardiyografik olarak yüksek olasılıkla PH olan hastalarda mortaliteye etkili olabilecek diğer değişkenler de değerlendirilmiştir. Kategori 2 (yüksek olasılıklı) PH hastalarının mortalitesini belirlemek amacıyla yapılan analizlerde “mortalite” çıktısı yine iki şekilde ölçülmüştür: İlk olarak ki kare testi

ve lojistik regresyon analizi ile toplam sayı üzerinden kaç kişinin öldüğü (ölen sayısı / toplam olgu sayısı) hesaplanmış ve mortaliteye etkili faktörlerin analizi yapılmıştır. İkincil olarak ise sağkalım sürelerinin de dikkate alındığı Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizleri ile ortalama yaşam süreleri ve mortaliteye etkili faktörlerin analizi yapılmıştır. Kategori 2 PH hastalarının mortalite analizinde ele alınan klinik, ekokardiyografik ve hemodinamik özellikleri Tablo 4.22, 4.23 ve Tablo 4.24'te özetlenmiştir.

Tablo 4.22. Kategori 2 (yüksek olasılıklı) PH hastalarının dağılım özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Eko Grupları		
1- PAH	137	4,8
2- Sol kalp Hastalığına Sekonder PH	2232	78,7
3- Hipoksi ilişkili PH	212	7,5
4- KTEPH	132	4,7
5- Multifaktöriyel/Belirsiz PH	17	0,6
6- Tetkik yetersizliği nedeniyle sınıflanamayan hasta grubu	51	1,8
7- Hiç tetkik edilmemiş hasta grubu	54	1,9
Cinsiyet		
Kadın	1410	49,7
Erkek	1425	50,3
Yaş grupları Ortalaması	65,77±15,660	
50'nin altı	416	14,7
50,0-59,9 arası	417	14,7
60,0-69,9 arası	689	24,3
70,0-79,9 arası	762	26,9
80 ve üzeri	551	19,4
İzlem sonucu		
Ölmeyen	1393	49,1
Ölen	1442	50,9
Toplam	2835	100,0
SKK		
Yapılmayan	2604	91,9
Yapılan	231	8,1
DM		
Var	928	32,7
HT		
Var	1643	58,0

Tablo 4.22 (Devam). Kategori 2 (yüksek olasılıklı) PH hastalarının dağılım özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sigara		
İçmeyen	1895	66,8
İçen	520	18,3
Bilinmeyen	420	14,8
Obezite		
Yok	1116	39,4
Var	541	19,1
Bilinmeyen	1178	41,6
Toplam	2835	100,0
KBH		
Var	897	31,6
KAH		
Var	948	33,4
SVO		
Var	173	6,1
PAH		
Var	39	1,4
KKY		
Var	2586	91,2
Malignite		
Var	284	10,0
Toplam	2835	100,0
Valvülopati		
Var	2085	73,5
Sağ Boşluklarda Dilatasyon		
Var	1369	48,3
RA Dilatasyonu		
Var	1713	60,4
Septal Bounce		
Var	122	4,3
D Septum		
Var	228	8,0
IVC Dilatasyonu		
Var	339	12,0
Toplam	2835	100,0

****DM:** Diyabetes Mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **PAH:** Periferik arter hastalığı, **SVO:** Serebrovasküler olay, **KKY:** Konjestif kalp yetmezliği

Tablo 4.23. Kategori 2 hastalarının ekokardiyografik parametreleri

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
EF	2835	%8	%83	%51,86	%15,635
LVEDC	2835	2,9	9,6	5,040	,9665
LVESC	2835	1,4	8,6	3,606	1,2087
LA	2835	1,0	9,7	4,560	,8617
IVS	2835	0,4	2,4	1,104	,2129
PWD	2835	0,5	2,1	1,084	,1787
PAÇAP	483	1,5	7,0	2,808	,5853
PRV	210	1,0	4,1	2,409	,4945
Mean PAB-eko	28	21,8	75,0	34,561	12,3381
TRV	2835	2,8	6,5	3,683	0,4779
PASB-eko	2835	43,3	181,0	67,116	15,1590

**** EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu, **LVEDC:** End-diyastolik sol ventrikül çapı, **LVESC:** End-sistolik sol ventrikül çapı, **LA:** Sol atriyum, **IVS:** Ön duvar kalınlığı, **PWD:** Arka duvar kalınlığı, **PAÇAP:** Pulmoner arter çapı, **PRV:** Pulmoner yetersizlik velositesi

Tablo 4.24. Kategori 2 hastalarının sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülmüş ve hesaplanmış hemodinamik parametreleri

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Mean PAB	231	12,0	97,0	37,567	16,2219
PASB	231	20	155	59,27	25,265
PADB	231	5	75	24,59	11,901
RAP	227	2	24	9,52	5,243
PCWP	210	3	45	16,39	8,387
LVEDP	194	1	50	14,64	7,510
AOSB	209	17	216	130,33	29,346
AODB	208	38	125	71,91	13,287
MvO₂	162	1,0	84,0	61,275	10,7513
PVR	172	,40	31,00	5,8543	5,80257
SVR	160	6,0	38,5	19,864	6,1462
CO	167	1,7	11,9	4,554	1,6173
CI	166	1,1	7,6	2,563	,9600

**** PASB:** Pulmoner arter sistolik basıncı, **PADB:** Pulmoner arter diyastolik basıncı, **RAP:** Sağ atriyum basıncı, **PCWP:** Pulmoner kapiller wedge basınç, **LVEDP:** sol ventrikül end-diyastolik basınç, **AOSB:** Aort sistolik basıncı, **AODB:** Aort diyastolik basıncı, **MvO₂:** Mixed venöz oksijen saturasyonu, **PVR:** Pulmoner vasküler rezistans, **SVR:** Sistemik vasküler rezistans, **CO:** Kardiyak debi, **CI:** Kardiyak index

Kategori 2 hastalarının ki kare testi ile yapılmış mortalite analizinde; ölen ve ölmeyen hastaların cinsiyet, yaş grupları ve ekokardiyografi ile belirlenmiş alt gruplar ve risk faktörleri ile ilişkisi incelendiğinde; mortalite oranları; %47,5'e karşın %54,2 ile kadınlarda erkeklere göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). 50 yaşın altındaki hastaların %30,5'i (n:127), 50,0-59,9 yaş arasındaki hastaların %40,5'i (n:169), 60,0-69,9 yaş arasındaki hastaların %50,5'i (n:348), 70,0-79,9 yaş arasındaki hastaların %53,5'i (n:408), 80 yaş ve üzerindeki hastaların %70,8'i (390) izlem sürecinde ölmüşlerdir. Yaş grupları arttıkça mortalitenin arttığı görülmüştür ($p<0,001$). Ayrıca mortalite oranının en yüksek Grup 3 hastalarında %66,5 (n:141), sonrasında Grup 2 hastalarında %52,3 (n:1168), sonrasında Grup 4 hastalarında %38,6 (n:51) sonrasında Grup 1 hastalarında %32,1 (n:44) ve en az olarak ise Grup 5 hastalarında %11,8 (n:2) olduğu saptanmıştır. Diyabetes mellitus [%55 (n:510)], kronik böbrek hastalığı [%60,6 (n:544)] ve koroner arter hastalığı [%58,1'i (n:551)] olan hastalarda olmayanlara göre mortalite oranının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Kategori 2'ye dahil ölen ve ölmeyen hastaların cinsiyet, yaş, ekokardiyografik sınıf ve risk faktörlerine göre dağılımı

	Ölmeyen		Ölen		Toplam		p*
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet							
Kadın	740	52,5	670	47,5	1410	100,0	<0,001
Erkek	653	45,8	772	54,2	1425	100,0	
Yaş Grupları							
50'nin altı	289	69,5	127	30,5	416	100,0	<0,001
50,0-59,9 arası	248	59,5	169	40,5	417	100,0	
60,0-69,9 arası	341	49,5	348	50,5	689	100,0	
70,0-79,9 arası	354	46,5	408	53,5	762	100,0	
80 ve üzeri	161	29,2	390	70,8	551	100,0	
Eko Grupları							
Grup 1-PAH	93	67,9	44	32,1	137	100,0	<0,001
Grup 2-Sol Kalp Hastalığına Sekonder PH	1064	47,7	1168	52,3	2232	100,0	
Grup 3-Hipoksi ilişkili PH	71	33,5	141	66,5	212	100,0	
Grup 4-KTEPH	81	61,4	51	38,6	1232	100,0	
Grup 5-Multifaktöriyel/ Belirsiz PH	15	88,2	2	11,8	17	100,0	
Grup 6-Tetkik yetersizliği nedeniyle sınıflanamayan hasta grubu	32	62,7	19	37,3	51	100,0	
Grup 7-Hiç tetkik edilmemiş hasta grubu	37	68,5	17	31,5	54	100,0	
Toplam	1393	49,1	1442	50,9	2835	100,0	
DM							
Var	418	45,0	510	55,0	928	100,0	0,002
HT							
Var	802	48,8	841	51,2	1643	100,0	0,687
Sigara							
Yok	945	49,9	950	50,1	1895	100,0	0,185
Var	259	49,8	261	50,2	1895	100,0	
Bilinmeyen	189	45,0	231	55,0	420	100,0	
Obezite							
Yok	525	47,0	591	53,0	1116	100,0	<0,001
Var	307	56,7	234	43,3	541	100,0	
Bilinmeyen	561	47,6	617	52,4	1178	100,0	
Toplam	1393	49,1	1442	50,9	2835	100,0	
KBH							
Var	353	39,4	544	60,6	897	100,0	<0,001
KAH							
Var	397	41,9	551	58,1	948	100,0	<0,001
SVO							
Var	77	44,5					

Tablo 4.25 (Devam). Kategori 2'ye dahil ölen ve ölmeyen hastaların cinsiyet, yaş, ekokardiyografik sınıf ve risk faktörlerine göre dağılımı

	Ölmeyen		Ölen		Toplam		p*
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Periferik Arter Hastalığı							
Var	17	43,6	22	56,4	39	100,0	0,485
KKY							
Var	1230	48,7	1326	51,3	2586	100,0	0,157
Toplam	1393	49,1	1442	50,9	2835	100,0	
Sağ Boşluklarda Dilatasyon							
Var	658	48,1	711	51,9	1369	100,0	0,270
RA Dilatasyonu							
Var	816	47,6	897	52,4	1713	100,0	0,048
Septal Bounce							
Var	66	54,1	56	45,9	122	100,0	0,262
D Septum							
Var	107	46,9	121	53,1	228	100,0	0,487
IVC Dilatasyonu							
Var	161	47,5	178	52,5	339	100,0	0,519
İnvaziv PH Varlığı							
Var	121	58,5	86	41,5	207	100,0	0,003
Pre Post Kapiller PH Tipi							
PH yok	20	90,9	2	9,1	22	100,0	0,001
Prekapiller PH	66	66,0	34	34,0	100	100,0	
Postkapiller PH	52	50,5	51	49,5	103	100,0	
İnvaziv PH Tipi							
PH yok	19	90,5	2	9,5	21	100,0	<0,001
Prekapiller PH	64	67,4	31	32,6	95	100,0	
İzole Postkapiller PH	10	45,5	12	54,5	22	100,0	
Kombine pre ve Postkapiller PH	15	38,5	24	61,5	39	100,0	
Pulmoner Vasküler Hastalık							
Yok	44	74,6	15	25,4	59	100,0	0,006
Var	60	53,1	53	46,9	113	100,0	
Yok	1314	48,1	1420	51,9	2734	100,0	
Malignite							
Yok	1285	50,4	1266	49,6	2551	100,0	<0,001
Var	108	38,0	176	62,0	284	100,0	
Toplam	1393	49,1	1442	50,9	2835	100,0	

* ki-kare testi yapılmıştır

** **DM:** Diyabetes Mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **PAH:** Periferik arter hastalığı, **SVO:** Serebrovasküler olay, **KKY:** Konjestif kalp yetmezliği

Tablo 4.26. Kategori 2 hastalarının yaş ve ekokardiyografik parametrelerine göre ölüm oranlarının karşılaştırması

	Ölmeyen n=1393 ort±SD	Ölen n=1442 ort±SD	p*
Yaş	61,81±16,07	69,60±14,24	<0,001
TRV	3,632± ,492	3,733± ,457	<0,001
PASB	65,682±15,665	68,501±14,525	<0,001
EF	%54,59±%14,39	%49,21±%16,32	<0,001
LVEDC	4,948± ,845	5,128±1,063	<0,001
LVESC	3,443±1,058	3,763±1,319	<0,001
LA	4,486± ,832	4,631± ,883	<0,001
IVS	1,094± ,213	1,114± ,212	0,011
PWD	1,073± ,174	1,095± ,181	0,001

**** TRV:** Triküspit regürjitasyon velositesi, **PASB:** Pulmoner arter sistolik basıncı, **EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu, **LVEDC:** End-diyastolik sol ventrikül çapı, **LVESC:** End-sistolik sol ventrikül çapı, **LA:** Sol atriyum, **IVS:** Ön duvar kalınlığı, **PWD:** Arka duvar kalınlığı,

Kategori 2 hastaları arasında mortaliteyi etkileyebilecek potansiyel değişkenler (yaş, ekokardiyografik PH alt grupları, diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara faktörü, kronik böbrek hastalığı, malignite öyküsü, sol ventrikül EF ve PASB değerleri) çoklu analizle (lojistik regresyon analizi ile) incelendiğinde 50 yaş altında olan hastalara göre; 50,0-59,9 yaş arası hastalarda mortalite 1,39 kat ($p=0,034$, CI: 1,803-3,182), 70,0-79,9 arası hastalarda 2,97 kat ($p<0,001$, CI: 4,842-9,013). Grup 2 yani sol kalp hastalığına sekonder gelişen PH alt grubu referans olarak alındığında Grup 3'ün mortalitesinin 2,49 kat daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$, CI:1,793-3,472). Diğer ekokardiyografik alt grupların mortalitesi Grup 2 ye göre daha düşük bulunmuştur. Diyabetes mellitus varlığı mortaliteyi 1,29 kat arttırmaktadır ($p=0,008$, CI:1,071-1,564). Sigara içen bireylerde içmeyenlere göre mortalite 1,33 kat ($p=0,015$, CI:1,057-1,681) daha yüksektir. Kronik böbrek hastalığının eşlik ediyor olması KBH olmayan hastalara göre mortaliteyi 1,63 kat arttırmaktadır ($p<0,001$, CI:1,364-1,955). EF'nin %40-50 arasında olması mortalitede 1,28 kat ($p=0,086$, CI: 0,965-1,717), EF'nin <%40 olması mortalitede 2,80 kat artışa yol açmıştır ($p<0,001$, CI:2,271-3,463). Malignitenin eşlik ediyor olması mortaliteyi 1,84 kat arttırmaktadır ($p<0,001$,

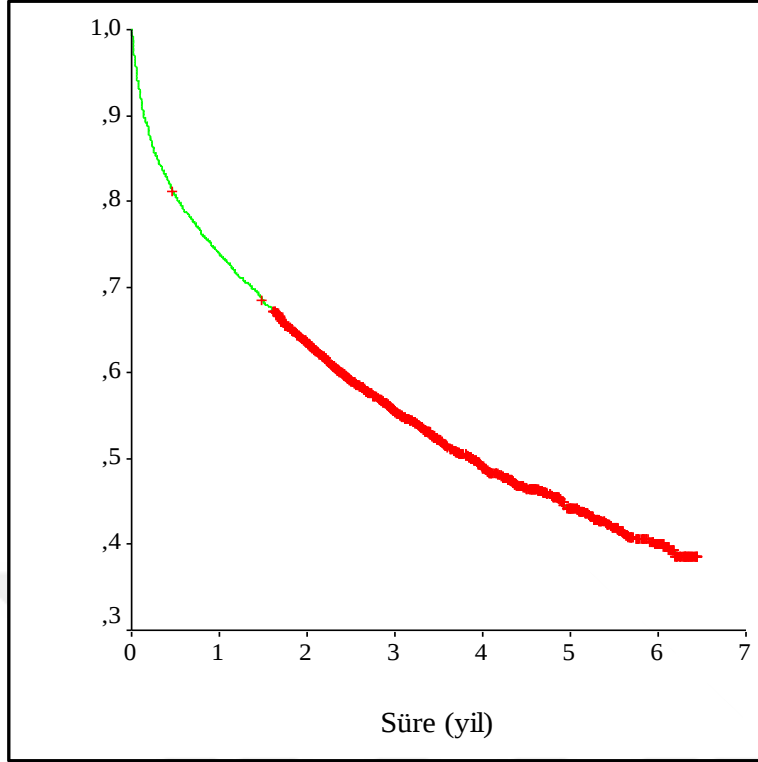
CI:1,402-2,431). PASB'daki her 1 mmHg'lık artış mortaliteyi 1,65 kat ($p<0,001$, CI: 1,368-2,004) artırmaktadır (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Kategori 2 hastalarının mortaliteyle ilişkili değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	B+SE	OR	95%CI	p
Yaş Grupları				<0,001
50,0-59,9 yaş	0,333±0,157	1,395	1,026-1,897	0,034
60,0-69,9 yaş	0,874±0,145	2,396	1,803-3,182	<0,001
70,0-79,9 yaş	1,091±0,146	2,976	2,236-3,961	<0,001
>80 yaş	1,888±0,158	6,606	4,842-9,013	<0,001
Eko Klasifikasyonu				<0,001
Grup 1	-0,040±0,209	0,961	0,637-1,449	0,849
Grup 3	0,914±0,169	2,495	1,793-3,472	<0,001
Grup 4	-0,285±0,199	0,752	0,510-1,110	0,151
Grup 5	-1,347±0,767	0,260	0,058-1,169	0,079
Grup 6	-0,251±0,314	0,778	0,421-1,440	0,424
Grup 7	-0,462±0,318	0,630	0,338-1,175	0,146
DM +	0,258±0,096	1,294	1,071-1,564	0,008
HT +	-0,392±0,096	0,676	0,560-0,816	<0,001
Sigara				0,024
Sigara +	-0,078±0,111	0,925	0,744-1,150	0,484
KBH +	0,490±0,092	1,633	1,364-1,955	<0,001
EF Grupları				<0,001
EF %40-50 arası	0,253±0,147	1,287	0,965-1,717	0,086
EF <%40	1,031±0,108	2,804	2,271-3,463	<0,001
Malignite +	0,613±0,140	1,846	1,402-2,431	<0,001
PASB >45,6 mmHg ya da TRV >=2,9 m/sn	0,504±0,097	1,656	1,368-2,004	<0,001
Constant	-1,663±0,157	0,190		<0,001

** Grup 1 (PAH), Grup 3 (Akciğer hastalıkları/hipoksi ilişkili PH), Grup 4 (KTEPH), Grup 5 (Mekanizması bilinmeyen/multifaktöriyel), Grup 6 (Eldeki verilerle sınıflama yapılamamış PH), Grup 7 (Tetkik yetersizliği nedeniyle sınıflama yapılamamış), DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik böbrek hastalığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, PASB: Pulmoner arter sistolik basıncı.

*** Kategorik değişkenler için referans gruplar: 50 yaş ve altında olmak, hasta sayısının daha fazla olduğu eko class grubu "2" yani sol kalp hastalığına bağlı PH grubunda olmak, DM'e sahip olmamak, HT'e sahip olmamak, Sigara içmemek, KBH'a sahip olmamak, EF'si normal olmak, malignitesi olmamak, PAB grubu normal olmak (TRV <2,9 m/sn ya da PASB <45,6 mmHg olmak)



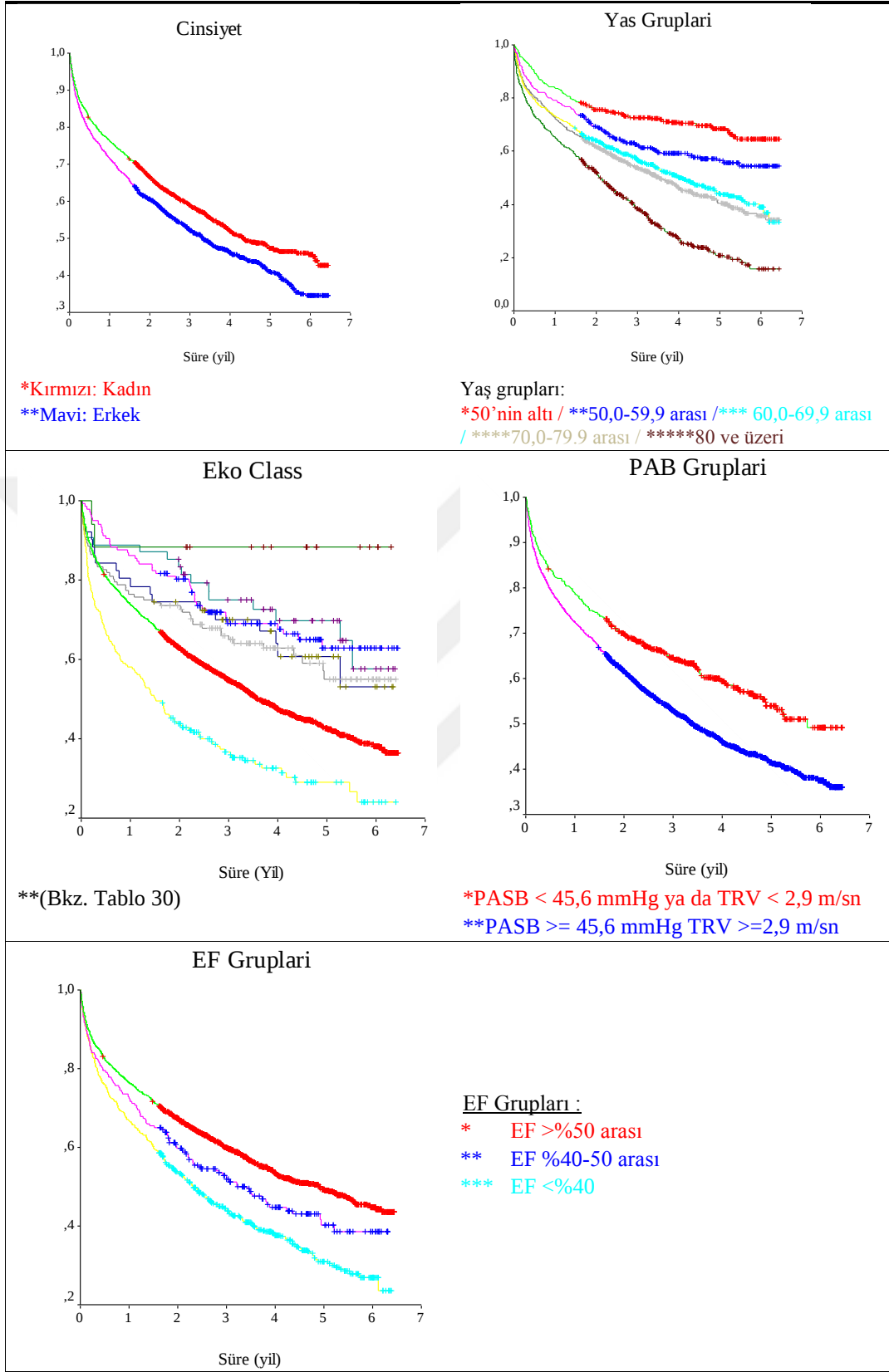
Şekil 4.4. Kategori 2 hastalarında tüm nedenli ölümlerde Kaplan-Meier ile hesaplanmış kümülatif sağkalım, Kategori 2 hastaları için ortalama survival= $3,70\pm0,10$ yıl

Çalışmaya dahil edilen Kategori 2 hastalarının Kaplan-Meier ile elde edilen ortalama yaşam süreleri incelendiğinde kadınlarda sağkalımın erkeklerden daha kısa ($3,90\pm0,1$ yıla karşın $3,5\pm0,1$) olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Yaş gruplarına göre ortalama yaşam süreleri ise; <50 yaşın altındaki kişilerde $4,8\pm0,1$ yıl; $50,0-59,9$ yaş arası bireylerde $4,2\pm0,1$ yıl; $60,0-69,9$ yaş arası bireylerde $3,7\pm0,1$ yıl; $70,0-79,9$ arası bireylerde $3,5\pm0,1$ yıl; >80 yaşın üzerindeki bireylerde $2,6\pm0,1$ yıl olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Grup 1 hastalarının ortalama yaşam süresi $4,7\pm0,2$ yıl iken, Grup 2 hastalarında ortalama sağkalım $3,6\pm0,1$ yıl, Grup 3 hastalarında $2,6\pm0,2$ yıl, Grup 4 hastalarında $4,3\pm0,2$ yıl, Grup 5 hastalarında $5,6\pm0,5$ yıl olarak hesaplanmıştır. Sol ventrikül EF'si $>50\%$ olan hastalarda ortalama yaşam süresi $3,9\pm0,1$ yıl, EF'si $40-50\%$ olan hastalarda ortalama yaşam süresi $3,5\pm0,2$ yıl, EF'si $<40\%$ olan hastalarda ortalama yaşam süresi $3,0\pm0,1$ yıl olarak saptanmıştır. TRV $\geq 2,9$ m/sn ve PASB'nin $45,6$ mmHg ve üzerinde olan bireylerde ortalama yaşam süresi $3,5\pm0,1$ yıl, TRV $<2,9$ m/sn ve PASB'nin $45,6$ mmHg'nin altında olan bireylerde ortalama yaşam süresi ise $4,2\pm0,1$ yıldır (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Yaş, cinsiyet ve ekokardiyografik PH alt gruplarına göre Kaplan-Meier ile hesaplanmış ortalama yaşam süreleri

Değişken	Mean survival time±SE	Log Rank test*	p
Cinsiyet			
Kadın	3,9±0,1	14,99	<0,001
Erkek	3,5±0,1		
Yaş Grupları			
50'nin altı	4,8±0,1	184,98	<0,001
50,0-59,9 arası	4,2±0,1		
60,0-69,9 arası	3,7±0,1		
70,0-79,9 arası	3,5±0,1		
80 ve üzeri	2,6±0,1		
Eko Grupları			
Grup 1- PAH	4,7±0,2	86,2	<0,001
Grup 2- Sol Kalp Hastalığına Sekonder PH	3,6±0,1		
Grup 3- Hipoksi ilişkili PH	2,6±0,2		
Grup 4- KTEPH	4,3±0,2		
Grup 5- Multifaktöriyel/ Belirsiz PH	5,6±0,5		
Grup 6- Tetkik Yetersizliği Nedeniyle Sınıflanamayan Hasta Grubu	4,4±0,4		
Grup 7- Hiç Tetkik Edilmemiş Hasta Grubu	4,8±0,3		
Toplam	3,70±0,10		

* Kaplan-Meier ile analiz edilmiştir



Şekil 4.5. Kategori 2 hastalarında yaş grupları, cinsiyet, ekokardiyografik PH alt grupları ile EF ve PASB değişkenlerine göre hesaplanan Kaplan-Meier kümülatif sağkalım eğrileri

Çalışmaya dahil edilen Kategori 2 hastalarının Kaplan-Meier ile elde edilen ortalama yaşam süresi; diyabetik bireylerde $3,5 \pm 0,09$ yıl iken, olmayanlarda $3,8 \pm 0,60$ bulunmuştur ($p=0,01$). Hipertansiyonu olan bireylerde sağkalım $3,7 \pm 0,07$ yıl iken, olmayanlarda $3,7 \pm 0,08$ saptanmıştır ($p=0,762$). Sigara içen bireylerde sağkalım $3,665 \pm 0,120$ yıl iken, içmeyenlerde $3,740 \pm 0,063$ yıl; içip içmediği bilinmeyenlerde $3,40 \pm 0,134$ yıl bulunmuştur ($p=0,130$). Ortalama sağkalım KBH olan bireylerde $3,150 \pm 0,088$ yıl iken, olmayanlarda $3,926 \pm 0,062$ saptanmıştır ($p<0,001$). Koroner arter hastalığı olan bireylerde sağkalım $3,301 \pm 0,087$ yıl, olmayanlarda $3,876 \pm 0,063$ yıl olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Serebrovasküler olay öyküsü olan bireylerde sağkalım $3,595 \pm 0,192$ yıl iken, olmayanlarda $3,691 \pm 0,053$ yıl bulunmuştur ($p=0,648$). Periferik arter hastalığı olan bireylerde $3,274 \pm 0,380$ yıl iken, olmayanlarda $3,688 \pm 0,052$ yıl ($p=0,570$) ve malignite öyküsü olan bireylerde $3,029 \pm 0,160$ yıl iken, olmayanlarda $3,758 \pm 0,054$ yıl saptanmıştır ($p<0,001$). Sol ventrikül EF değeri >50 olan bireylerde sağkalım $3,0 \pm 0,1$ yıl; EF değeri $40-50$ arasında olanlarda $3,5 \pm 0,2$ yıl; EF değeri <40 olan bireylerde $3,9 \pm 0,1$ yıl bulunmuştur ($p<0,001$). Ekokardiyografik olarak tahmini PASB değeri $\geq 45,6$ mmHg ya da TRV değeri $\geq 2,9$ m/sn olan bireylerde ortalama sağkalım $3,5 \pm 0,1$ yıl iken PASB değeri $<45,6$ mmHg ya da TRV değeri $<2,9$ m/sn olan bireylerde $4,2 \pm 0,1$ yıl olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Mortaliteye etkili klinik parametrelere göre Kaplan-Meier ile hesaplanmış ortalama yaşam süreleri

Değişken	Mean survial time±SE	Log Rank test*	p
DM			
Yok	3,8±0,60	6,707	0,010
Var	3,5±0,09		
HT			
Yok	3,7±0,08	0,091	0,762
Var	3,7±0,07		
Sigara			
Yok	3,740±0,063	4,078	0,130
Var	3,665±0,120		
Bilinmiyor	3,40±0,134		
KBH			
Yok	3,926±0,062	51,480	<0,001
Var	3,150±0,088		
KAH			
Yok	3,876±0,063	28,805	<0,001
Var	3,301±0,087		
SVO			
Yok	3,691±0,053	0,209	0,648
Var	3,595±0,192		
Periferik Arter Hastalığı			
Yok	3,688±0,052	0,323	0,570
Var	3,274±0,380		
Malignite			
Yok	3,758±0,054	20,759	<0,001
Var	3,029±0,160		
EF Grupları			
<%40	3,9±0,1	61,72	<0,001
%40-50	3,5±0,2		
>%50	3,0±0,1		
PAB Kategorileri (2 kategori)			
TRV <2,9 m/sn	4,2±0,1	27,06	<0,001
TRV ≥2,9 m/sn	3,5±0,1		

Cox Regresyon Analizi

Kategori 2 hastalarının mortalitesi sağkalım sürelerinin de dikkate alındığı survival analizi ile incelendiğinde; 50 yaş altında olan hastalara göre; 50,0-59,9 yaş arası hastalarda mortalite 1,37 kat ($p=0,008$, CI 1,088-1,745), 60,0-69,9 yaş arası hastalarda 1,94 kat ($p<0,001$, CI: 1,572-2,412), 70,0-79,9 arası hastalarda 2,23 kat ($p<0,001$, CI: 1,807-2,758), >80 yaşın üzerindeki hastalarda 3,43 kat daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$, CI: 2,774-4,251). Grup 2 PH alt grubu referans olarak alındığında Grup 3'ün mortalitesinin 1,84 kat daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$, CI: 1,532-2,220). Diğer ekokardiyografik alt grupların mortalitesi Grup 2 ye göre daha düşük bulunmuştur. Diyabetes mellitusun mortaliteyi 1,15 kat arttırmaktadır ($p=0,022$, CI: 1,021-1,304). Sigara içen bireylerde içmeyenlere göre mortalite 1,21 kat ($p=0,011$, CI:1,046-1,404) daha yüksektir. Kronik böbrek hastalığının varlığı, KBH, eşlik etmeyenlere göre mortaliteyi 1,31 kat arttırmaktadır ($p<0,001$, CI: 1,180-1,475). Sol ventrikül aEF'nin %40-50 arasında olması mortalitede 1,20 kat ($p=0,048$, CI: 1,001-1,458), EF'nin <%40 olması mortalitede 1,81 kat artışa yol açmaktadır ($p<0,001$, CI: 1,597-2,056). Malignite öyküsü mortaliteyi 1,43 kat arttırmaktadır ($p<0,001$, CI: 1,217-1,682). PASB'daki her 1 mmHg'lık artış mortaliteyi 1,26 kat ($p<0,001$, CI: 1,107-1,452) artırmaktadır (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Mortaliteye etkili potansiyel değişkenlerin Cox regresyon analizi ile incelenmesi

	B+SE	OR	95%CI	P
Yaş Grupları				<0,001
50,0-59,9 yaş	0,321±0,120	1,378	1,088-1,745	0,008
60,0-69,9 yaş	0,666±0,109	1,947	1,572-2,412	<0,001
70,0-79,9 yaş	0,803±0,108	2,232	1,807-2,758	<0,001
>80 yaş	1,234±0,109	3,434	2,774-4,251	<0,001
Eko Klasifikasyonu				<0,001
Grup 1	-0,121±0,160	0,886	0,647-1,213	0,450
Grup 3	0,612±0,095	1,844	1,532-2,220	<0,001
Grup 4	-0,168±0,145	0,845	0,636-1,123	0,247
Grup 5	-1,219±0,711	0,296	0,073-1,192	0,087
Grup 6	-0,217±0,234	0,805	0,509-1,272	0,352
Grup 7	-0,474±0,247	0,623	0,383-1,011	0,056
DM +	0,143±0,062	1,154	1,021-1,304	0,022
HT +	-0,315±0,062	0,729	0,646-0,824	<0,001
Sigara				0,020
Sigara +	-0,040±0,073	0,961	0,833-1,109	0,586
Sigara -	0,192±0,075	1,212	1,046-1,404	0,011
KBH +	0,277±0,057	1,319	1,180-1,475	<0,001
EF Grupları				<0,001
EF %40-50 arası	0,189±0,096	1,208	1,001-1,458	0,048
EF <%40	0,595±0,064	1,812	1,597-2,056	<0,001
Malignite +	0,358±0,083	1,431	1,217-1,682	<0,001
PASB >=45,6 mmHg / TRV >=2,9 m/sn	0,238±0,069	1,268	1,107-1,452	0,001

* Kategorik değişkenler için referans gruplar: kadın olmak, 50 yaş ve altında olmak, hasta sayısının daha fazla olması dolayısıyla eko class grubu “2” yani sol kalp hastalığına bağlı PH grubunda olmak, DM’e sahip olmamak, HT’e sahip olmamak, Sigara içmemek, KBH’a sahip olmamak, EF’si normal olmak, malignitesi olmamak, PAB grubu normal olmak (PASB <45,6 mmHg ya da TRV <2,9 m/sn olmak)

** **Exp(B)**= Odds Ratio, **B ve SE**= Beta katsayısı ve Betanın standart hatası, **Sig.**= significance (yani p değeri)

*** *Grup 1 (PAH), Grup 3 (Akciğer hastalıkları/hipoksi ilişkili PH), Grup 4 (KTEPH), Grup 5 (Mekanizması bilinmeyen/multifaktöriyel), Grup 6 (Eldeki verilerle sınıflama yapılamamış PH), Grup 7(Tetikik yetersizliği nedeniyle sınıflama yapılamamış), DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik böbrek hastalığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, PASB: Pulmoner arter sistolik basıncı.*

5.TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Çalışmamızın amacı 01.01.2015-31.12.2019 tarihleri arasındaki 5 yıllık süreçte merkezimizde ekokardiyografi laboratuvarına başvurmuş olan hastalarda, ekokardiyografik olarak yüksek olasılıklı pulmoner hipertansiyon tanımına uyan hastaların pulmoner hipertansiyon etiyolojik nedenlerine göre gruplandırılarak gruplar arası mortalite oranlarının kıyaslanması ve TRV değeri 2,8 m/sn'in üzerinde olan ve orta olasılıklı pulmoner hipertansiyon tanımına uyan hasta grubu ile yüksek olasılıklı PH tanımına uyan hasta grubu arasındaki mortalite farkını belirlemek olmuştur. Nihayetinde; 'Kategori 1' olarak isimlendirdiğimiz orta olasılıklı 5733 hasta ve 'Kategori 2' olarak isimlendirdiğimiz yüksek olasılıklı 2835 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. PH açısından orta olasılıklı Kategori 1 hastaları sayıca daha fazladır. Bunun nedeni triküspit regürjitasyon velositesinin piramidal yapı benzeri dağılım göstermesi dolayısıyla pulmoner arter basıncı yükseldikçe kişi sayısının azalmasıdır. Örnek verilecek olur ise çalışmamızda mükerrer kayıtlar dahil olmak üzere TRV değeri 2,9 m/sn olarak ölçülmüş 2392 eko kaydı; TRV değeri 3,5 m/sn olarak ölçülmüş 771 eko kaydı ve TRV değeri 4,8 m/sn olarak ölçülmüş 40 eko kaydı bulunmaktadır. TRV değeri arttıkça aynı TRV değerine sahip hasta sayısı azalmaktadır.

Çalışmada vardığımız sonuçlardan biri; kategori 1 ve 2'de bulunan toplam 8568 hastanın ortalama 5 yıllık izlem süresi içinde yaşayan hasta sayısı (n:5304) ölen hasta sayısından (n:3264) daha fazladır. Ölen ve ölmeyen hastaların cinsiyet, yaş grupları ve kategoriler arasındaki farklılıkları analiz edildiğinde mortalite oranları Kategori 2 hastalarında; kategori 1 hastalardan ve erkeklerde; kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde yaş grupları arttıkça mortalitenin de arttığı saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.20). Yaşın ileri olması, erkek cinsiyet ve 2. kategoride bulunuyor olmak mortaliteyi arttıran ve yaşam süresini kısaltan faktörler olmuştur. 2. kategoride bulunan hastalarda ölen /ölmeyen dağılımına bakıldığında ise ölen birey sayısı daha fazladır.

Yüksek olasılıklı PH tanımına uyan 2835 kategori 2 hastasının 2232'si 'Sol kalp hastalığına sekonder gelişen PH' (Grup 2) grubunda yer almıştır. İkinci sıklıkta 212 hasta ile 'Akciğer hastalığı ya da hipoksi ilişkili PH' (Grup 3) hasta grubu

gelmektedir. Üçüncü sırada 137 hasta ile ‘Pulmoner arteriyel hipertansiyon’ (Grup 1), 4. sırada 132 hasta ile ‘Pulmoner arteriyel tıkanıklık ilişkili PH’ (Grup 4) ve 5. sıklıkta ise 17 hasta ile ‘Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Birden Fazla Etken İçeren PH’ (Grup 5) hastaları bulunmaktadır. Toplamda 105 hasta elde edilen verilerin yetersizliği nedeniyle [Grup 6’da 51 hasta (Eldeki tetkikler ile sınıflama yapılamamış hastalar), Grup 7’de 54 hasta (Hiç tetkik edilmemiş hastalar) alt gruplara sınıflandırılmamıştır. Çalışmaya dahil edilen yüksek olasılıklı PH hastalarının %78,7’sini Grup 2 ve %7,5’ini Grup 3 hastaları oluştururken, Grup 1 %4,8 ve Grup 4 %4,7 oranında görülmüştür. En az sıklıkta görülen alt grup ise %0,6 oranı ile Grup 5 olmuştur. Literatürde yapılmış çalışmalarda sonuçlar genel itibariyle benzer olmakla birlikte küçük farklılıklar mevcuttur. 2018 yılında Hacıyev ve arkadaşlarının; sağ kalp kateterizasyonu ile PH tanısı konmuş 379 hastanın etiyolojilerinin araştırıldığı retrospektif çalışmasında benzer şekilde en fazla hasta sayısı %74,4 oranı ile Grup 2’de bulunmaktadır (196). Diğer gruplara ait hasta sayıları oldukça düşük saptanmakla birlikte 2. sıklıkta Grup 1 - PAH klinik grubu gelmiştir. 2012 yılında Avusturalya’da Armadale yöresindeki kohortu inceleyen Strange ve arkadaşlarının yaptıkları ekokardiyografi temelli başka bir araştırmada 936 (%9,1) hastada (PASB >40 mmHg tanımı ile) PH saptanmıştır. Bu 936 PH hastanın 636’sını (%67,9) Grup 2 hastaları oluşturmuş; dolayısıyla çalışmamız ile de benzer olarak sol kalp hastalığına sekonder gelişen PH; yine en sık saptanan PH nedeni olarak belirlenmiştir. Armadale kohortundaki PH prevalans dağılımında ‘Nedeni Bilinmeyen Pulmoner Hipertansiyon’ sınıfı (144 hasta-%15) hariç tutulursa; 2. sırada 87 hasta ile Grup 3, 3. sırada 25’er hasta ile grup 1 ve 5 ve son sırada ise 19 hasta ile KTEPH grubu yani 4. Grup yer almıştır.

Yüksek olasılıklı PH (2. Kategori) hasta popülasyonunun yaklaşık olarak yarısından fazlasını (%70,5) 60 yaş üstü bireyler oluşturmaktadır. Ancak gruplar arası yaş ortalamasına bakıldığında Grup 1 PAH grubunda ve Grup 5 ‘Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Birden Fazla Etken İçeren PH’ hasta grubunda yaş ortalamasının daha düşük olduğu görülmüştür. Yaşla birlikte gerek miyositlerin rejenerasyon yeteneğinin azalması sonucu gelişen sol ventrikül kompliyansında azalma gerek de kapaklarda meydana gelen dejenerasyonun etkisiyle oluşan valvüler patolojiler; süreç içerisinde sol ventrikül end-diastolik basıncında artışa

dolayısıyla pulmoner kapiller wedge basıncında artışa ve böylece sol kalp hastalığı zemininde gelişmiş PH (Grup 2) tablosuna neden olabilmektedir. Grup 2 hastalarının yüksek olasılıklı PH grubu hastalarının çoğunluğunu oluşturduğunu düşündüğümüzde hasta popülasyonunun %70,5'ini 60 yaş üstü bireylerin oluşturması şaşırtıcı değildir. Grup 1 PAH hastalarının ortalama tanı yaşının daha düşük olması; Grup 2 hastalarının da 80 yaşa kadar yaşla birlikte sıklığının artması iki grup arasında ortalama yaş farkına sebep olmaktadır.

Kategori 1 ve 2 hastalarında cinsiyet dağılımına bakıldığında; kadın (%49,7) erkek (%50,3) oranı yaklaşık 1 olup, cinsiyet dağılımı dengelidir. Ancak gruplar arası cinsiyet dağılımına bakıldığında Grup 1 PAH hasta grubunun %73 oranında kadınlardan oluştuğu görülmüştür. Kaymaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu; Türkiye'yi temsil eden 20 farklı merkezdeki pulmoner hipertansiyon hastalarının yönetimine ilişkin anket verilerine dayanan daha çok Grup 1 hastalarının bulunmuş olduğu gözlemsel SIMURG çalışmasında çalışmaya katılan kadın hasta oranı %69 iken (198); Raymond L. arkadaşlarının 2716 hasta içeren REVEAL kayıt çalışmasındaki kadın hasta oranı %79 olarak bulunmuştur (25). Çalışmamızda da Grup 1 PAH hastalarının daha büyük oranda kadın hastalardan oluşuyor olması hem ulusal hem uluslararası geniş çapta oluşturulmuş kayıt çalışmalarının sonuçları ile benzerdir.

Kategori 2 yani yüksek olasılıklı PH hastaları arasında diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler olay ve malignite gibi risk faktörlerinin gruplar arası ayırt edici belirgin dağılım farkı bulunmamakla birlikte Grup 2 ve 4 hastalarının çoğunluğunda hipertansiyonun eşlik ediyor olması dikkat çekmektedir. Grup 2 hastalarında esansiyel hipertansiyon bulunma oranı %61,9 iken grup 4 hastalarında %63,6'dır. Esansiyel hipertansiyonun kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olduğu düşünüldüğünde Grup 2 hastalarında sık görülmesi şaşırtıcı değildir. Ancak Grup 4 KTEPH hastalarında esansiyel hipertansiyon bulunma oranına dair literatürde yapılmış yeterince çalışma mevcut olmadığından genelleme ya da kıyaslama yapılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Yine bir diğer gruplar arası farklılık kronik böbrek hastalığı olan hastaların Grup 5 içerisinde %82,4 oranında bulunuyor olmasıdır. Mekanizmaları Belirsiz

ve/veya Birden Fazla Etken İçeren PH (Grup 5) grubunda kronik hemolitik anemi, kronik miyeloproliferatif bozukluklar gibi hematolojik hastalıklar, depo hastalıkları gibi sistemik ve metabolik bozukluklar, kronik böbrek yetmezliği ve segmentel PH gibi kompleks konjenital kalp hastalığı zemininde gelişmiş PH nedenleri bulunmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği bulunan ancak belirgin kardiyak tutulumu olmayan sol ventrikül hipertofisi bulunmayan sol atriyal dilatasyonu bulunmayan hastalar grup 5 kategorisine dahil edilmiştir. Böylece; Grup 2 hastaları içerisinde KBH bulunma oranı %35,7 iken Grup 5 hastaları içerisinde %82,4 olmuştur. Çalışmamızda totalde Grup 5 olarak sınıflandırılmış 17 hastanın 14'ünü kronik böbrek yetmezliği ile takipli renal replasman tedavisi alan hastalar oluşturmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği ile takipli hasta sayısının merkezimizde fazla olması ve Grup 5 başlığı altında bulunan diğer PH nedenlerine göre daha yüksek oranda saptanıyor olması dağılımında böyle bir farka neden olmuştur.

Ekokardiyografik olarak ölçülmüş PASB değeri ortalama 85,55 mmHg ile en yüksek olarak Grup 1 hastalarında saptanmıştır. Strange ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da benzer şekilde Grup 1 PAH hastalarının sistolik pulmoner arter basınç ortalama değeri 60 mmHg ile en yüksek tespit edilmiştir (197). Çalışmamızda da SKK uygulanan seçilmiş hastalarda ekokardiyografik olarak tahmin edilen PASB ile invaziv kateterizasyon ile ölçülmüş PASB değerlerinin tutarlı olduğu görülmüştür. Ancak dinlenme konumunda tahmini sistolik PAB'ın genellikle tek başına prognostik değeri yoktur ve tedaviye yönelik karar almaya uygun değildir (184). Nitekim gerek ARMADALE çalışmasında gerek de bizim çalışmamızda sistolik pulmoner arter basınç ortalaması daha düşük olan Grup 2 hastalarının mortalitesi Grup 1 hastalarına göre daha fazla bulunmuştur.

Sol ventrikül 'Ejeksiyon Fraksiyonu' ortalaması Grup 2 haricindeki tüm gruplarda normaldir. En düşük ortalama beklendiği üzere %49 ile Grup 2 hastalarına aittir. Grup 2 hastalarının EF değeri %8 ile %70 arasında değişmekte olup, range aralığı en geniş grup olmuştur. Çalışmamızda EF değerinin mortaliteye etkisi anlamlıdır. EF değeri %40'ın altında olan hastalarda EF %40-50 arasında ya da >%50 olan hastalara göre mortalite anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Burada çalışma sonucunda EF değer ortalaması daha yüksek olan Grup 3'ün mortalitesinin Grup 2'den daha fazla olması çelişki yaratmaktadır. Bu nedenle bu

noktada 'EF değeri'nin mortaliteye etki eden faktörlerden sadece birisi olduğu düşünülmelidir.

Sağ kalp kateterizasyonu yapılmış tüm hastaların dağılımına bakıldığında ekokardiyografik olarak PH olasılığı yüksek 2835 kategori 2 hastasının 231 (%8,1)'ine; ekokardiyografik olarak PH olasılığı orta 5733 kategori 1 hastasının 58'ine tanısal doğrulama amacıyla SKK yapılmıştır. Kateterizasyon seçici olarak PAH düşünülen sınıf 1 ve sınıf 4 hastalar ile bazı seçilmiş sınıf 3 ve kardiyak transplantasyon adayı sınıf 2 hastalarında uygulandığından genel olarak SKK yapılma oranı düşüktür. Literatürde genellikle SKK ile PH tanısı konmuş daha az sayıda hasta ile yapılan çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmadaki amacımız ise daha fazla sayıda hasta ile kateterizasyon yerine ekokardiyografik bulgular üzerinden sınıflama ve karşılaştırma yapmak idi. Bu noktada sağ kalp kateterizasyonu yapılma oranının daha fazla olması bize sadece ekokardiyografi ve kateterizasyon bulgularının uyumu hakkında daha fazla katkı sağlayabilirdi. Ancak kateterizasyon sonuçları bu haliyle de literatür verileri ile benzer bulunmuştur.

Sağ kalp kateterizasyonu yapılmış hastalarda invazif olarak PH tespit edilme oranı %87,2'dir. Kategori 1 hastalarında bu oran %74,1 iken kategori 2 hastalarında ise %90,4'tür. Ekokardiyografik olarak orta ve yüksek olasılıklı PH düşünülen hastaların tanısının SKK ile doğrulanma oranı oldukça yüksektir. Kategori 1 grubunda bunların daha fazlasını literatür verileri ile uyumlu olarak %45,6 ile postkapiller PH, %28,1'ini ise prekapiller PH oluşturmaktadır. Kategori 2 hastalarında ise prekapiller (%45,4) postkapiller (%44,9) PH oranları daha dengelidir. Çalışmaya katılan hastaların çoğunluğunun (%78,7) Grup 2 hastalarından oluştuğu düşünüldüğünde prekapiller ve postkapiller pulmoner hipertansiyon oranının benzer hatta prekapiller pulmoner hipertansiyonun fazla bulunmasının nedeni merkezimizde Grup 2 hastalarında rutin olarak sağ kalp kateterizasyonunun yapılmaması, sadece operasyona gidecek kapak patolojisi olan ve kardiyak transplantasyon düşünülen hastalarda yapılıyor olması ile ilgilidir. Pulmoner vasküler rezistans değeri hesaplanmış hastalarda ayrıntılı prekapiller, izole postkapiller, kombine pre ve postkapiller PVH ayrımı net olarak yapılabilmektedir. 101 hastada PVR değeri bilinmediğinden pulmoner kapiller wedge basınç ya da sol ventrikül end-diyastolik basınç değerine göre sadece prekapiller

postkapiller PH ayrımı yapılmıştır. Bir diğer açıdan gruplar arasındaki SKK yapılma oranları incelendiğinde en yüksek oranda ekokardiyografik olarak Grup 1 düşünülen hasta grubunda (%53,6) SKK yapıldığı anlaşılmıştır. Grup 6 ve 7'yi hariç tutar isek; SKK yapılma oranı en düşük %5,1 ile Grup 2 hastalarında, 2. sırada ise %5,2 ile Grup 3 hastalarında saptanmıştır.

Hastaların klinikleri, risk faktörleri, komorbid durumları, ekokardiyografik fenotip ve parametreleri gibi çoklu faktörleri dikkate alınarak yapılan ekokardiyografik klasifikasyonun aksine; (örneğin Grup 1 düşünülen ve SKK sonucunun prekapiller PH ile uyumlu gelmesini beklenen hastalarda ikisinin hemodinamik profili postkapiller PH ile uyumlu saptanmıştır. Benzer şekilde Grup 2 olarak sınıflanan ve SKK sonucunun postkapiller PH ile uyumlu olması beklenen hastalardan beşinin hemodinamik profili prekapiller PH ile uyumlu bulunmuştur. Grup 3'te beklenildiği üzere postkapiller PH saptanmamış; Grup 4'te ise yine 1 kişi hemodinamik tanıma göre postkapiller PH sınıfına dahil olmuştur. Bu istisnai örneklerin haricinde kalan hastaların tamamında ekokardiyografik olarak dahil oldukları PH alt grubu dolayısıyla beklenen hemodinamik PH tipi ile SKK sonucunda saptanan hemodinamik profil tanımı arasında yüksek oranda örtüşme mevcuttur (Tablo 4.15).

Çalışmamızda yüksek olasılıklı PH hastalarının (Kategori 2) mortalitesi orta olasılıklı PH hastalarının mortalitesinden (Kategori 1) daha fazla bulunmuştur. Sistolik pulmoner arter basıncı mortaliteyi direkt öngördüren hemodinamik parametrelerden biri değildir. Ancak literatürde de PASB yükseldikçe mortalitede artışın gözlendiği çalışmalar mevcuttur. Geoff Strange ve arkadaşlarının yapmış olduğu sağ ventrikül end-sistolik basınç değerlerinin hafif orta ve ciddi olarak gruplandığı ve mortaliteye etkisinin araştırıldığı çalışmada sağ ventrikül sistolik basınç değerindeki artış mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir (199). Benzer şekilde Armadale ekokardiyografi kohortunda da PAB >60 mmHg olan bireylerde 41-50 mmHg; 51-60 mmHG arasında olanlara kıyasla ortalama yaşam süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır (197). Bizim çalışmamızda da yüksek olasılık PH yani kategori 2 hastalarının mortalitesi kategori 1 yani orta olasılıklı PH grubuna göre daha fazla bulunmuştur.

Kategori 2 hastaları içinde ise çalışmamıza dahil edilen Grup 3 hastalarının mortalitesi grup 2 hastalarından daha yüksektir. Mortalite karşılaştırmasında Grup 1'in mortalitesi diğerlerinden daha düşük bulunmuştur. Pulmoner hipertansiyonda spesifik bir tedavi seçeneğinin olmaması nedeniyle grup 2 ve grup 3 hastalarının mortalitesinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda grup 3 hastalarının diğer tüm PH alt gruplarından daha yüksek mortaliteye sahip olması ve Grup 4'ün diğer alt gruplara göre mortalitesinin daha düşük olması da literatür verileri ile uyumludur (200,201) ve bu sonuçlar, belirgin tedavi seçeneği bulunmayan Grup 2 ve 3'tekilere kıyasla, var olan spesifik tedavi seçeneklerinin Grup 1 ve 4 hastalarına daha uzun sağkalım sağladığını düşündürmektedir.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışma için tarama yapılan 5 yıllık zaman diliminde merkezimizde gerçekleştirilen ekokardiyografik inceleme sayısı araştırmaya alınabilen hasta sayısından daha fazladır ancak veri tabanındaki işlevsel bazı bozukluklar ve yedekleme sisteminde oluşan bazı hatalar nedeniyle hasta veri tabanında bazı kayıplar yaşandığından toplam 25944 ekokardiyografi veri kaydı incelenebilmiştir. Öte yandan bu veri kayıpları seçici olmadığı ve rastlantısal olarak gelişmiş olduğu için veri kaybı sonucu araştırmaya dahil edilen popülasyon açısından klinik ve istatistiksel bir yanlılık/bias etkisi yaratması beklenmemektedir: sonuçta tarama ile ulaşılan hasta sayıları numerik olarak daha az saptansa da oransal niteliği değişmediğinden bireysel olarak bu hastaların temsil ettikleri PH grupları ve gruplara ilişkin klinik çıktılarda farklılık olmayacaktır. Ekokardiyografinin öznal/sübjektif doğası gereği 5 yıllık zaman diliminde ekokardiyografik incelemeleri yapan operatörlerin değişmesi nedeniyle rapor formatları değişkenlik gösterebilmektedir. Kimi operatör eko raporlarında PH açısından destekleyici bulguları eğer mevcut iseler raporlayabilmekte, kimi operatör ise hem olan hem de olmayan bulguları detaylı biçimde raporlayabilmektedir. Dolayısı ile söz konusu biastan kaçınmak ve standart bir tarama işleyişi oluşturabilmek için eko raporlarının incelemesinde resmi sonuç raporu dikkate alınmış ve TRV değeri 2,8-3,4 m/sn arasında bulunan hastaların tamamında pulmoner hipertansiyonu destekleyen ek ekokardiyografik bulguların varlığı kalitatif ya da kantitatif olarak eko raporunda

ayrıntılı belirtilmedi ise yok olarak kabul edilmiştir. Bu tutum operatör kaynaklı biasın minimize edilmesini sağlamıştır. Sağ kalp kateterizasyon ile tanı doğrulama oranı da düşüktür. Ancak araştırmanın temel hedefi ekokardiyografik temelli PH tespiti ve sınıflandırması olduğu için bu durum sadece ekokardiyografi ile belirlenen tahmini PASB değerinin invazif PASB değeri ile tutarlılığını ancak kısıtlı bir hasta sayısında değerlendirmeye imkân vermiştir. Yine SKK uygulamasını gerçekleştiren operatörlerin farklı olması ve hemodinamik uygulamalarında tutum farklılıkları olması nedeniyle SKK yapılan hastaların bazılarında oksimetrik çalışma ile kardiyak debi ve PVR hesaplarının eksik olması PVR temelli PVH-pulmoner vasküler hastalık sınıflandırması yapılmasını sınırlandırmıştır.

6. ÖZET

Üçüncü Basamak Üniversite Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarına Başvuran Hastalarda Pulmoner Hipertansiyon Sıklığı, Sınıflandırması ve Triküspit Regürjitasyon Velositesi Yüksekliğinin Mortalite Üzerine Olan Etkisi: Akdeniz Üniversitesi Deneyimi

Pulmoner hipertansiyon (PH) birçok etiyolojik nedenin sonucunda oluşabilen, kronik ve progresif seyirli bir hastalık grubudur. Çalışmamızın amacı 01.01.2015-31.12.2019 tarihleri arasındaki 5 yıllık süreçte merkezimizde ekokardiyografi laboratuvarına başvurmuş olan hastalarda, ekokardiyografik olarak yüksek olasılıklı pulmoner hipertansiyon tanımına uyan hastaların pulmoner hipertansiyon etiyolojik nedenlerine göre gruplandırılması; hem gruplar arası mortalite farkının belirlenmesi hem de TRV değeri 2,8 m/sn'in üzerinde olan ve orta olasılıklı pulmoner hipertansiyon tanımına uyan hasta grubu ile yüksek olasılıklı PH tanımına uyan hasta grubu arasındaki mortalite farkını belirlemek olmuştur.

Çalışmaya 01.01.2015-31.12.2019 tarihleri arasında ekokardiyografi laboratuvarına başvurmuş olan ve ekokardiyografi veri tabanındaki 25944 hasta kaydı incelenerek başlanmıştır. Hastaların ekokardiyografik olarak PH olasılıkları düşük, orta, yüksek olarak belirlenmiştir ve dışlama kriterleri hariç tutulduğunda çalışmaya; Kategori 1 olarak nitelendirdiğimiz orta olasılıklı 5733 hasta ve Kategori 2 olarak nitelendirdiğimiz yüksek olasılıklı 2835 hasta ile devam edilmiştir.

Kategori 1 ve 2 hastaları arasında, yaş cinsiyet ve sistolik pulmoner arter basınç verileri dahil edilerek kategoriler arasındaki mortalite farkına bakılmıştır. Kategori 2 hastalarında (%49,1) Kategori 1 hastalardakine (%31,8) göre ($p<0,001$) ve erkeklerde (%42,1) kadınlara göre (%34,4) mortalite daha yüksek ($p<0,001$) bulunmuştur. Ayrıca yaş grupları arttıkça mortalitenin arttığı saptanmıştır ($p<0,001$).

Yüksek olasılıklı PH tanımına uyan kategori 2 hastalarında ise öncelikle hastaların klinikleri, risk faktörleri, komorbid durumları, sol atriyum çapları gibi

çoklu faktörler dikkate alınarak ekokardiyografik klasifikasyon yapılmıştır. Sonrasında ise bu ekokardiyografik gruplar arasında yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus varlığı, hipertansiyon varlığı, sigara faktörü, kronik böbrek hastalığı varlığı, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay öyküsü varlığı, periferik arter hastalığı varlığı, malignite varlığı, EF ve sistolik PAB değerleri üzerinden mortalite farkına bakılmıştır.

Çalışmamızın sonucunda; 2835 ekokardiyografik olarak yüksek olasılıklı PH hastasının %78,7'sini (n:2232) Grup 2 yani sol kalp patolojisine sekonder gelişmiş PH hastaları oluşturmaktadır. Ardından 2. sıklıkta Grup 3 (Akciğer hastalığı ya da hipoksi ilişkili PH) hastaları %7,5 (n:212) oranında görülmüştür. 3. ve 4. sırada birbirine yakın yüzdeler ile %4,8 (n:137) ile Grup 1 (Pulmoner arteriyel hipertansiyon); %4,7 (n:132) oranında ise Grup 4 (Pulmoner arteriyel tıkanıklık ilişkili PH) görülmüştür. En az sıklıkta görülen ise %0,6 (n:17) oranı ile Grup 5 (Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Birden Fazla Etken İçeren PH) olmuştur.

Kategori 2 hastaları içinde ise çalışmamıza dahil edilen Grup 3 hastalarının mortalitesinin Grup 2 hastalara göre 1,84 kat daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,001$, CI: 1,532-2,220). Eko klasifikasyon dağılımında mortalite oranının en fazla Grup 3 hastalarında %66,5 (n:141), sonrasında Grup 2 hastalarında %52,3 (n:1168), sonrasında Grup 4 hastalarında %38,6 (n:51) sonrasında Grup 1 hastalarında %32,1 (n:44) ve en az olarak ise Grup 5 hastalarında %11,8 (n:2) bulunmuştur.

Kategori 2 hastaları arasında yaş, erkek olmak, diyabeti bulunmak, hipertansiyonu olmak, bilinen koroner arter hastalığı öyküsünün olması, sigara içiyor olmak, kronik böbrek hastalığının bulunuyor olması, EF değerinin <40 olması, malignite eşlik ediyor olması, sistolik pulmoner arter basıncının 45,6 mmHg'nın üzerinde bulunması mortalite artışına yol açan parametreler olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, klasifikasyon, mortalite

7. ABSTRACT

The Frequency and Classification of Pulmonary Hypertension in Patients Admitted to the Echocardiography Laboratory of the Third-Line University Hospital and The Effect of Tricuspid Regurgitation Velocity Height on Mortality: 'Akdeniz University' Experience

Pulmonary hypertension (PH) is a chronic and progressive disease that can occur as a result of many etiological causes. The aim of our study was grouping patients according to the etiological causes of pulmonary hypertension who fit the definition of high-probability pulmonary hypertension who applied to the echocardiography laboratory during the 5-year period between 01.01.2015 and 31.12.2019 in our center. The aim was to determine the difference in mortality between the all groups, as well as to determine the difference in mortality between the patient group that fit the definition of moderate-probability pulmonary hypertension and the patient group that fit the definition of high-probability PH.

The study was started by examining the records of 25944 patients who applied to the echocardiography laboratory between 01.01.2015 and 31.12.2019 and who were in the echocardiography database. Echocardiographically, of the patients are determined low, medium, and high PH probabilities and when the exclusion criteria are excluded, It was continued with 5733 patients with medium probability, which we call Category 1, and 2835 patients with high probability, which we call Category 2.

We looked at the difference in mortality between categories 1 and 2 patients, including age, sex, and systolic pulmonary artery pressure data. Mortality was found to be higher in Category 2 patients (49.1%) than in Category 1 patients (31.8%) ($p<0.001$) and in men (42.1%) than in women (34.4%) ($p<0.001$). In addition, it was found that mortality increased as age groups increased ($p<0.001$).

In category 2 patients who fit the definition of high-probability PH, echocardiographic classification was made by considering multiple factors such as patients' clinics, risk factors, comorbid conditions, and left atrial diameters. Afterwards, it has been looked at that there was a difference in mortality between

these echocardiographic groups based on age, gender, presence of diabetes mellitus, presence of hypertension, smoking factor, presence of chronic kidney disease, presence of coronary artery disease, history of cerebrovascular accident, presence of peripheral artery disease, presence of malignancy, EF and systolic PAP values.

As a result of our study; 78.7% (n:2232) of 2835 patients with echocardiographically high probability PH is constituted Group 2, that is, patients with PH secondary to left heart pathology. Then, Group 3 (Lung disease or hypoxia-related PH) patients were seen at the rate of 7.5% (n:212). Group 1 (Pulmonary arterial hypertension) ranked 3rd and 4th with close percentages and 4.8% (n:137); Group 4 (PH associated with pulmonary arterial occlusion) was observed in 4.7% (n:132). The least frequent was Group 5 (PH with Uncertain Mechanisms and/or Multiple Factors) with a rate of 0.6% (n:17).

Among Category 2 patients, the mortality of Group 3 patients included in our study was 1.84 times higher than Group 2 patients ($p < 0.001$, ci: 1.532-2.220). In the echo classification distribution, the highest mortality rate was 66.5% (n:141) in Group 3 patients, 52.3% (n:1168) in Group 2 patients, then 38.6% (n:51) in Group 4 patients, followed by Group 1 was found in 32.1% (n:44) patients and at least 11.8% (n:2) in Group 5 patients.

As a result of our study; age, being male, having diabetes, having hypertension, having a known history of coronary artery disease, smoking, having chronic kidney disease, having an EF value of $< 40\%$, accompanying malignancy, and systolic pulmonary artery pressure Being above 45.6 mmHg were the parameters that led to increased mortality in Category 2 patients.

Key Words: Pulmonary hypertension, classification, mortality

8. KAYNAKLAR

- 1) Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Herve P, Simonneau G, et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 459-75.
- 2) Hatano S, Strasser T, eds. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva, World Health Organization, 1975.
- 3) 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): 888-94.
- 4) Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(4): 509-16.
- 5) Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, Gladwin MT. Redefining pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2018; 6(3): 168-70.
- 6) Öngen G. Pulmoner hipertansiyon. İç Arseven O, ed. Temel akciğer sağlığı ve hastalığı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2011.
- 7) Galie` N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
- 8) Simonneau G, Galie` N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(Suppl 1): S5-S12.
- 9) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34-D41.
- 10) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International

Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Nazzareno Galiè Marc Humbert Jean-Luc Vachiery Simon Gibbs Irene LangAdam Torbicki Gérald Simonneau Andrew Peacock Anton Vonk Noordegraaf Maurice Beghetti Ardeschir Ghofrani Miguel Angel Gomez Sanchez Georg Hansmann Walter Klepetko Patrizio Lancellotti Marco Matucci Theresa McDonagh Luc A. PierardPedro T. Trindade Maurizio Zompatori Marius Hoeper ESC Scientific Document GroupEuropean Heart Journal, Volume 37, Issue 1, 1 January 2016, Pages 8, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>

- 11) Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007; 28(1): 233-41.
- 12) Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(1): 183-8.
- 13) Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–20.
- 14) Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest J* 2006; 129(3): 746-52.53 46.
- 15) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26(4): 586-93.
- 16) Harari S, Elia D, Humbert M. Pulmonary hypertension in parenchymal lung diseases: any future for new therapies? *Chest* 2018; 153(1): 217-23.
- 17) Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine* 2006; 85(5): 253-62.
- 18) Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(10): 1122-7.

- 19) Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-9.
- 20) Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713.
- 21) Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233-71.
- 22) Foale R, Nihoyannopoulos P, McKenna W, Kleinebenne A, Nadazdin A, Rowland E et al. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br Heart J* 1986; 56: 33-44.
- 23) Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-6.
- 24) McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119(16): 2250-94.
- 25) Raymond L. Benza, Dave P. Miller, Mardi Gomberg-Maitland, Robert P. Frantz, Aimee J. Foreman, Christopher S. Coffey, et al. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164-72.

- 26) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-3.
- 27) Karabiyikoglu G. Pulmoner arteriyel hipertansiyon. In: Karabiyikoglu G. ed. *Pulmoner Hipertansiyon*. Ankara, Antip Basimevi; 2007; 112-30.
- 28) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
- 29) Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493–8.
- 30) Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J* 2012; 39(4): 945–55.
- 31) Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160111.
- 32) Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, Gladwin MT. Redefining pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2018; 6(3): 168–70.
- 33) Lilienfeld DE, Rubin LJ. Mortality from primary pulmonary hypertension in the United States, 1979-1996. *Chest* 2000; 117: 796-800.
- 34) Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25): 4-12.
- 35) Sun W, Chan SY. Pulmonary Arterial Stiffness: An Early and Pervasive Driver of Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 204. Published 2018 Jul 18.
- 36) Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352(9129): 719–25. Epub 1998/09/05. 10.1016/S0140-6736(98)02111-4

- 37) Huertas A, Guignabert C, Barbera JA, Bartsch P, Bhattacharya J, Bhattacharya S, et al. Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases: highlights from basic research to therapy. *Eur Respir J* 2018; 51(4): 1700745.
- 38) Le Hir M, Tu L, Ricard N, Phan C, Thuillet R, Fadel E, Dorfmueller P, et al. Proinflammatory signature of the dysfunctional endothelium in pulmonary hypertension: role of the macrophage migration inhibitory factor/CD74 complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(8): 983–97.
- 39) Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30(20): 2493–537. Published online 2009 Aug 27. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297
- 40) Machado R, Eickelberg O, Elliot CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S32-S42.
- 41) Machado R, Eickelberg O, Elliot CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S32-S42.
- 42) Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1377-3.
- 43) Evans JD, Girerd B, Montani D, Wang XJ, Galie N, Austin ED, et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant datameta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4(2): 129–37.
- 44) Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 92-102.
- 45) Morse JH. Bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: S50-S53.

- 46) Rudharakanchana N, Flanagan JA, Chen H, Upton PD, Machado R, Patel D, et al. Functional analysis of bone morphogenetic protein type II receptor mutations underlying primer pulmonary hypertension. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1517-25.
- 47) Dresdale DT, Michtom RJ, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. *Bull NY Acad Med* 1954; 30: 195-207.
- 48) Yang X, Long L, Southwood M, Rudarakanchana N, Upton PD, Jeffery TK, et al. Dysfunctional Smad signaling contributes to abnormal smooth muscle cell proliferation in familial pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2005; 96(10): 1053–63.
- 49) David L, Mallet C, Mazerbourg S, Feige JJ, Bailly S. Identification of BMP9 and BMP10 as functional activators of the orphan activin receptor-like kinase 1 (ALK1) in endothelial cells. *Blood* 2007; 109(5): 1953–61.
- 50) Upton PD, Davies RJ, Trembath RC, Morrell NW. Bone morphogenetic protein (BMP) and activin type II receptors balance BMP9 signals mediated by activin receptor-like kinase-1 in human pulmonary artery endothelial cells. *J Biol Chem* 2009; 284(23): 15794–804.
- 51) Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl): D13–D21.
- 52) Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65–9.
- 53) Montani D, Girerd B, Jais X, Levy M, Amar D, Savale L, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med* 2017; 5(2): 125–34.
- 54) Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet's disease: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23(1): 24-31. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283410088. Review. PubMed PMID: 21124084

- 55) Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, Wilson DM, Segal JI, Jorden M, et al. Features and outcomes of methamphetamine-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(6): 788–800.
- 56) Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125(17): 2128–37.
- 57) Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7): 940-4. Epub 2007 Feb 28. PubMed PMID:17329309; PubMed Central PMCID: PMC1955114.
- 58) Galiè N, Manes A, Farahani KV, Pelino F, Palazzini M, Negro L, et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus* 2005; 14: 713-7.
- 59) Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichmen AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137(2): 376-87.
- 60) Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *Int J Rheum Dis* 2017; 20: 5-24.
- 61) Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al. Screening for Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63(11): 3522-30.
- 62) Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801904. doi: 10.1183/13993003.01904-2018.
- 63) Quezada M, Martin-Carbonero L, Soriano V, Vispo E, Valencia E, Moreno V, et al. Prevalence and risk factors associated with pulmonary hypertension in HIV-infected patients on regular follow up. *AIDS* 2012; 26(11): 1387–92.
- 64) Dhillon NK, Li F, Xue B, Tawfik O, Morgello S, Buch S, et al. Effect of cocaine on human immunodeficiency virus-mediated pulmonary endothelial and smooth muscle dysfunction. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 45(1): 40–52.

- 65) Centers for Disease Control and Prevention. HIV among women. www.cdc.gov/hiv/group/gender/women/index.html Date last updated: July 5, 2018. Date last accessed: October 30, 2018.
- 66) Dalvi P, O'Brien-Ladner A, Dhillon NK. Down regulation of bone morphogenetic protein receptor axis during HIV-1 and cocaine-mediated pulmonary smooth muscle hyperplasia: implications for HIV-related pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2585–95.
- 67) Sangal RB, Taylor LE, Gillai F, Poppas A, Klinger JR, Ventetuolo CE, et al. Risk of echocardiographic pulmonary hypertension in individuals with human immunodeficiency virus hepatitis C virus coinfection. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(10): 1553-9.
- 68) Schwarze-Zander C, Pabst S, Hammerstingl C, Ohlig J, Wasmuth JC, Boesecke C, et al. Pulmonary hypertension in HIV infection: a prospective echocardiographic study. *HIV Med* 2015; 16(9): 578–82.
- 69) Degano B. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010; 24: 67–75.
- 70) Rodríguez-Vilarrupla A, Fernández M, Bosch J G-PJ. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. *Ann Hepatol* 2007; 6: 28-36.
- 71) Talwalkar JA, Swanson KL, Krowka MJ, Andrews JC, Kamath PS. Prevalence of spontaneous portosystemic shunts in patients with portopulmonary hypertension and effect on treatment. *Gastroenterology* 2011; 141: 1673-9.
- 72) Pellicelli AM, Barbaro G, Puoti C, Guarascio P, Lusi EA, Bellis L, et al. Plasma Cytokines and Portopulmonary Hypertension in Patients with Cirrhosis Waiting for Orthotopic Liver Transplantation. *Angiology* 2010; 61(8): 802-6.
- 73) Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(9): 835-42.
- 74) Martin P, Dimartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American

- Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014; 59: 1144-65.
- 75) Chen H, Wang F, Xiao J, Qi X, Yang F, Wang L, et al. Natural killer cell-mediated immune deficiency or compromise in patients with portopulmonary hypertension. *Arch Med Sci* 2014; 10(5): 1055-6.
 - 76) Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Sumonneau G, et al. Deleterious effects of β -blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130(1): 120-6.
 - 77) Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007; 93(6): 682-7.
 - 78) Beghetti M, Galie` N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 733-40.
 - 79) Moller JH, Patton C, Varco RL, Lillehei CW. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1491-7.
 - 80) Lopes AA, Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. *Cardiol Young* 2009; 19(Suppl 1): 8-12.
 - 81) Galie` N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
 - 82) Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-65.
 - 83) Dos Santos Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Dias BA, Souza S, et al. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(9): 715-20.

- 84) Fernandes CJ, Dias BA, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, et al. The role of target therapies in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141(4): 923-8.
- 85) Yiğit Ş. Persistan Pulmoner Hipertansiyon. *Neonatoloji*. 2.Baskı. Alp Ofset I. 2004; 447-51.
- 86) Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81.
- 87) Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ios V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111(23): 3105–11.
- 88) Montani D, Savale L, Natali D, Jais X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 31(15): 1898–907.
- 89) Hemnes AR, Zhao M, West J, Newman JH, Rich S, Archer SL, et al. Critical genomic networks and vasoreactive variants in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(4): 464–75.
- 90) Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 850–7.
- 91) Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tcherakian C, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 220–33.
- 92) Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189-200.
- 93) Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65–9.
- 94) Montani D, Jais X, Price LC, Achouh L, Degano B, Mercier O, et al. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 34: 1348–56.

- 95) Li L, Jick S, Breitenstein S, Hernandez G, Michel A, Vizcaya D. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulm Circ* 2017; 7(1): 126–36.
- 96) Keleş İ. Güncel Pulmoner Hipertansiyon. 2. Baskı. Akademi Yayınevi 2015.
- 97) Vachiéry JL, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan G, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D100–8.
- 98) Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007; 28(1): 233-41.
- 99) Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(1): 183-8.
- 100) Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 257–65.
- 101) Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009; 136: 31–6.
- 102) Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, Champion HC, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D100–8.
- 103) Barnett CF, DeMarco T. Pulmonary hypertension associated with leftsided heart disease. *Heart Fail Clin* 2012; 8: 447.
- 104) Agustí AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(2): 219-25. PubMed PMID: 1990931.
- 105) Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving longterm oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193–8.

- 106) Hoffmann J, Wilhelm J, Olschewski A, Kwapiszewska G. Microarray analysis in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48(1): 229–41.
- 107) Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, Groepenhoff H, Rietema H, Holverda S, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142(5): 1166–74.
- 108) Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-6.
- 109) Agusti AG, Barbera JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodriguez Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 268–75.
- 110) Saadjian A, Philip-Joet F, Paganelli F, Arnaud A, Levy S. Long-term effects of cicletanine on secondary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 364–71.
- 111) Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619–28.
- 112) Launay D, Montani D, Hassoun PM, Cottin V, Le Pevec J, Clerson P, et al. Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One* 2018; 13(5): e0197112.
- 113) Held M, Walthelm J, Baron S, Roth C, Jany B. Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2014; 43(1): 156–65.
- 114) Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801913.
- 115) Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Juan JX-J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41(2): 462–8.
- 116) Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2257–64.

- 117) Pepke-Zaba J, Hoeper MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J* 2013; 41: 8–9.
- 118) Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013; 110: 83–91.
- 119) Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D92–9.
- 120) Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D’Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702–10.
- 121) Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D’Armini AM, Snijder R, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133(9): 859–71.
- 122) Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, Hlavin G, Nierlich P, Taghavi S, et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax* 2014; 69: 116–22.
- 123) Ghofrani HA, D’Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–29.
- 124) Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756–62.
- 125) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43–54.
- 126) Humbert M, Khaltayev N, Bousquet J, Souze R. Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem. *Chest* 2007; 132(2): 365–7.

- 127) Nunes H, Humbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti JP, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61(1): 68–74.
- 128) Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350(9): 886–95.
- 129) Teawtrakul N, Jetsrisuparb A, Pongudom S, Sirijerachai C, Chansung K, Wanitpongpan C, et al. Epidemiologic study of major complications in adolescent and adult patients with thalassemia in Northeastern Thailand: the E-SAAN study phase I. *Hematology* 2018; 23(1): 55–60.
- 130) Jaïs X, Ioos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, Fadel E, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60(12): 1031–4.
- 131) Li JH, Safford RE, Aduen JF, Heckman MG, Crook JE, Burger CD. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest* 2007; 132(3): 793–7.
- 132) Peacock A. Pulmonary hypertension due to chronic hypoxia. *BMJ* 1990; 300(6727): 763.
- 133) Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107(2): 216–23.
- 134) Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, Agretto A, Iacono A, Gillespie BW, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121(2): 513–8.
- 135) Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013; 42: 1575–85.
- 136) Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jaïs X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest* 2013; 143: 47–55.
- 137) Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic

- assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(7): 615-21.
- 138) Kivrak T, Durmus E, Sarı E. Sağ Kalp Değerlendirmesinde Görüntüleme Yöntemleri. Keles İ (Editör). Sağ Kalp Yetersizliği'nde. İstanbul: Akademi Yayınevi 2014; 19-32.
- 139) Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(1): 65-70.
- 140) Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T, et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e256.
- 141) Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–72.
- 142) Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, De Perrot M et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23(4): 637-48.
- 143) Marcus JT, Gan CTJ, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(7): 750-7.
- 144) Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 526–34.
- 145) Rich S, Kieras K, Hart K, Groves BM, Stobo JD, Brundage BH. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8(6): 1307-11.
- 146) Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 503–12.
- 147) Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 163–9.
- 148) Galie` N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl): D1–3.

- 149) Mutlu B, Hünük B, Kıvrak T. Pulmoner hipertansiyon tanı ve takibinde pulmoner vazoreaktivite testi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: Özel Sayı 1; 43-9.
- 150) Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013; 41: 217–23.
- 151) Alan B, Nalbantgil S. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda genetik, hücresel ve moleküler mekanizmalar. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: Özel Sayı 1; 9-13.
- 152) Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D92–9.
- 153) Jais X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012; 40: 881-5.
- 154) de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJH, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 669–75.
- 155) Raines DE, Liberthson RR, Murray JR. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth* 1996; 8: 341–7.
- 156) Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfstenius H, Fischer A, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 535–42.
- 157) Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580–7.
- 158) Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451–8.
- 159) Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001; 111(7): 577. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00915-9

- 160) Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682–7.
- 161) Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 37: 1386–91.
- 162) Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 300-9.
- 163) Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787–92.
- 164) Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Jaïs X, Humbert M, Audibert F, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005; 102: 1133–7.
- 165) Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117(23): 3010–9.
- 166) Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie` N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–18.
- 167) Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 105-13.
- 168) Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.

- 169) Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-903.
- 170) Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1723–9.
- 171) 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: 214–21.
- 172) Ghofrani HA, Galie` N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–40.
- 173) Galie N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J* 2015; 45(5): 1314–22.
- 174) Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995; 48: 890–6.
- 175) Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003; 2: 123–37.
- 176) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496–502.
- 177) Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119–25.
- 178) Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-91.

- 179) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–302.
- 180) Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial [see comments]. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-34.
- 181) Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galie N, et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 874-80.
- 182) McLaughlin VV, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Ghofrani A, et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(Suppl A): A380.
- 183) Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-8.
- 184) Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39: 589–96.
- 185) Grunig E, Tiede H, Enyimaew EO, Ehlken N, Seyfarth HJ, Bossone E, et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2013; 128: 2005–15.
- 186) Galiè N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(9): 834–44.
- 187) Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial metaanalyses. *Eur Heart J* 2010; 31: 2080–6.

- 188) Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 809–18.
- 189) Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(4): 330–40.
- 190) Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522–33.
- 191) McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, Channick R, Vosswinkel R, Tapson V, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1915–22.
- 192) Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297–304.
- 193) Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26(22): 2368–74.
- 194) Sztymf B, Souza R, Bertoletti L, Jais X, Sitbon O, Price LC, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 35(6): 1286–93.
- 195) Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC, Agerstrand CL, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J* 2014; 60: 129–33.
- 196) Hacıyev R, Ünlü S, Yalçın MR, Taçoş G, Çengel A. Pulmoner hipertansiyon etiyolojisinin araştırılması: Tek merkezden 16 yıllık deneyim. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018; 46(8): 667–74.
- 197) Strange G, Playford D, Stewart S, Deague JA, Nelson H, Kent A, et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart* 2012; 98: 1805–11.

- 198) Kaymaz C, Mutlu B, Küçüköğlu MS, Kaya B, Akdeniz B, Kılıçkiran Avcı B, et al. Preliminary results from a nationwide adult cardiology perspective for pulmonary hypertension: RegiStry on clInical outcoMe and sUrvival in pulmonaRy hypertension Groups (SIMURG). *Anatol J Cardiol* 2017; 18: 242-50
- 199) Strange G, Stewart S, Celermajer DS, Prior D, Scalia GM, Marwick TH, et al. Threshold of Pulmonary Hypertension Associated with Increased Mortality. *JACC* 2019; 73(21): 2660-72.
- 200) Chebib N, Mornex JF, Traclet J, Philit F, Khouatra C, Zeghmar S. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases: comparison to other pulmonary hypertension groups. *Pulm Circ* 2018; 8(2): 2045894018775056.
- 201) Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36(9): 957-67.

9. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*