



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

**KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON
(KTEPH) HASTALARININ TANISINDA VE TAKİBİNDE
TAPSE/sPAP ORANININ PROGNOSTİK DEĞERİ**

Dr. Ceren İLGAR AKELMA

GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2025



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

**KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON
(KTEPH) HASTALARININ TANISINDA VE TAKİBİNDE
TAPSE/sPAP ORANININ PROGNOSTİK DEĞERİ**

Dr. Ceren İLGAR AKELMA

GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Evrim Eylem AKPINAR

ANKARA, 2025

TEŞEKKÜR

Eğitim, gerçeklerin öğretilmesi değil, düşünmek için aklın eğitilmesidir’’ demiş Albert Einstein. Asistanlık sürecim boyunca merak etmek, araştırmak ve düşünmek için beni motive eden, en çok keyif aldığım şeylerden biri olan öğrenme sanatını sürdürebilmemi sağlayan, sadece iyi bir hekim olmayı değil ilkeli bir insan olmayı da öğreten, bilgi ve tecrübesiyle yolumuza ışık tutan saygı değer hocam, tez danışmanım, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Evrim Eylem Akpınar’a

Beraber çalıştığımız tüm sürede bilgi ve deneyimlerini sabırla aktaran hocam Doç. Dr. Esen Sayın Gülensoy’a

Sahip olduğu her şeyi gözünü kırpmadan her an paylaşmaya hazır olan, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum hocam Dr. Ahmet Gürbüz’el’e

Bana akademik duruşu öğreten Uzmanlık eğitimim süresince zorlandığım her anda elimden tutan, mesleği geleceğime ışık olan her zaman nazik ve anlayışlı tavrını koruyan, kendisinden feyz almaktan hiçbir zaman vazgeçmeyeceğim sevgili ablam ve hocam Dr. Aycan Yüksel’e

Tanıdığım için kendimi şanslı hissettiğim, büyük bir sabırla desteğini esirgemeyen, tez süreci boyunca dostluğunu ve aklını benimle paylaşan sevgili ablam Dr. Elzem Bolkan Günaydın’a

Manevi desteği ve tatlı gülüşüyle her daim yanımda olan, arkadaşlığından onur duyduğum Dr. Merve Ateş Çayanoğlu’na,

Tanıştığımız günden beri her türlü zorluğu beraber aşmayı başardığımız, çalışma arkadaşlığının da ötesine geçen kardeşlerim Dr. Ufuk Saygın’a ve Dr. Çağrı Akdeniz’e

Kliniğimizin emektarı, kıymetlimiz Damla Çil’e

Her zaman bir parçası olmaktan gurur duyacağım, sıcacık bir yuva hissi veren Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi’nin tüm hocalarına, asistan hekimlerine, hemşirelerine ve diğer tüm personeline,

Bir araya gelince gönlümde çiçekler açtıran, ömür boyu beraber dans edeceğimizden emin olduğum, sıcacık gülüşleri ve güçlü duruşlarıyla bana cesaret veren sevgili Dr. Meriç Eroğlu ve Dr. Asya Eylül Ağaoğlu Çelebi'ye

İyi bir insan olabilmem için sonsuz emek harcayan, ellerimi sımsıkı tutup karşıma çıkan her engeli yerle bir eden, yüz yaşamda, yüz dünyada, gerçekliğin herhangi bir versiyonunda yine evlatları olmayı seçeceğim, süper kahramanlarım, annem Türkan İlgar ve babam Kıyas İlgar'a

Varlığıyla bana güç veren, sevgisiyle ve enerjisiyle hayatımı renk cümbüşüne çeviren, bazen abim ve her daim en değerli oyun arkadaşım, canım kardeşim Murat Eren İlgar'a

Hayat denilen bu yolculuğu anlamakla yetinmeyip değiştirebilme çabasıyla el ele yürümekten gurur duyduğum, naif tavrı ve sonsuz hoşgörüsüyle her daim yanımda olan sevgili eşim Zülküf Akelma'ya büyük bir minnet ve tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

CEREN İLGAR AKELMA

ANKARA 2025

ÖZET

İlgar Akelma C. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH) Hastalarının Tanısında ve Takibinde TAPSE/sPAP Oranının Prognostik Değeri, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi, 2025

Amaç: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) dördüncü pulmoner hipertansiyon grubunda olup, pulmoner arterlerin masif, tekrarlayan ve/veya organize olmuş trombüsle ile ya da pulmoner vasküler yatakta gelişen remodeling ile obstrüksiyonu ve kan akımının yavaşlaması sonucu oluşmaktadır. Pulmoner Emboli sonrası kalıcı veya yeni başlayan dispnesi, egzersiz kısıtlaması olan hastaların, KTEPH açısından tetkik edilmesi önerilmektedir. Bu çalışmada amaç, sağ ventrikül ile pulmoner arter eşleşmesinin non invaziv bir göstergesi olan triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonun sistolik pulmoner arter basıncına oranının (TAPSE/sPAB), KTEPH tanılı hastalarda prognoza ve klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu Retrospektif kohort çalışmasında 2013-2024 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'nde akut PTE tanısı alıp, en az 3 ay etkin dozda antikoagülan kullanmasına rağmen nefes darlığı olan veya asemptomatik olmasına rağmen KTEPH açısından risk faktörü bulunan hastaların dosya taraması yapılmıştır. Tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmış 33 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: TAPSE/sPAB oranı tüm nedenlere bağlı ölümleri öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bir değişken olup, oranın artmasının ölüm riskini azalttığı görülmüştür ($p < 0,05$, OR:0,002). ROC analizi sonucunda, özellikle $sPAB \geq 50$ mmHg'yı öngörmede TAPSE/sPAB oranının yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır (EAA: 0,89; %95 GA: 0,78-1; duyarlılık: %81,3; özgüllük: %82,3). Cut-off değeri 0,34 olarak hesaplanmıştır. TAPSE/sPAB oranının prognostik cut-off değerinin tahmini için ROC analizi yapılması planlandı ancak örneklem büyüklüğü yeterli olmadığından lojistik regresyon ile belirlenen ortalama değere dair model performansı değerlendirilip youden indeksi hesaplanmıştır. TAPSE/sPAB oranı 0,373 için model performansına göre duyarlılık %88,9 özgüllük %62,5 doğruluk %88,9 olarak hesaplandı. Youden indeksi 0,514 saptanan çalışmada TAPSE/sPAB oranı 0,373 için duyarlılık ve özgüllük arasında denge olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, KTEPH hastalarında TAPSE/SPAB oranının prognoza etkisini ve takipte kullanılabilirliğinin yanında hemodinamik ve fonksiyonel parametrelerin prognostik değerlerini ROC ve regresyon analizleri ile değerlendirmiştir. Bulgular, son on yılda yapılan çalışmalar ve 2022 ESC/ERS kılavuzu ile uyumludur. TAPSE/SPAB oranı, KTEPH hastalarında sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve hastalık prognozunun öngörülmesinde yararlı bir ekokardiyografik parametre olarak değerlendirilebilir. Kolay uygulanabilir olduğundan klinik pratiğe entegrasyonu, açısından gelecekte daha geniş hasta gruplarında araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: KTEPH, Pulmoner Emboli, Pulmoner Hipertansiyon, Sağ ventrikül disfonksiyonu



ABSTRACT

İlgar Akelma C. Prognostic Value of TAPSE/sPAP Ratio in the Diagnosis and Follow-up of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH), Ufuk University Faculty of Medicine; Chest Diseases Residency Thesis, 2025

Aim: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is the fourth group of pulmonary hypertension and occurs as a result of obstruction of the pulmonary arteries with massive, recurrent and/or organized thrombus or remodeling in the pulmonary vascular bed and slowing of blood flow. It is recommended that patients with permanent or new-onset dyspnea and exercise restriction after pulmonary embolism should be examined for CTEPH. The aim of this study was to investigate the effects of the ratio of tricuspid annular plane systolic expansion to systolic pulmonary artery pressure (TAPSE/sPAP), which is a non-invasive indicator of right ventricle and pulmonary artery pairing, on prognosis and clinical outcomes in patients with CTEPH.

Materials and Methods: This retrospective cohort study reviewed patient records from Ufuk University Faculty of Medicine Dr. Rıdvan Ege Hospital between 2013 and 2024. The study included patients diagnosed with acute pulmonary thromboembolism (PTE) who had persistent dyspnea despite receiving at least three months of therapeutic anticoagulation or had risk factors for CTEPH despite being asymptomatic. A total of 33 patients whose diagnosis was confirmed via right heart catheterization were included.

Results: TAPSE/sPAB ratio was a statistically significant variable in predicting all-cause mortality, and it was observed that increasing the rate decreased the risk of death ($p < 0.05$, OR:0.002). As a result of the ROC analysis, it was determined that the TAPSE/sPAB ratio had high sensitivity and specificity, especially in predicting $sPAB \geq 50$ mmHg (AUC: 0.89; 95% CI: 0.78-1; sensitivity: 81.3%; specificity: 82.3%). The cut-off value was calculated as 0.34. ROC analysis was planned to be performed for the estimation of the prognostic cut-off value of TAPSE/sPAB ratio, but since the sample size was not sufficient, the model performance of the mean value determined by logistic regression was evaluated and the youden index was calculated. For TAPSE/sPAB ratio of 0.373, sensitivity was calculated as 88.9%, specificity, 62.5% accuracy, 88.9% based on model

performance. In the study, where the Youden index was 0.514, it was observed that there was a balance between sensitivity and specificity for the TAPSE/SPAB ratio of 0.373.

Conclusion: This study evaluated the effect of the TAPSE/SPAB ratio on prognosis and its usability in follow-up, as well as the prognostic values of hemodynamic and functional parameters in CTEPH patients by ROC and regression analysis. The findings are in line with studies conducted over the past decade and the 2022 ESC/ERS guideline. The TAPSE/SPAB ratio can be considered as a useful echocardiographic parameter in the evaluation of right ventricular function and prediction of disease prognosis in CTEPH patients. Since it is easily applicable, it needs to be investigated in larger patient groups in the future in terms of its integration into clinical practice.

Keywords: CTEPH, Pulmonary Embolism, Pulmonary Hypertension, Right ventricular dysfunction

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Pulmoner Dolaşım Anatomisi ve Fizyolojisi	4
2.2. Pulmoner Hipertansiyon.....	6
2.3. Hemodinamik Tanımlama	6
2.4. Pulmoner Hipertansiyonun Fonksiyonel Sınıflaması.....	8
2.5. Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflama	8
2.6. Epidemiyoloji	10
2.7. Pulmoner Hipertansiyon Patofizyolojisi.....	11
2.8. Pulmoner Hipertansiyonda Semptom ve Fizik Muayene Bulguları.....	13
2.9.1. Tanım	14
2.9.2. KTEPH Epidemiyolojisi	14
2.9.3. Patogenez ve Risk Faktörleri	15
2.9.4. Moleküler Mekanizma	18
2.9.5. Klinik Özellikler	19
2.9.6. Ayırıcı Tanı.....	20
2.9.7. Tanı	20
2.9.8. Biyokimyasal Testler	21
2.9.9. Elektrokardiyografi (EKG).....	22
2.9.10. Ekokardiyografi	23
2.9.11. TAPSE ve TAPSE/SPAB Oranı	25
2.9.12. Akciğer Grafisi	26

2.9.13. Pulmoner Fonksiyon Testleri ve Arter Kan Gazı	26
2.9.14. Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi	27
2.9.15. Kontrastlı / Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi	28
2.9.16. Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri	29
2.9.17. 6 Dakika Yürüme Testi	30
2.9.18. Sağ Kalp Kateterizasyonu (SKK)	31
2.9.19. Sağ Kalp Kateterizasyonu ile Basınç Ölçümleri	31
2.9.20. Sağ Kalp Kateterizasyonunda Pulmoner Vasküler Direnç	32
2.9.21. Vazoreaktivite Testi	32
2.9.22. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	33
2.9.23. Konvansiyonel Pulmoner Anjiyografi	33
2.9.24. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Tedavisi	34
2.9.25. Pulmoner Hipertansiyona Yönelik Medikal Tedaviler	36
2.9.26. Cerrahi Tedavi	37
2.9.27. Balon Pulmoner Anjiyoplasti	37
2.9.28. Multimodal Tedavi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Hasta Seçimi	40
3.2. Verilerin Toplanması	40
3.3. İstatistiksel Yöntem	41
4. BULGULAR	42
4.1. Görüntüleme Bulguları	44
4.2. Hastaların Tanı Zamanında ve Birinci Yıl Kontrolünde Bakılan Parametrelerinin Karşılaştırılması	45
4.2.1. Hastaların İlk Başvuru Verilerinin Karşılaştırılması	45
4.3. Hastaların Birinci Yıl Verilerinin Tanı Anındaki Verilerle Karşılaştırılması	47
4.4. Hastaların Birinci Yıl Kontrol Verilerinin Birinci Yıl Kontrol Değişkenleri İle Karşılaştırılması	49
4.5. Hastaların Başvuru ve Birinci Yıl Verilerinin Hastaların Son Durumuna Göre Karşılaştırılması	49
4.6. Regresyon Analizi	51
4.7. Korelasyon Testleri	52

4.8. ROC Analiz Sonuçları.....	53
4.8.1. Başvuru Esnasında Ölçülen (Bazal) Parametrelerin Analiz Sonuçları.....	53
5. TARTIŞMA	59
5.1. ROC Analizleri.....	67
5.1.1. Başvuru Esnasında Ölçülen (Bazal) Parametrelerin Analizi	67
5.1.2. Birinci Yıl Kontrol Verilerinin Bazal Verilerle Karşılaştırılması	68
6. SONUÇ	70
7. KISITLILIKLAR	71
8. KAYNAKÇA.....	72



KISALTMALAR

iKPET	: İnvaziv kardiyopulmoner egzersiz testi
PETCO ₂	: End-tidal parsiyel karbondioksit basıncı
VO ₂	: Oksijen kullanımı
VO ₂ / HR	: Oksijen pulse
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Antinükleer antikor
ASMA	: Antisentromer antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
BDH	: Bağ doku hastalığı
BTPA	: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi
CO	: Kardiyak output
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon kapasitesi
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DOAK	: Doğrudan oral antikoagülan
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAA	: Eğri altında kalan alan
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
EKG	: Elektrokardiyogram
ERA	: Endotelin reseptör antagonistleri
ERS	: The European Respiratory Society
ESC	: The European Society of Cardiology
FS	: Fonksiyonel Sınıf
GA	: Güven aralığı
GGT	: γ -Glutamil transpeptidaz
HFA	: Heart Failure Association Of The ESC
HIV	: Human İmmün Yetmezlik Virüs
HR	: Hazard Ratio
HRCT	: Yüksek çözünürlüklü göğüs tomografisi
IVC	: Inferior Vena Cava
İAH	: İnterstisyel akciğer hastalığı
İPAH	: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon

KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPET	: Kardiyopulmoner egzersiz testi
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
LV	: Sol ventrikül
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NT-PRO BNP	: N-Terminal Pro-Beyin Natriuretik Peptid
PRO BNP	: Pro-Beyin Natriuretik Peptid
OPAB	: Ortalama pulmoner arter basıncı
PA	: Pulmoner arter
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PACO2	: Parsiyel Karbondioksit
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAO2	: Parsiyel oksijen basıncı
PDE5i	: Fosfodiesteraz 5 inhibitörü
PE	: Pulmoner emboli
PH	: Pulmoner hipertansiyon
PKH	: Pulmoner kapiller hemanjiyomatoz
PKUB	: Pulmoner kapiller uç basıncı
PEA	: Pulmoner endarterektomi
PTE	: Pulmoner tromboemboli
PVOH	: Pulmoner venooklüzif hastalık
PVP	: Pulmoner venöz basınç
PVR	: Pulmoner vasküler direnç
RAAS	: Renin anjiyotensin-aldosteron
RIMP	: Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi
ROC	: Alıcı işletim karakteristiği
RV	: Sağ ventrikül
RVOT	: Sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon süresi
SAĞ KY	: Sağ kalp yetmezliği
SFT	: Solunum fonksiyon testi
sGC	: Guanilat siklaz stimülatörleri
SKK	: Sağ kalp kateterizasyonu
SPAB	: Sistolik pulmoner arter basıncı
SPO2	: Periferik kapiller oksijen saturasyonu
SVH	: Sağ ventrikül hipertrofisi

TAPSE	: Triküspid annüler düzlem sistolik ekskürsiyonu
Tc99m MAA	: Teknesyum 99m işaretli magroagregat albumin
Tc99m DTPA	: Teknesyum-99m Dietilentriaminpentaasetik asit
TLC	: Total akciğer kapasitesi
TRV	: Triküspit regürjitasyon velositesinin
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
V/Q	: Ventilasyon/perfüzyon
VD/VT	: Fizyolojik ölü boşluk / tidal volüm
VE/VCO2	: Dakika ventilasyonu / karbondioksit üretimi
VKA	: Vitamin K antagonisti
VTE	: Venöz tromboemboli
WU	: Wood Ünite
XEL 133	: Xenon 133

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Pulmoner Hipertansiyon Hemodinamik Sınıflaması	7
Tablo 2.2. DSÖ fonksiyonel sınıflama tablosu	8
Tablo 2.3. Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflaması	9
Tablo 2.4. Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflarının hemodinamik tanımları	10
Tablo 2.5. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda EKG bulguları	23
Tablo 2.6. KTEPH olasılığının ekokardiyografik değerlendirmesi.....	25
Tablo 2.7. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda akciğer bulguları.....	26
Tablo 2.8. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografide kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ile uyumlu bulgular	29
Tablo 2.9. KTEPH hastalarında tanı algoritması	34
Tablo 2.10. KTEPH tedavi algoritması	38
Tablo 2.11. KTEPH tedavi yaklaşımları	39
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.....	42
Tablo 4.2. Hastaların ilk başvuruları esnasındaki bulguları	43
Tablo 4.3. Hastaların sağ kalp kateterizasyonu ve ilk ekokardiyografi bulguları	44
Tablo 4.4. Hastaların bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi bulguları	44
Tablo 4.5. SPO2 gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması	45
Tablo 4.6. 6 DYT gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması	46
Tablo 4.7. BNP gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.8. DLCO gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.9. sPAB gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması	47
Tablo 4.10. Bazal PA çap gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.11. Birinci yıl SPO2 gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması	47
Tablo 4.12. Birinci yıl pulmoner arter çap gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.13. Birinci yıl DLCO gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması	48
Tablo 4.14. Birinci yıl BNP gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması	48
Tablo 4.15. Birinci yıl sPAB gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması	49
Tablo 4.16. Birinci yıl 6DKYT gruplarına göre birinci yıl değişkenlerin karşılaştırılması.....	49

Tablo 4.17. Birinci yıl sPAB gruplarına göre birinci yıl değişkenlerin karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.18. Hastaların sağ kalım durumuna göre değerlendirilmesi.....	50
Tablo 4.19. Bazal SPO ₂ ≥90'ı öngörmeye bazal risk faktörlerinin değerlendirilmesi	53
Tablo 4.20. 6DYT≥440m'yi öngörmeye bazal risk faktörlerinin değerlendirilmesi.....	54
Tablo 4.21. İlk başvuru esnasında ölçülen Pro-BNP≥300 öngörmeye bazal risk faktörlerinin değerlendirilmesi	54
Tablo 4.22. Bazal DLCO≥ %60'yi öngörmeye bazal risk faktörlerinin değerlendirilmesi	55
Tablo 4.23. sPAB≥50 öngörmeye bazal risk faktörlerinin değerlendirilmesi	56
Tablo 4.24. PA ÇAP ≥30mm'ı öngörmeye bazal risk faktörlerinin değerlendirilmesi	57
Tablo 4.25. TAPSE/sPAB oranı için Cut-off değeri <34 VE ≥0,34 için birinci yıl sPAB değişkeninin karşılaştırılması.....	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Pulmoner hipertansiyom görülme sıklığının dağılımı.....	11
Şekil 2.2. A: Akut pulmoner embolide trombüs, B: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda trombüs.	17
Şekil 4.1. Hastaların ilk başvuruları esnasındaki semptom yüzde oranları	43
Şekil 4.2. Hastaların ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi bulguları.....	45
Şekil 4.3. Bazal $SPO_2 \geq 90$ 'ı öngörmede FEV1/FVC, Pro-BNP, 6DYT için ROC eğrisi	53
Şekil 4.4. İlk başvuru esnasında ölçülen 6 DYT ≥ 440 m'yi öngörmede pulmoner arter çapı ve DLCO için ROC eğrisi	54
Şekil 4.5. İlk başvuru esnasında ölçülen Pro-BNP ≥ 300 öngörmede PA/A çapı oranı için ROC eğrisi.....	55
Şekil 4.6. DLCO ≥ 60 m'yi öngörmede 6 DYT için ROC eğrisi	55
Şekil 4.7. sPAB ≥ 50 m'yi öngörmede bazal aort çapı ve TAPSE/sPAB için ROC eğrisi	56
Şekil 4.8. PA ÇAP ≥ 30 mm'ı öngörmede PA/A, 6DYT ve Pro-BNP için ROC eğrisi	57
Şekil 4.9. PA ÇAP ≥ 30 mm'ı öngörmede TAPSE/SPAB için ROC eğrisi	57

1. GİRİŞ

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), pulmoner arterlerde masif, tekrarlayan ve/veya organize olmuş trombüslerin pulmoner damarları tıkaması nedeniyle pulmoner vasküler yatakta gelişen yeniden biçimlenme sonucu oluşmaktadır (1). Morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir vasküler pulmoner yatak hastalığıdır. Pulmoner arter tıkanıklığına neden olabilecek ayırıcı tanılar ile beraber Pulmoner Hipertansiyon klinik sınıflamasının dördüncü alt grubunda yer alır.(1)

KTEPH'in toplum geneli insidansı %0,57'dir. Akut pulmoner emboli tanılı hastaların %50'sinde kalıcı perfüzyon defekti ve yaklaşık %30'unda egzersiz dispnesi olmasına rağmen KTEPH insidansının %0.8 ila %3 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2). KTEPH hastalarının yaklaşık yarısını kapsayan grupta klinik belirti veren emboli öyküsünün olmaması gerçek insidans ve prevalansının belirlenmesini güçleştirmektedir

Pulmoner vasküler yatakta organize olan trombüse sekonder pulmoner vasküler direnç artar (PVR), pulmoner arter basıncı(PAB) yükselir.(3) Pulmoner vasküler direncin artması ile birlikte sağ ventrikül (RV) ardyüğü duvar kalınlığı ve kontraktilitesi artar. Ancak, zamanla hastaların büyük çoğunluğunda, bu kompensatuvar mekanizmalar yetersiz kalır ve RV fonksiyon bozukluğu ilerlemeye başlar. Sağ ventrikülde artan ardyük sonucu olarak istirahatte veya egzersizde pulmoner vasküler yatağa kanın yetersiz sunumuna ve/veya artmış sistemik venöz basınca bağlı klinik bir sendrom olan sağ kalp yetersizliği (Sağ KY) gelişir (4,5) Ayrıca vasküler yatağın proksimal oklüzyonu ile beraber, KTEPH tanısı alan hastalarda devam eden endotel kayma gerilimi (shear stress), endotel disfonksiyonu ve sistemik-pulmoner anastomozun gelişmesi nedeniyle oluşan mikrovaskülopati de PVR ve RV ardyükünde artışa neden olur. Pulmoner vasküler yapıda başlayan patoloji ile beraber sağ ventriküler fonksiyonlarının da bozulması mortaliteyi ve morbiditeyi artırır.

KTEPH, pulmoner hipertansiyon grupları arasında cerrahi tedavi ile kür sağlanabilecek tek hastalıktır. Ancak, özgün semptom ve fizik muayene bulgularının olmaması; tanı konulmasını güçleştirmekle beraber semptomdan tanıya giden süreyi de uzatmaktadır. Bu nedenle KTEPH tanısında klinik şüphe oldukça önem taşımaktadır. Özellikle akut pulmoner emboli (PE) atağından 3-6 ay sonra hastaların rutin klinik değerlendirmesi" ve

"PE sonrası kalıcı veya yeni başlayan dispne, egzersiz kısıtlılığı olan hastalarda daha ileri tanısal değerlendirmeyi" teşvik eden yaklaşımların, potansiyel olarak tanı konulan vakaların oranını artırması ve semptomlardan KTEPH tanısına kadar geçen süreyi azaltması öngörülmektedir.(1,6). Pulmoner arteriyel hipertansiyondan şüphelenen hastalarda detaylı bir öykü alınması ve fizik muayeneyi takiben yapılacak olan tetkiklerle tanı doğrulanmalı, etiyoloji ve hastalık riski aydınlatılmalıdır. Tanıda kullanılan altın standart yöntem sağ kalp kateterizasyonu (SKK)'dır. Semptomatik hastalara yapılan SKK'da pulmoner arter basıncı (PAB) ≥ 20 mmHg, Pulmoner kapiller uç basıncı ≤ 15 mmHg olması ve pulmoner arterlerde kronik/organize trombüs görüntülenmesi, B tipi natriüretik peptid / N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (BNP/NT-proBNP) ve Transtorasik ekokardiyografi (TTE) bulguları ile tanı konulmaktadır(1). Non-invaziv, ulaşımı kolay ve yaygın olarak kullanılan Transtorasik ekokardiyografi (TTE) başta RV fonksiyonu olmak üzere sağ ve sol kalp morfolojisi, kapak anormallikleri hakkında detaylı bilgi sağlar ve hemodinamik parametrelerin tahminlerini verir. TTE tek başına pulmoner hipertansiyon tanısını doğrulamada yeterli değildir ancak parametreleri hastalık olasılığını belirlemede, tedavi yanıtını değerlendirmede ve hastalığın seyrine göre tedavi seçeneklerini gözden geçirmede oldukça değerlidir.

Pulmoner hipertansiyon için yapılan ekokardiyografik değerlendirme; sistolik pulmoner arter basıncının tahmini ve pulmoner hipertansiyon düşündüren ek bulguların tespit edilmesini hedefler. Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE), sağ ventriküler longitudinal kısalmayı ölçer ve sistolik fonksiyonun başka bir göstergesidir. TAPSE < 17mm olması sistolik disfonksiyona işaret eder (7). TAPSE değerinin sistolik pulmoner arter basıncına oranı sağ ventrikül ile pulmoner arter eşleşmesinin non invaziv bir ölçümü olup pulmoner hipertansiyon tanısına ve takibine yardımcı olabilir.

Bu çalışmada 2013-2024 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'ne nefes darlığı şikayeti ile başvurmuş, the European Society of Cardiology (ESC) ve the European Respiratory Society (ERS) Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu tanı kriterlerine göre Grup 4 pulmoner hipertansiyon ön tanısı ile yapılan SKK ile KTEPH tanısı doğrulanmış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

1.1. Amaç

KTEPH tanılı hastalarda TAPSE/sPAB oranının prognoza etkisini ve bu oranın klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini,

TAPSE/sPAB oranının klinik olarak şüphelenilen hastaların ilk başvuruları esnasında ön tanıda kullanılabilirliğini,

Tedavi seçeneklerinin tekrar değerlendirilmesinde ve klinik takipte TAPSE/sPAB oranının yerini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Dolaşım Anatomisi ve Fizyolojisi

Pulmoner arter akciğere hilumda, ana bronşun yanında ve gevşek bağ dokusu kılıfı içinde girer. Pulmoner arterler bronşlarla beraber alveol seviyesine kadar beraber dallanır. Pulmoner venler de hilumda ana bronş ve pulmoner arterin yanındaki gevşek bağ dokusu kılıfında yer almasına rağmen akciğer girdikten sonra genellikle hava yollarından uzakta seyrederek (8). Perifere doğru pulmoner arterler terminal respiratuar üniteye doğru dallanırken venler çevredeki bağ dokuyu sarar. Daha da periferdeki küçük kaslar pulmoner arter dalları belirli bir alanın kanlanmasıyla sorumlu iken venler birden fazla alanı drene edebilir.

İntrapulmoner kan hacminin çoğu, yaklaşık 500 µm çapına kadar olan daha büyük damarlar içindedir; buna karşın, yüzey alanının neredeyse tamamı daha küçük damarlardadır. Örneğin, 20 ila 500 µm çapındaki arterioller, daha büyük damarlardan iki kat daha fazla yüzey alanına sahiptir ve maksimum kapiller yüzey alanı, diğer tüm damarlara göre 20 kat fazladır. Yüzey alanının bu denli geniş olması gaz alışverişinin maksimum düzeyde olması için gelişen adaptasyon ile ilişkilidir. İnsanlarda, arter çapı 2 mm üzerinde olan pulmoner arterlerin kas tabakası daha kalın olmakla beraber aynı çaptaki sistemik arterlere göre daha incedir. Ek olarak pulmoner arterlerdeki düz kas hücreleri sistemik arterlerdeki homojen ve yoğun yerleşimin aksine heterojen ve seyrek bir yerleşim gösterir. Bu arterlerin kas tabakasının kalınlığı toplam duvar kalınlığının %5'inden daha fazla olması pulmoner arteriyel hipertansiyon patogenezi ile ilişkilendirilir (8). Pulmoner damarlar, kolinerjik ve sempatik lifler tarafından innerve edilir. Periferik damarlarla karşılaştırıldığında innervasyon pulmoner arterlerin dallanma noktasında en belirgin halini alır. Sempatik ve parasempatik liflerin innervasyonu küçük bronşiyollerde ve bronşiyal dolaşımın arteriyollerinde daha belirgindir. Buradan hareketle sempatik pulmoner vasküler nöronların hipoksiye yanıt olarak arteriyel kemoreseptörler yoluyla aktive edildiği bilinmektedir.

Fonksiyonel rezidüel kapasitede bir akciğerin vertikal yüksekliği yaklaşık olarak 25- 30 cm'dir. Pulmoner damarlardaki basınçlar akciğer apeksinden bazaline doğru artış gösterir. Akciğerlerde bazale doğru artan lümen basıncı damarların genişlemesine ve kan

hacminin artışına neden olur. Bu genişleme etkisi nedeniyle bazaldeki damarların pulmoner vasküler dirence olan katkısı da azalır. Akciğerlerdeki toplam vasküler direncin büyük bir kısmı (%35-45) alveolar kapiller tarafından oluşturulur (8). Vasküler direnç kan akışına karşı vasküler yatakta oluşan dirençtir. Vasküler sistemdeki basıncın oluşumu için önemli parametredir. Pulmoner vasküler alanda oluşan direnç sistemik dolaşıma göre oldukça düşüktür. Bu durum pulmoner dolaşımın bulunduğu vasküler yatağın yapısı ile alakalıdır. Pulmoner vasküler direnç toplamda pulmoner arteriyoller, pulmoner kapiller ve pulmoner venlerden kaynaklanır. Kabaca aşağıdaki formül ile hesaplanır(9);

$$(\text{Pulmoner arteriyel basınç (Pa)} - \text{Pulmoner venöz basınç (Pv)}) / (\text{Pulmoner kan akımı})$$

Vazoaktivite, lokal kan akışı ve ventilasyon arasındaki ilişkinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (10). Pulmoner arter ve pulmoner venden prekapiller ve postkapiller damarlara kadar tüm damarlara kadar uzanan düz kaslar nedeniyle ,herhangi bir segmental yapı aktif vazomotor aktiviteye katkıda bulunabilir (10). Bazı patolojik durumlarda vasküler düz kaslar kapillere de uzanabilir (11)

Teorik olarak, gaz alışverişi, herhangi bir pulmoner damar duvarının ince olan kısmından gerçekleşebilir. Ancak, kan hedef kapillere ulaşmadan önce çok az oksijen ve karbondioksit alışverişi olur (11). Pulmoner arteriollerde, küçük hacmi nedeniyle kan akışı hızlıdır. Kan, geniş alveolo- kapiller alana girdiğinde, hızı yavaşlar ve yaklaşık olarak 1000 $\mu\text{m/s}$ (veya 1 mm/s) olur(11)

Mikrodolaşımdaki akış, düşük arteriyel direnç nedeniyle pulsatildir. Pulsasyonlar, arteriyel ve venöz vasküler yapılarla mikrovasküler yatağa ulaşır. Kapiller pulsasyonların kaybolması şiddetli pulmoner hipertansiyonun göstergelerinden biridir.

Kapiller ağ oldukça uzundur ve alveolleri geçtikten sonra venüllere birleşir. Kapiler yatağın genişliği ve uzunluğu,kırmızı kan hücreleri için yeterli gaz değişim süresini sağlar. Anatomik verilere dayanan yaklaşık 0.5-1 saniyelik ortalama transit süresi, kapiler kan hacmini kalp debisine bölerek elde edilen karbondioksit difüzyon kapasitesi yöntemiyle bulunan süredir (8). Bu süre gaz değişimi için yeterlidir. Ancak ağır egzersiz veya yaygın restriktif akciğer hastalıklarında, difüzyon süresi yetersiz kalır.

Gaz alışverişi işlevinin yanı sıra, pulmoner dolaşım, homeostaz için önemli olan başka işlevlere de katılmaktadır. Pulmoner vasküler yatak, sağ ve sol kalp arasında bir kapasitans rezervi olarak görev yapar. Sonuç olarak, pulmoner dolaşımdaki kan rezervi,

sağ ventriküler outputta oluşan değişiklikleri iki ila üç kalp atışı boyunca tamponlamak için yeterlidir. Pulmoner vasküler yatak ayrıca, embolik materyali yakalayarak sistemik vasküler dolaşıma ulaşmasını engelleyen bir filtre görevi görür. Örneğin, intravasküler koagülasyon sırasında veya platelet ya da nötrofil agregasyonunu içeren süreçlerde, en dominant sekestrasyon yeri akciğerdir. Bunun başlıca anatomik nedeni, total dolaşımdaki kan hacminin %75'inin venöz sistemde bulunması ve akciğerin mikrovasküler yatağının, kan akışına karşı ilk vasküler set olmasıdır. Orta düzeyde mikroemboli, mikrosirkülasyondaki çok sayıda paralel yol nedeniyle genellikle tespit edilebilir olduğundan işlevsel bozukluğa yol açmayabilir.

2.2. Pulmoner Hipertansiyon

TANIM: Pulmoner hipertansiyon (PH) yüksek pulmoner arter basıncı ile karakterize heterojen bir hastalık grubunu temsilen eden çatı terimidir. Klinik şüphesi olan hastalarda ilk tercih edilen tetkik transtorasik ekokardiyografi (TTE) olsa da kesin tanısı hemodinamik ölçümlerle konulur.

2.3. Hemodinamik Tanımlama

Hemodinamik tanımlama SKK ile yapılan hemodinamik değerlendirmede ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) normalin üst sınırının üzerine çıkmasıyla karakterizedir. Ortalama pulmoner arter basıncı sağlıklı kişilerde supin pozisyonda yapılan çok sayıda hemodinamik ölçümlere dayanarak 20 mmHg olarak belirlenmiştir (1). Hemodinamik açıdan pulmoner hipertansiyon prekapiller, izole postapiller, kombine pre-postkapiller ve egzersiz pulmoner hipertansiyonu olmak üzere 4 grupta tanımlanmaktadır (1). Grupların temel belirleyicileri SKK ile ölçülmüş olan ortalama arter basıncının yanında PVR ve PKUB'dur (1). Pulmoner vasküler hastalığa bağlı yükselen pulmoner arter basıncını; kardiyak outputta artış, soldan sağa kardiyak şantlar, sol kalp yetmezliğine bağlı yükselen PKUB, hiperviskosite ve artmış intratorasik basınçtan ayırt edebilmek için PVR değerlendirmesi önemlidir. Yapılan çalışmalarda PVR'nin üst sınırı ve prognostik açıdan ilgili en düşük eşiği yaklaşık olarak 2 Wood ünitesi olarak belirlenmiştir (12). PVR vücut yüzey alanı ve yaşa bağlıdır. İleri yaşlarda daha yüksek değerler de görülebilir. PKUB için tanımlanabilecek eşik

değer hakkındaki veriler çelişkilidir. Sağlıklı bireylerde PKUB değerleri üzerine yapılan geniş çaplı sistematik literatür incelemesine göre PKUB üst sınırı 13 mmHg olduğu belirtilmiştir (13). Yüksek oPAB (>20 mmHg) olan hastalarda <12 mmHg ve >15 mmHg PKUB değerleri artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir(14). PKUB < 12 mmHg olanlarda yüksek mortalitenin esas nedeni PVR yüksekliği iken, PKUB >15 mmHg olan hastalarda esas nedenin sol kalp hastalığıdır. PH tanısı ve tedavisi için ESC/ERS kılavuzları ve Heart Failure Association of the ESC (HFA)(15) ortak olarak korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetmezliği için daha yüksek bir değer önermiştir (PKUB ≥ 15 mmHg). Bu nedenle pre ve post-kapiller PH ayırımında PKUB ≤ 15 mmHg olarak önerilmekte iken rastlantısal olarak farklı ölçülen basınç durumlarında (özellikle 12-18 mmHg) tek bir paramtreye odaklanmak yerine klinik öykü, kardiyovasküler risk faktörleri, pulmoner ödem öyküsü, hasta fenotipi, sol atriyal (LA) hacim dahil tüm ekokardiyografik bulguların dikkate alınması gerekmektedir. Bazı hastalarda yüksek oPAB (>20 mmHg) ancak düşük PVR (≤ 2 WU) ve düşük PKU (≤ 15 mmHg) ölçülmektedir. Bu durum çoğunlukla pulmoner kan akımında artıştan kaynaklanmaktadır. Bu hemodinamik ölçümler yüksek ortalama pulmoner arter basıncına rağmen pre veya post-kapiller PH kriterlerini karşılayamazlar. Bu nedenle “Sınıflandırılmamış Pulmoner Hipertansiyon” olarak tanımlanabilirler. Bu ölçümlerin yapıldığı kişilerde oPAB yüksekliği konjenital kalp hastalığı, karaciğer hastalığı, havayolu hastalığı, akciğer hastalığı veya hipertiroidizm ile ortaya çıkabilir. Bu durumda hastaların klinik olarak takip edilmeleri ve altta yatan patolojinin tespit edilmesi önerilir (1). Egzersiz PH olarak tanımlanan durumun ölçütü olan oPAB/ kardiyak output(CO) yaşa bağlıdır. 60 yaşından küçüklerde oPAB/CO >3 mmHg/l/dk olması fizyolojik değildir. Altmış yaş üstü bireylerde de nadiren görülür (16). Pulmoner Hipertansiyon hemodinamik sınıflaması Tablo 2.1’de gösterilmektedir.

Tablo 2.1. Pulmoner Hipertansiyon Hemodinamik Sınıflaması

Tanım	Hemodinamik Özellik
Pulmoner Hipertansiyon (PH)	oPAB > 20 mmHg
Pre-kapiller PH	oPAB > 20 mmHg PKUB ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU
İzole post-kapiller PH	oPAB > 20 mmHg PKUB > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
Kombine pre ve post-kapiller PH	oPAB > 20 mmHg PKUB > 15 mmHg PVR > 2 WU
Egzersiz PH	İstirahat ve egzersiz arası oPAB/CO eğimi farkı >3 mmHg/l/dakika

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

2.4. Pulmoner Hipertansiyonun Fonksiyonel Sınıflaması

Pulmoner Hipertansiyon hastalarında semptomların şiddetini ve günlük aktiviteleri nasıl etkilediğini derecelendirmek üzere Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından oluşturulmuştur (17). Hastaların tanı anındaki fonksiyonel sınıfı alacakları tedaviyi önemli derecede etkiler. Aynı zamanda takipte ve sağkalımın öngörmede en güçlü göstergelerden biridir. Fonksiyonel sınıfı I veya II olan hastalar tedavi edilmediklerinde 4 yıllık sağkalım %50'nin altında; III veya IV hastaların ise 2 yıllık sağkalım %60'ın altındadır. Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflaması Tablo 2.2' de belirtilmiştir.

Tablo 2.2. DSÖ fonksiyonel sınıflama tablosu

FONKSİYONEL SINIF (FS)	TANIMLAMA
DSÖ - FS I	PH olan ancak fiziksel aktivitesinde kısıtlanma olmayan hastalar. Olağan fiziksel aktiviteler dispneye, halsizliğe, göğüs ağrısına ve senkopa neden olmaz
DSÖ - FS II	PH olan ve hafif fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. İstirahatte rahat olan hastalarda olağan fiziksel aktiviteler dispneye, halsizliğe, göğüs ağrısına ve senkopa neden olur
DSÖ - FS III	PH olan ve belirgin fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Dinlenmede rahat olan hastalar, olağandan daha hafif fiziksel aktiviteler beklenenin üzerinde dispne, halsizlik, göğüs ağrısı ve senkopa neden olur
DSÖ - FS IV	PH tanısı olan ve herhangi bir fiziksel aktivite ile belirgin semptomu olan hastalar. Bu hastalarda sağ kalp yetmezliği bulguları da görülür. Dispne ve/veya halsizlik istirahatte dahi görülür. Herhangi bir fiziksel aktiviteyle şikayetler artar.

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, FS: Fonksiyonel sınıflama

2.5. Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflama

Pulmoner hipertansiyonda klinik sınıflamanın amacı; klinik bulguları, patofizyolojik mekanizmaları, hemodinamik özellikleri ve tedavi yönetimleri birbirine benzer olanları kategorize etmektir. Nice/Fransa'da gerçekleşen 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda PH klinik sınıflama 5 ana başlıkta toplanmıştır. Ardından 2022 ECS/ERS Pulmoner Hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu ve 2024 yılında yapılan 7. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda klinik sınıflamanın temel yapısı korunmuştur. Pulmoner Hipertansiyon güncel klinik sınıflaması tablo 2.3'te belirtilmiştir (1). Pulmoner Hipertansiyon Klinik sınıflarının hemodinamik tanımları ve altta yatan en sık patolojik durumlar tablo 2.4'te belirtilmiştir (1).

Tablo 2.3. Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflaması

Grup I Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
1.1 İdiyopatik
1.1.1 Vazoreaktivite testine yanıt vermeyenler
1.1.2 Vazoreaktivite testine akut yanıt verenler
1.2 Kalıtsal
1.3 İlaç ve toksin ilişkili ^a
1.4 İlişkili hastalıklar:
1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
1.4.2 HIV enfeksiyonu
1.4.3 Portal hipertansiyon
1.4.4 Konjenital kalp hastalığı
1.4.5 Şistosomiyazis
1.5 Venöz / kapiller tutulum özellikleri olan PAH (PVOH / PKH)
1.6 Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
Grup II Sol kalp hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon
2.1 Kalp yetmezliği
2.1.1 Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu
2.1.2 Düşük veya hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu ^b
2.2 Kapak hastalıkları
2.3 Post-kapiller pulmoner hipertansiyona neden olabilecek doğumsal / edinsel kardiyovasküler durumlar
Grup III Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili pulmoner hipertansiyon
3.1 Obstrüktif akciğer hastalıkları veya amfizem
3.2 Restriktif akciğer hastalıkları
3.3 Miks restriktif/obstrüktif paternli akciğer hastalıkları
3.4 Hipoventilasyon sendromları
3.5 Akciğer hastalığı olmayan hipoksi (örn: yüksek irtifa)
3.6 Gelişimsel akciğer bozuklukları
Grup IV Pulmoner arter obstrüksiyonları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon
4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
4.2 Pulmoner arterin diğer tıkaçıcı hastalıkları ^c
Grup V Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalara sahip pulmoner hipertansiyon
5.1 Hematolojik hastalıklar ^d
5.2 Sistemik hastalıklar ^e
5.3 Metabolik hastalıklar ^f
5.4 Hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz kronik böbrek yetmezliği
5.5 Tümöral trombotik mikroanjiyopati
5.6 Mediastinal fibrozis

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, **PAH:** pulmoner arteriyel hipertansiyon, **PVOH:** Pulmoner veno-oklüziv hastalık, **PKH:** pulmoner kapiller hemanjiyomatoz

^a İlaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH veya kalıtsal PAH'ı olan hastalarda vazoreaktivite testine akut yanıt verebilir ^bDüşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ %40; hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %41-49. ^c Pulmoner arter tıkanıklıklarının diğer nedenleri: sarkomlar (yüksek veya orta dereceli veya anjiyosarkom), diğer kötü huylu tümörler (örn. endometrium kanseri, testisin germ hücreli tümörleri), iyi huylu tümörler (örn. uterin leiomyomu), bağ dokusu hastalığı olmayan arterit, konjenital pulmoner arteriyel stenozlar ve kist hidatik ^dKalıtsal ve edinilmiş kronik hemolitik anemi ve kronik miyeloproliferatif bozukluklar ^eSarkoidoz, Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz ve nörofibromatoz tip 1 ^fGlikojen depo hastalığı ve Gaucher hastalığı dahil

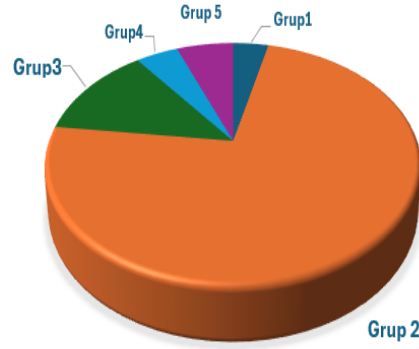
Tablo 2.4. Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflarının hemodinamik tanımları

GRUP	İSİM	HEMODİNAMİK TANIM	EN SIK GÖRÜLEN PATOLOJİLER	SIKLIK
I	Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)	Prekapiller	İdiyopatik, kalıtsal, ilaç veya toksin ilişkili, bağ doku hastalıkları, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon, konjenital kalp hastalıkları, şistozomiyazis	Nadir İnsidans:6/milyon Prevelans:48-55/milyon (18)
II	Sol kalp hastalıkları ilişkili PH	İzole post-kapiller veya kombine pre ve post-kapiller	Kalp yetmezliği, kalp kapak hastalıkları	Çok yaygın (%50-%80) Vakaların >%50 sol kalp yetmezliği ilişkili (19)
III	Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ilişkili PH	Pre-kapiller	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), interstisyel akciğer hastalığı(İAH)	Yaygın (%40) KOA prevelansı: %39 İAH prevelansı: yaklaşık %10 (19)
IV	Pulmoner arter obstrüksiyonları ile ilişkili PH	Pre-kapiller	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon	Nadir İnsidans: 3-6/milyon, Prevelans: 26-38/milyon (18)
V	Belirsiz veya çok faktörlü mekanizmalar ilişkili PH	Sıklıkla pre-kapiller ancak; post-kapiller veya kombine pre-post-kapiller görülebilir.	Hematolojik, sistemik hastalıklar, metabolik hastalıklar, sarkoidoz, kronik böbrek yetmezliği	Nadir (20)

2.6. Epidemiyoloji

Pulmoner Hipertansiyon tüm yaş gruplarını etkileyen küresel bir hastalıktır. Ancak bu hastalığın tüm gruplarının görülme sıklığını bildiren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Mevcut çalışmalar PH prevelansının genel popülasyonda yaklaşık olarak %1 olarak belirtilmiştir (19). Atmışbeş yaş ve üzerinde kardiyak ve pulmoner patolojiler daha sık görüldüğünden bu yaş grubunda PH görülme sıklığı artmaktadır. PH prevelansına ilişkin veriler diğer gruplara göre daha çok Grup 1 PH yani pulmoner arteriyel hipertansiyon tanılı hastaların kayıt çalışmalarından elde edilmektedir. Ancak pulmoner hipertansiyonun en sık nedeni Grup 2, yani sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon olduğu; bunu grup 3 yani akciğer hastalıkları -özellikle Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)- ilişkili hipertansiyon takip etmektedir (1,19). PH prevelansı ve mortalitesine ilişkin yapılan bir kohort çalışmasında pulmoner hipertansiyon grupları arasında en sık görülenin yine grup 2 olduğu belirtilmiştir (21). Yapılan kohort çalışmasına göre PH gruplarının görülme sıklığının dağılımı Şekil 1 de belirtilmiştir.

Türkiyede yapılan iki kayıt çalışmasında da olguların çoğunluğunu Grup 1 PAH'ın oluşturduğu, ikinci sırada ise Grup 4 KTEPH olgularının yer aldığı görülmüştür . Bu çalışmalarda; Grup 1 PAH nedenleri arasında en sık görülen idiyopatik PAH (İPAH), ikinci sırada ise bağ doku hastalığı (BDH) ile ilişkili PAH olgularının olduğu görülmektedir(22).



Şekil 2.1. Pulmoner hipertansiyon görülme sıklığının dağılımı

2.7. Pulmoner Hipertansiyon Patofizyolojisi

Pulmoner hipertansiyonda üç temel mekanizma vardır; pulmoner vasküler direnç artışı, sol atriyal basınç artışı, pulmoner kan akımında artış. Ancak her pulmoner hipertansiyon grubu farklı etiyolojik nedenlerden kaynaklandığı için farklı patolojik özellikler barındırmaktadır. Hastalığın prognozu ve her bir grubun spesifik tedavi yaklaşımlarını belirlemek için her grubun patofizyolojisi ayrı olarak değerlendirilmelidir. Grup 1 PH' da vazokonstriksiyon, damar duvarının tüm katlarında vasküler remodeling ve insitu tromboz ile karakterize derin ve ilerleyici bir vaskülopati mevcuttur. Hastalığı ilerli evrelerinde vasküler remodeling sonucunda plexiform lezyonlar görülür (23). Grup 2 PH'da sol kalp hastalığı pulmoner venöz basıncın yükselmesine ve pulmoner hipertansiyona neden olur(24). Vasküler remodeling; artmış venöz basınç ve endotel kayma gerilimi (shear stres) sonucu oluşur ve tipik olarak pulmoner arteriyel hipertansiyona göre az az belirgindir. Grup 3 PH'da akciğer parankim hasarına kronik obstrüksiyon veya interstisyel akciğer hastalığının da eşlik etmesiyle alveolo-kapiller yoğunlukta azalma temel patolojidir. Hipoksik vazokonstriksiyon, fibrozis ile seyreden durumlar ve inflamasyon da grup 3 PH 'da vasküler remodelinge katkıda bulunur (20). Grup 4 PH'da pulmoner emboli veya pulmoner arter obstrüksiyonu ve pulmoner vasküler

yataktaki fonksiyonel alanlarda azalma ve pulmoner vasküler direncin artması pulmoner hipertansiyona neden olur (25). Vasküler remodeling ile beraber tıkalı olmayan damarların perfüzyonunda artış da yine Grup 4 pulmoner hipertansiyonun gelişmesine katkı sağlar. Grup 5 PH'a neden olabilecek durumlar ve patofizyolojik süreçler oldukça çeşitlidir ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (20).

2.8. Pulmoner Hipertansiyonda Sağ Ventrikül

Sap kalp, göğüs kafesinde retrosternal alanda en önde bulunan kardiyak yapıdır. Sağ kalp dolaşımında esas amaç deoksijene kanı sistemik venlerden alıp pulmoner arter kapillerine ulaştırmaktır. Bu sisteme sistemik ve pulmoner yatak ayrı ayrı katkı sağlar. Pulmoner dolaşım; ana pulmoner arter, sekonder ve tersiyer arterlerden, sistemik dolaşım; sağ atrium, koroner sinüs, triküspit kapak, sağ ventrikül serbest duvarı, sağ ventrikül çıkış yolu ve pulmoner kapaktan oluşur. Sağ ventrikül, sol ventrikülden farklı olarak peristaltik kasılma özelliğine sahiptir ki bu sayede düşük impedanslı pulmoner vasküler yatağa oldukça iyi uyum sağlar.

Sağ ventrikül fonksiyonu tüm pulmoner hipertansiyon gruplarında sağkalımı öngörmede oldukça değerlidir. Çalışmalara göre pulmoner hipertansiyonda; inflamatuvar mediyatörlerde değişiklikler, nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu, mikrovasküler disfonksiyon, apoptoz, oksidatif stres, metabolik bozukluklar, fibrozis ve mekanik değişiklikler sağ ventrikül yetmezliğine zemin hazırlamaktadır (26). Sağ kalpte meydana gelen anatomik patolojiler dolaşım sisteminde preload, afterload ve kasılma kusuruna sebep olur. Preload stres, vena kavadan gelen tüm volümün triküspit kapakta oluşturduğu gradiyent fonksiyonudur. Afterload stresi ise pulmoner kapak direnci, ana pulmoner ve dallardan geri dönen pulsatil akımı ve proksimal pulmoner arter/arteriyollerin oluşturduğu dirençtir.

Pulmoner hipertansiyona sağ ventrikülün ilk yanıtı ventrikül hipertrofisi ve artmış önyüke karşı artan kontraktilitedir. Yani erken dönemde kompensatuar anjiyogenez, kardiyak myosit hipertrofisi, sağ ventrikül duvar kalınlaşması gibi adaptif değişiklikler görülür. Ayrıca bu dönemde sağ ventrikül artan vasküler yüke kontraktilitesini artırarak uyum sağlamaya çalışır. Bu durum ventriküler verimliliğin korunması adına gelişmiş bir reflektir. Sağ ventrikül kontraktilesi ile ardyük arasındaki ilişki ventriküloarteriyel eşleşme (coupling) olarak ifade edilir ve pulmoner hipertansiyon erken döneminde

korunur veya minimal değişiklik gösterir (26). Pulmoner Hipertansiyonun ileri evrelerinde, metabolik yeniden şekillenmeler, kapiller daralma, fibrozis, apoptoz, inflamasyon ve immun hücrelerin aktivasyonu, oksidatif stres, Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) dengesizliği gibi maladaptif değişiklikler gözlenir. Yetersiz anjiyogeneze sağ ventrikül maladaptasyonuna katkı sağlayan faktörlerden birisidir. Tüm bu değişikliklerle beraber sağ ventrikül dilate olur, septum sol ventriküle doğru yer değiştirir ve sağ ventrikül-pulmoner arter eğleşmesi azalır (20). Vasküler seyrelme ile beraber metabolik substratların ve oksijen transferinin azaldığı düşünölmektedir. Yapılan çalışmalarda pulmoner hipertansiyonda vasküler yapılar da daralma ve seyrekleşme olduğu gözlemlenmiştir (27). Pulmoner hipertansiyonda sağ ventrikölün enerji kaynağı olarak glukoz kullanımını artırması anaerobik glikoliz ile substrat kullanımını değiştirdiği PAH hastalarında yapılan 2-(18F)-floro-2-deoksi-D-glikoz pozitron emisyon tomografisi ile gösterilmiştir (28). Eş zamanlı olarak sağ ventrikölde yağ asidi oksidasyonunda azalma görülür. Bu düzensizlik lipid birikimine ve seramid veya palmitat gibi toksik ara maddelerin üretimine neden olur. Enerji kaynağındaki bu değişim kalpteki yapısal remodelingin ilk sinyallerinden biri olarak kabul edilir. Ayrıca ventriküler septum seviyesinde gelişen sağ ventriküler fibrozis; ventriküler yetmezliğinin major komponentlerinden biri olarak görölmektedir.

2.8. Pulmoner Hipertansiyonda Semptom ve Fizik Muayene Bulguları

En sık ve en önemli şikayet nefes darlığıdır. Göğüs ağrısı, çarpıntı, yorgunluk, kuru öksürük, baş dönmesi ve senkop gibi yakınmalar görölebilir. İleri dönemlerde sağ kalp yetmezliği gelişimine bağlı olarak istirahat deahi semptomlar belirgin iken erken dönemlerde semptomlar hem hastalığa spesifik değildir hem de sadece eforla ortaya çıkar. Anamnezde aile öyküsü, kullanılan ilaçlar, derin ven trombozu veya pulmoner tromboemboli öyküsü, altta yatan akciğer hastalığı, HIV, bilinen karaciğer hastalığı öyküsü detaylı olarak sorgulanmalıdır. Bu durumlardan herhangi birinin varlığında pulmoner hipertansiyona yönelik ek tetkikler yapılmalıdır (1).

Fizik muayene tamamen normal olabileceği gibi ileri dönemlerde sağ kalp yetmezliğine bağlı olarak pretibial ödem, batında asit, juguler venöz dolgunluk, hepatomegali görülebilir (1).

2.9. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH)

2.9.1. Tanım

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), çözülmemiş ve hatta organize olmuş trombüslerin vasküler yatağı kalıcı olarak tıkanmasıyla veraber kan akımının dağılımında değişiklik ve vasküler yatakta remodeling sonucu oluşan pulmoner hipertansiyondur. Dünya Sağlık Örgütü'nün pulmoner hipertansiyon sınıflamasına göre grup 4 pulmoner hipertansiyon alt grubundadır. Pulmoner tromboendarterektomi ile cerrahi olarak kür sağlanabilen tek pulmoner hipertansiyon grubudur.

2.9.2. KTEPH Epidemiyolojisi

KTEPH pulmoner hipertansiyon grubunun nadir bir alt grubu olmasına rağmen pulmoner hipertansiyon açısından tetkik edilen hastaların yaklaşık olarak üçte birinde görülmektedir ancak gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir (18). Tanı konulan hastalarda çoğunlukla pulmoner emboli (PE) saptanmaktadır. Akut pulmoner emboli vakalarının %50'den fazlasında persistan perfüzyon defekti ve yaklaşık %30'unda yeni başlayan veya artan nefes darlığı şikayeti olmasına rağmen bu hastalarda KTEPH görülme sıklığı %0.57 ile %9.1 arasında değişmektedir (29). Bu geniş aralığın nedeni KTEPH ön tanısıyla yönlendirmelerin merkezden merkeze farklılık göstermesi, yapılan çalışmaların dizaynı ve kullanılan tarama stratejilerinin farklılığı olabilir. 2023 yılında yayınlanan güncellenmiş bir sistematik inceleme ve metaanalizde akut pulmoner emboli sonrası KTEPH görülme insidansı % 2.7 olarak saptanmıştır (30). Hastaların semptom başlangıcından itibaren KTEPH tanısı alana kadar geçen sürelerinin ortalama 14 ay olduğu görülmüştür. ESC/ERS kılavuzunda önerilen 'akut pulmoner emboli sonrası 3-6 aylarda rutin klinik değerlendirme' ile hastalarında tanı alma sürelerinin kısalacağı öngörülmektedir (1). KTEPH insidansı %3-6/ milyon saptanmıştır ancak populasyonun

pulmoner emboli insidansı göz önünde bulundurulduğunda bu oranın daha fazla olabileceği ön görülmektedir. Ayrıca, KTEPH insidansına ilişkin bu tahminler, KTEPH tanısı konan ancak daha önce geçirilmiş PE öyküsü olmayan hastaların yaklaşık %25'ini dikkate almadığı da hesaba katıldığında genel popülasyonda KTEPH insidansının saptanın çok daha fazlası olduğu düşünülmektedir.

2.9.3. Patogenez ve Risk Faktörleri

Akut pulmoner tromboemboli vakalarının çoğunda trombüs çözülür olur ve vasküler yapılarıdaki tıkanıklık giderilir. Buradan hareketle patogenezdaki ilk basamak pulmoner emboli ile oluşan trombüsün tam olarak çözülmemesidir. KTEPH üç ay ve daha uzun süre antikoagülan kullanımına rağmen çözülmemiş akut pulmoner embolinin geç bir komplikasyonu olarak görülebilir. Aynı zamanda akut pulmoner emboliden birkaç ay veya yıl sonra, antikoagülan tedavinin devamına rağmen tekrar akut bir patoloji gelişmeden de görülebilir. KTEPH hastalarının yaklaşık olarak %75'inde pulmoner emboli öyküsü mevcuttur. Pulmoner emboli vakalarının içinden unprovake olanlar, masif veya submasif olanlar, semptomları tanı almadan 2 haftadan uzun süre önce başlamış olanlar, tanıda sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmış olanlar da KTEPH gelişme riski artmıştır. Aynı zamanda pulmoner emboli sonrası asemptomatik olan ancak KTEPH açısından risk faktörü bulunan veya LEIDEN tarama testi yüksek olasılıklı olanlarda da KTEPH riski artmıştır (1).

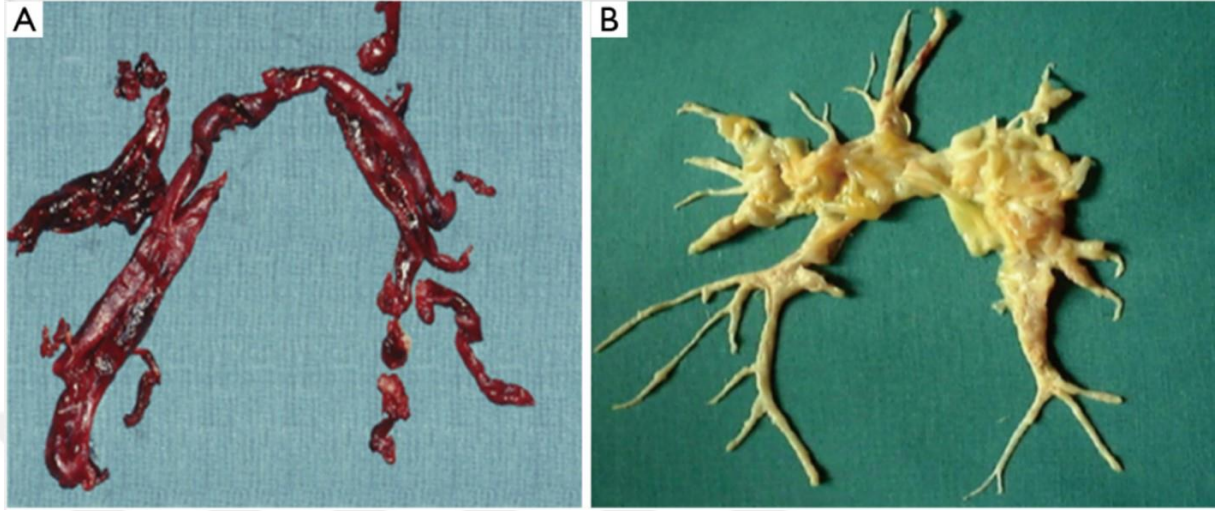
Pulmoner embolinin ilk birkaç gününde vasküler yatakta bulunan nötrofiller yerini monositlere bırakır. Bu aşamada artan vasküler endotelial büyüme faktörü ve TGF- β düzeyi ile kolajen birikimi artar ve vasküler yatakta fibrotik bir zemin oluşmaya başlar. Takip eden haftalar boyunca fibrinden zengin trombüs neovaskülarizasyon ile beraber kollajenden zengin bir hal alır. Trombüsün kalıcılığına inflamatuvar değişikliklerin yanında fibrinoliz mekanizmasının bozulması da katkı sağlamış olur. KTEPH hastalarındaki fibrinojen yapısı ve işleviyle ilgili yapılan bir çalışmada fibrinojen yapısının sağlıklı bireylerinkine oranla fibrinolize daha dirençli olduğu gösterilmiştir. İki yüz on dört KTEPH hastası ve 200 sağlıklı birey ile yapılan bir çalışmada heterozigot fibrinojen Thr312Ala ve KTEPH arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (31). Fibrinden

zengin trombüs varlığı neoanjiyogenezi tetikleyen endotelial ve mezenkimal hücreleri motive eder. Organize trombüs ile tıkalı vasküler yapıların distalleri korunur ancak kan akışı tıkalı olmayan vasküler yapılara yönlendirilir. Zamanla tıkalı olmayan vasküler yapılarda kan akış gerilimine bağlı olarak düz kas proliferasyonu ve endotel disfonksiyonu ile remodeling gelişir. Pulmoner vasküler yapılarda devam eden remodeling ile sağ ventrikül üzerindeki ardyük artar ve sağ ventrikülde hipertrofi, dilatasyon gibi değişiklikler meydana gelir. Şayet bu durum tedavi edilmez ise sağ kalp yetmezliği gelişir.

Anatomik olarak da kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda vasküler direncin artmasına iki durum katkıda bulunur. Bunlardan biri hastalığın ilk tetikleyicisi olan çözülmemiş organize fibrotik pıhtılar nedeniyle pulmoner arterde gelişen intravasküler obstrüksiyon, diğeri ise muskuler pulmoner arterler, pulmoner kapiller ve venlerin non trombotik obstrüktif remodelingi nedeniyle gelişen sekonder mikrovaskülopatidir. Sekonder mikrovaskülopati Grup 1 pulmoner hipertansiyona benzer şekilde özellikle tıkalı olmayan alanlarda daha baskın görülse de kısmen veya tamamen tıkanmış olan vasküler alanlarda da görülebilir. Bu durum pulmoner arteriyol ve venüllerle anastomoz yapan bronşiyal arterlerin gelişimi ve hipertrofisi ile ilişkilidir. Tıkalı ve tıkalı olmayana her iki akciğer alanında da görülen bu mikrovaskülopati hastalığın ağırla olmasına neden olur. Görüntülemelerde vasküler yatakta görülen tıkanıklık derecesi ile hastanın hemodinamik durumu arasında korelasyon olmadığında, tekrarlayan pulmoner emboli olmamasına rağmen semptomları gittikçe kötüleşen hastalarda veya pulmoner endarterektomi sonrası pulmoner hipertansiyon bulguları mevcut olanlarda sekonder mikrovaskülopatiden şüphelenilmelidir.

Elastik tip ana pulmoner arter içindeki kısmen rekanalize olmuş pıhtılar, intra-asiner seviyede distal pulmoner arterlere kadar uzanabilir. Ek olarak uzun artan pulmoner arter basıncı nedeniyle büyük pulmoner arterlerde; sistematik hipertansiyon tanılı hastalardaki aort duvar değişikliğine benzeyen artmış duvar sertliği ve ateromatöz lezyonlar görülebilir. Bu lezyonlar görüntülemelerde band benzeri daralmalarla, vasküler ağ görünümüyle (web), poş şeklini almış defektlerle, intimal düzensizliklerle, ani açılanmalarla tariflenebilir. Makroskopik görünimleri sarıdır ve damar duvarına yapışıkırlar. Kolajen, elastin ve inflamatuvar hücreler hatta bazen kalsifikasyonlar

içerebilirler. Akut pulmoner embolide ortaya çıkan trombüs ile KTEPH tanılı hastadan çıkarılan trombüs arasındaki makroskopik farklar şekil 2 de belirtilmiştir(32)



Şekil 2.2. A: Akut pulmoner embolide trombüs, B: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda trombüs. Görşeller hastalara uygulanan pulmoner endarterektomi sonrasında elde edilmiştir(33).

Kronik inflamasyon vasküler yatakta kronik trombüs gelişimi ve devamlılığında önemli bir rol oynar. Ayrıca stafilokok enfeksiyonu, osteomyelit, inflamatuvar barsak hastalıkları dahil olmak üzere bir dizi inflamatuvar patoloji de KTEPH için risk faktörüdür (34). Venoarteriyel şantları olan hastaların tromboendarterektomi örneklerinden stafilokokal deoksiribo nükleik asit (DNA) izole edilmesi ve aynı örneklerde makrofaj, lenfosit, nötrofil saptanması enfeksiyonun da KTEPH için risk faktörü olduğunu desteklemektedir (35). Benzer olarak enfekte kalp pili gibi intravasküler cihazlar da risk faktörleri arasındadır.

Genel populasyonla karşılaştırıldığında hipotiroidinin KTEPH prevalansı artırdığı saptanmıştır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber hipotiroidide ötiroidiye göre venöz tromboemboli (VTE) riskinin arttığı görülmüştür (36). Malignite de KTEPH hastalarında PAH hastalarına göre daha yaygın görülür. Kanser artmış hiperkoagülasyon nedeniyle pulmoner venöz tromboembolizm riskini artırırken; kemoterapi ve yüksek doz steroid kullanımı yüksek riske katkıda bulunur. Ayrıca kemoterapi infüzyonu için açılan kateterlerin uzun süreli kullanımında subklinik pulmoner emboli görülmektedir.

Hereditör trombofilik durumlar (antitrombin III, Protein C/S eksikliği, faktör V leiden ve faktör II mutasyonları) VTE için önemli birer risk faktörü olarak bilinse de KTEPH ile ilişkileri gösterilememiştir. Ancak lupus antikoru, faktör VIII, antifosfolipid antikor seviyelerindeki artışın KTEPH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37). Gelişen vasküler remodeling ile beraber tip1 plazminojen aktivatör inhibitörünün (PAI-1) ekspresyonunda yükselme saptanmıştır (37) Bu durum vasküler alandaki trombüsün rezorpsiyonunu engelleyebileceği düşünülmektedir. Sıfır dışı kan grubu olan kişilerde de hastalık gelişme riskinin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (37)

Splenektomi de KTEPH açısından risk faktörleri arasındadır. Patogeneizde yüzeyinde fosfatidilserin anormal ekspresyonu mevcut olan elimine edilmemiş eritrositlerin pıhtılaşma sürecini tetiklemesi sorumludur (38). Aynı zamanda splenektominin transformin büyüme faktör-beta 1 (TGF- β 1), İnterlökin-2 ve interlökin-10 ekspresyonu üzerindeki etkileri de KTEPH hastalarında anlamlı bulunmuştur. Esansiyel trombositozla giden myelodisplastik sendromlar da risk faktörleri arasındadır.

2.9.4. Moleküler Mekanizma

KTEPH, karmaşık bir moleküler zeminde gelişir. ENG ve MAPK10 gen polimorfizmi, BMPR2 ve SMAD9 mutasyonları ve PPAR sinyal yolağını içeren düzensiz gen ekspresyonu patofizyolojiden sorumlu tutulmaktadır. ENG değişiklikleri fibrinolyze karşı direnç yol açarken, MAPK10 değişiklikleri hücre iletişimi ve proliferasyonu için çok önemli olan MAPK sinyal yolunu etkilemektedir (39). BMPR2 mutasyonu TGF- β aktivitesini olumsuz etkiler ve pulmoner arteriyel düz kas hücresi proliferasyonunu indükler. Bu durum vasküler yeniden şekillenmede önemli rol oynar.

Hastalığın zemininde yatan inflamasyon, kemokin sinyali, metabolik yollar ve araşidonik asit metabolizmasının korelasyonunun bozulmasından kaynaklanmaktadır. KTEPH hastalarında saptanan mikroRNA ve DNA metilasyon paternleri, fibrinojen yıkımından TGF- β sinyalizasyonuna ve pulmoner arter düz kas hücresi migrasyonuna kadar tüm mekanizmalar hakkında daha fazla bilgi sağlar. Özellikle miR-759 down regülasyonu ve let-7d-5p-miR-204-5p eksenindeki değişiklikler, tedavi hedefleri ve prognostik değerlendirme açısından yönelinecek yeni alanlardır (40).

NLRP3 inflamazomu aktivasyonu, kaspaz-1'in otoproteolitik aktivasyonu yoluyla piroptoz olarak bilinen proinflamatuvar hücre ölümüne yol açar ve bu durum proinflamatuvar sitokinler IL-1 β ve IL-18 aktivasyonunu tetikler (41,42). Bu inflamatuvar kaskad, pulmoner vasküler yeniden şekillenmeye katkıda bulunabilir (43).

2.9.5. Klinik Özellikler

KTEPH tanısı için spesifik bir muayene bulgusu veya semptom olmadığından klinik şüphe önemlidir. Şikayetler erken dönemde sadece eforla olmaktadır. Pulmoner emboli sonrası en az 3 ay antikoagülan tedavi görmüş olmasına rağmen geçmeyen nefes darlığı en sık karşılaşılan durumdur. Bununla beraber KTEPH hastalarının yaklaşık %25'inin özgeçmişinde venöz tromboemboli öyküsü olmadığından açıklanamayan nefes darlığı olan hastalarda da akla gelmelidir. Diğer semptomlar ödem yorgunluk, göğüs ağrısı, senkop, egzersiz kapasitesinde azalmadır. Hemoptizi de diğer pulmoner hipertansiyon gruplarına göre daha sık görülür ve bronşiyal vasküler duvar hipertrofisi ile ilişkilidir.

Pulmoner hipertansiyona giden pulmoner emboli vakalarında akut atak sonrasında hastaların şikayetlerinin olmadığı veya az olduğu geçici bir süre mevcuttur. Ardından yükselen pulmoner arter basıncı ile beraber pulmoner vasküler dirençte artış ve sağ kalp yetmezliği gelişir ki bu dönemde nefes darlığı artar, egzersiz kapasitesinde azalma, göğüs ağrısı, çarpıntı, karın ve bacaklarda şişme, morarma, senkop veya pre senkop görülebilir. Göğüs ağrısı hafif şiddette olabileceği gibi keskin, bıçak saplanır tarzda da görülebilir. Egzersiz kısıtlaması sağ kalp yetmezliğinin en erken belirtisidir. Bu durum egzersiz esnasında sağ ventrikül akım rezervindeki azalma ile ilişkilidir. Ek olarak periferik kan akımında azalmaya bağlı olarak dokularda artan laktat düzeyi kas yorgunluğu ve yine egzersiz kısıtlamasına neden olmaktadır. Sağ ventrikül akım rezervindeki azalmayla gelişen perfüzyon bozukluğu, baş dönmesine, senkopa veya efor sonrası bilinç bulanıklığına sebep olabilir. Sağ kalp yetmezliğine bağlı böbrek yetmezliği ve hiponatremi gelişebilir. Yapılan çalışmalarda böbrek yetmezliği gelişen hastaların prognozunun daha kötü olduğu belirtilmiştir (44). İleri evrelerde sağ kalp yetmezliği ile ilişkili olarak juguler venöz dolgunluk ve pulsatilite, hepatojuguler reflü, hepatosplenomegali, batında asit, periferik siyanoz, alt ekstremitelerde ödem, kapiller dolum süresinin uzaması gibi bulgular görülebilir. Oskültasyonda pulmoner arter basıncı

ve vasküler direncin artmasına bağı olarak ikinci kalp sesinde çiftleşme ve P2'de belirginleşme, üçüncü ve/veya dördüncü kalp sesi, sistolik üfürüm ve/veya diyastolik üfürüm saptanabilir. Ayrıca sağ ve sol ventrikül interventriküler septum, ortak myofibriler yapılar ve perikardiyum nedeniyle ilişkili olduğundan sol ventrikül relaksasyon bozukluğu görülür. Ciddi vakalarda sol ventrikül disfonksiyonu da görülebilir.

2.9.6. Ayırıcı Tanı

KTEPH hastaları sıklıkla nefes darlığı ve egzersiz kısıtlaması gibi nonspesifik şikayetlerle başvurmaktadır. Bu şikayetler kardiyak veya pulmoner patolojilerde de görülebileceğinden geniş bir ayırıcı tanı yelpazesi bulunmaktadır. KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalıkları, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalıkları, kardiyomyopatiler ve diğer pulmoner hipertansiyon grupları da ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Özellikle grup 1 pulmoner hipertansiyon tanısı alan hastalar tedaviye başlamadan ve takip sürecinde KTEPH açısından tetkik edilmelidir. Ayrıca pulmoner anjiyosarkom, akciğer kist hidatiği, arterit, mediastinal fibrozis, pulmoner antrokozis de KTEPH benzeri semptomlarla gelebilir. KTEPH açısından şüpheli hastalarda detaylı bir anamnez alınmalı, fizik muayene ve tanısal testler yapılmalıdır.

2.9.7. Tanı

KTEPH nonspesifik semptomları olması nedeniyle birçok patoloji ile karışabilir. Bu nedenle tanıda ilk basamak klinik şüphedir. Semptomların başlangıcından itibaren hastaların tanı almalarına kadar geçen süre ortalama 10-14 aydır. Tanı almada gecikmenin prognozu kötü etkilediği ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (45).

Klinik olarak şüphelenilen vakalarda ikinci adım ön planda görüntüleme yöntemlerinin olduğu bir dizi tetkikle tanıyı konfirme etmektir. Ekokardiyografi, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi(V/Q), bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pulmoner anjiyografinin olduğu multimodal görüntüleme yöntemleri tanıda oldukça değerlidir. Ekokardiyografi sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek ve pulmoner arter basınçlarını değerlendirmek için kullanılan non

invaziv bir tetkiktir. V/Q sintigrafisi KTEPH tanısı için altın standart yöntemidir. Pulmoner embolideki V/Q uyumsuzluğunu ortaya koyar. BTPA, pulmoner vasküler yapıların detaylı görüntülenmesini, tromboembolik tıkanıklıkların tanımlanmasını ve vasküler anomalilerin gösterilmesini sağlar. MRG, kardiyopulmoner dolaşım yapısı ve fonksiyonu hakkında detaylı bilgi verir. MRG tetkikinde radyasyon maruziyeti görece daha azdır. Pulmoner anjiyografi, pulmoner arterlerin detaylı görüntülenmesi, vasküler tıkanıklığın yerinin ve kapsamının belirlenmesi için oldukça değerlidir.

Tanı konulduktan sonra yapılacak olan risk değerlendirmesi ile hastalık şiddeti, sağ ventrikül fonksiyonları ve klinik durum daha detaylı tanımlanabilir. Hastalar tanı sürelerinin uzamaması ve buna bağlı olarak mortalitenin artmaması adına özelleşmiş aşamalı tanısal yaklaşımla değerlendirilmelidirler. Bu durum; başta cerrahi tedavi kararı olmak üzere tüm tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve hastalık yönetimine önemli ölçüde rehberlik eder.

2.9.8. Biyokimyasal Testler

KTEPH tanısında laboratuvar testleri non spesifiktir. Tanısı konulmuş hastalarda gelişebilecek potansiyel komplikasyonların öngörülmesi, tedavinin takibi ve hastanın klinik durumu hakkında bilgi vermesi nedeniyle önemlidir.

Tam kan sayımı; anemi, enfeksiyon veya diğer hematolojik patolojileri açıklayabilecek hemoglobin, beyaz kan hücreleri ve trombositleri değerlendirmek için gereklidir.

Elektrolit seviyeleri; elektrolit dengesini değerlendirmek, kalp ve kas disfonksiyonuna neden olabilecek potansiyel bozuklukları saptamak için sodyum, potasyum, magnezyum, klor, kalsiyum ve fosfor değerlerinin kontrolü önemlidir.

Böbrek fonksiyon testleri; kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) değerleri üre ile birlikte değerlendirildiğinde böbrek fonksiyonları ve metabolik durum hakkında bilgi verir.

Karaciğer fonksiyon testleri; Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), γ -glutamil transpeptidaz (GGT) ve bilirubin değerleri ilaç metabolizmasının yanında genel klinik durumun bozulmasına yol açabilecek karaciğer fonksiyon bozukluğunun tespit edilmesine yardımcı olur.

Ürik asit; yüksek seviyede olması gut hastalığı riskini artırdığından kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir

Serum demir, transferrin saturasyonu ve ferritin seviyeleri anemi veya aşırı yüklenmiş olmayı tanımlamak açısından önemlidir. Değişiklikler hastaların genel klinik durumları hakkında bilgi verir

BNP/ NT-proBNP; kalp yetmezliğinin önemli diagnostik belirteçleri olduğundan myokard gerilimi hakkında bilgi verir.

Serolojik testler; altta yatan patolojinin saptanması ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önemlidir.

İmmunolojik belirteçler; antinükleer antikor (ANA), antisentromer antikor(ASMA) ve anti-Ro, hastalık üzerine etkili olabilecek otoimmün patolojilerin tespiti için önemlidir

Antifosfolipid sendrom belirteçleri; antifosfolipid sendromu trombotik patolojilerle ilişkili olacağından taraması yapılmalıdır ancak geniş trombofili taraması önerilmemektedir (46).

2.9.9. Elektrokardiyografi (EKG)

Klinik olarak, 12 derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG) kolaylıkla kullanılabilen bir tanı aracıdır. Sağ kalp gerilimi EKG bulguları arasında P-pulmonale (2,5 mm'yi aşan P dalgası ile tanımlanır), sağ dal bloğu, göğüs derivasyonlarında T dalgası anormallikleri ve sağ aks sapması yer alır (47). Pulmoner arteriyel sistolik basıncın (sPAB) normal sınırlarda (≤ 7) olduğunu gösteren sağ ventrikül hipertrofisi (SVH) bulguları nadiren gözlenir. Pulmoner hipertansiyon için yüksek pozitif prediktif değere (> 80) sahip EKG paternleri arasında DI'de $R \leq 2$ mm, V1 derivasyonunda $S \leq 2$ mm, V1 derivasyonunda R/S oranı ≥ 1 , V6 derivasyonunda R/S oranı ≤ 1 , QRS eksenini $\geq 110^\circ$ ve V1'de qR paterni bulunur.

Özellikle, V1'de ≤ 2 mm S dalgası pulmoner hipertansiyon varlığını yüzde yüz oranla gösterir. Tanımlanan EKG paternlerinden herhangi birinin saptanması, kardiyak fonksiyonun daha kapsamlı bir değerlendirmesi ve sPAB ölçümü için transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile ileri değerlendirme yapılmasını gerektğini göstermektedir. Bununla birlikte, belirtilen EKG paternlerinin negatif prediktif değeri düşük olduğundan

görülmemeleri pulmoner hipertansiyonu kesin olarak dışlamamaktadır (48). Pulmoner hipertansiyon ile ilişkili SVH veya sağ atriyal genişleme için spesifik EKG değişiklikleri Tablo 2.5'te belirtilmiştir.

Tablo 2.5. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda EKG bulguları

P Pulmonale (II derivasyonda $P > 0,25\text{mV}$)
Sağ veya sagittal aks deviasyonu (QRS aksı $> 90^\circ$ veya belirlenebilir değil)
Sağ dal bloğu
Sağ ventrikül hipertrofisi bulguları ($R > 0,5\text{ mV}$ ve eşlik eden $R/S > 1$; V1 derivasyonundaki R dalgası ile V5 derivasyonundaki S dalgasının toplamı $> 1\text{ mV}$)
Uzamış QTc intervali
İleri KTEPH hastalarında; sağ prekordiyal V1-V4 ve inferior II,III,avF derivasyonlarında ST depresyonu/ T negatifliği

2.9.10. Ekokardiyografi

Pulmoner arter basınç ölçümünde altın standart sağ kalp kateterizasyonudur. Ancak ekokardiyografik görüntüleme yöntemleri ile ilgili teknolojik gelişmeler ile beraber transtorasik ekokardiyografinin pulmoner hipertansiyon tanı ve takibinde sıkça kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Pulmoner hipertansiyon tanısını destekleyen semptomları , risk faktörleri olan, persistan nefes darlığı veya egzersiz kısıtlaması olan hastalarda tanısal açıdan yapılan ilk tetkik transtorasik ekokardiyografidir(TTE). KTEPH patofizyolojisinin yanında prognozu ve tedavi yanıtını değerlendirmede de önemlidir ancak bulgular KTEPH'e özgü değildir. TTE pulmoner arter basıncının yanı sıra atriyum ve ventriküllerin boyutları, duvar hareketleri, ventrikül fonksiyonları, kapak morfolojileri, perikardiyal sıvı, kardiyopulmoner şantlar ve konjenital kalp hastalıkları hakkında bilgi verir. Ayrıca sağ atriyal genişleme, sağ atriyum alan indeksi,interventriküler septum distorsiyonu, düşük kardiyak debi, triküspit anülüsün sistolde apikale yer değiştirmesi (TAPSE) miyokardiyal performans indeksi gibi bulgularla prognoza önemli katkılar sağlar.

PH olduğu kesinleşmiş veya şüphelenilen hastalarda, sol kalp hastalığı veya intrakardiyak şantları ekarte etmek için kapsamlı bir değerlendirme şarttır. Sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu gibi belirteçler negatif prognostik göstergeler olarak kabul edilir. Ek olarak, PH açısından perikardiyal efüzyon, kötü prognozlu ilerlemiş hastalığa işaret eder. PH'nin ekokardiyografik değerlendirmesi, triküspit kapak yetersizliğinin tepe hızının ölçülmesini, atriyoventriküler basınç gradyanlarının hesaplanmasını ve sağ atriyal ve

ventriküler dilatasyon, azalmış sağ ventrikül kontraktilitesi ve sağ ventrikül çıkış yolundaki doppler akım anomalileri gibi PH'nin dolaylı belirtilerinin tanımlanmasını içerir. Bununla birlikte, bu göstergeler hastalığın erken evrelerinde mevcut olmayabilir ve ekokardiyografi vakaların %10 -%31'inde PH'yi potansiyel olarak gözden kaçırabilir (49).

PH'nin ekokardiyografik olasılığını belirlemenin ilk adımı triküspit regürjitasyon velositesinin (TRV) tepe noktasının ölçülmesidir. KTEPH olasılığını belirlemeye yönelik düzenlenen bir algoritma, PH bulgularına işaret eden üç kategoriye ayrılmış , ek ekokardiyografik parametreleri de dahil ederek tüm klinik PH gruplarında olasılığın değerlendirilmesini önermektedir (50):

Ventriküller: RV/LV bazal çap/alan oranı $>1,0$; interventriküler septumda deviasyon; TAPSE/sPAP oranı $<0,55$ mm/ mmHg;

- *Pulmoner arter:* Sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon süresi (RVOT) <105 ms ve/veya orta sistolik çentik; erken diyastolik pulmoner regürjitasyon velositesi $>2,2$ m/s; pulmoner arter çapı $>$ aort kökü çapı veya pulmoner arter çapı >25 mm;

- *İnferior vena kava (IVC) ve sağ atriyum:* İnspiratuar kollapsın azalmasına ek olarak IVC çapı >21 mm; sağ atriyal alan >18 cm².

Hastalık şiddetini değerlendirmek ve prognostik bilgi sağlamak için yararlı olan ek ekokardiyografik belirteçler arasında sağ ventrikül boyutu, fraksiyonel alan değişikliği, triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsyonu (TAPSE), pik sistolik sağ ventriküler doppler hızı ve sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi (RIMP) bulunmaktadır. KTEPH olasılığının ekokardiyografik değerlendirmesi tablo 2.6'de belirtilmiştir(51).

prognostik değeri ortaya çıkmıştır. Ayrıca özellikle KTEPH hastalarından düşük riskli grupta olmayanların ileri risk evrelemesinde de TAPSE/SPAB oranı kullanılabilir.

2.9.12. Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi pulmoner patolojilerin saptanmasında kullanımı kolay ve hızlı ulaşılabilir olması nedeniyle en sık başvurulanan tetkiklerden biridir. Pulmoner tromboemboli tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olsa da pnömotoraks, pnömoni, pulmoner ödem gibi pulmoner tromboemboli ile karışabilecek diğer patolojilerin dışlanmasında, kullanılabilir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun erken dönemlerinde genellikle bulgu saptanmaz. Hastalık ilerledikçe pulmoner konusta belirginleşme, sağ boşluklarda genişlemeye bağlı sağ kalp kenarında belirginleşme, yan grafide retrosternal mesafenin daralması görülebilir. Perfüzyonun bozulduğu alanlarda geçirilmiş infarkta bağlı olarak periferik alveolar opasiteler, lokalize plevral kalınlaşmalar görülebilir. Ayrıca pulmoner vasküler basınçta artışa bağlı olarak büyük pulmoner arterlerde genişleme, distalde kalan arter ve arteriollerde intimal kalınlaşma ve düz kas hipertrofisi nedeniyle akciğer periferinde pulmoner damarlar izlenmez. Bu görünüme budanmış ağaç manzarası denir (53). Akciğer grafisinde görülebilecek bulgular tablo 2.7’de belirtilmiştir(54).

Tablo 2.7. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda akciğer bulguları

Sağ boşluklarda genişleme	Periferik damarlarda budanmış ağaç görünümü
Pulmoner arterde genişleme (anevrizmal dilatasyon dahil)	Kardiyak silüetin ‘‘water-bottle’’ görünümü

2.9.13. Pulmoner Fonksiyon Testleri ve Arter Kan Gazı

KTEPH açısından tetkik edilen hastalarda solunum fonksiyon testleri yapılırken özellikle total akciğer kapasitesi (TLC) ve karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) yapılmalıdır. Birçok pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastasında hafif derece restriksiyon izlenirken KTEPH hastalarında DLCO değerlerinde azalma ile beraber restriksiyon gözlenebilir. Ancak KTEPH hastalarında pulmoner fonksiyon testlerinde her zaman patoloji gözlenmeyebilir. Ağır restriksiyonu olan hastalarda pulmoner endarterektomi önerilmemektedir. Arter kan gazı analizi pulmoner hipertansiyon grupları arasında ayırıcı tanıya gitmek, komorbid durumları değerlendirmek, hastalığın şiddetini belirlemenin

yanı sıra hastalarda oksijen ihtiyacı ve non invaziv ventilasyon ihtiyacını da saptar. Hastalarda alveolar hiperventilasyon nedeniyle arteriyel karbondioksit basıncında (PaCO_2) azalma görülür ve genellikle kötü prognozla ilişkilidir. Arteriyel oksijen basıncı (PaO_2) düşük veya normal saptanır.

2.9.14. Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi

Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi (planar veya tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi [SPECT]), pulmoner vasküler hastalıkları saptanmasında tercih edilen noninvaziv bir görüntüleme tetkikidir. Pulmoner hipertansiyon tanısı mevcut olan veya klinik açıdan şüpheli hastalarda KTEPH bulgularını saptamada veya ekarte etmede tercih edilen ilk tanı yöntemidir (55). Akut pulmoner emboli tanı ve tedavi kılavuzları da dispne ve fonksiyonel kısıtlılık tarifleyen, ekokardiyografi ile de yüksek olasılıkla pulmoner hipertansiyon düşünülen hastalarda KTEPH tanısı için V/Q sintigrafisini önermektedir (50). Ancak akut pulmoner emboli dışında pulmoner venooklüziv hastalıkta, pulmoner arter tümörlerinde vaskülitte, periferik pulmoner arter ve ven tıkanıklıklarında da perfüzyon defekti görülebileceğinden ek tanısal işlemler önerilmektedir. V/Q SPECT üç boyutlu görüntüleme yapabildiğinden planar görüntülemeye göre daha üstün olsa da çoğunlukla pulmoner embolide kullanılmaktadır (1). Parankimal akciğer hastalığı olmayan hastalarda perfüzyon taramasının KTEPH için negatif prediktif değeri %98'dir (56). Tetkik akciğerlerin bölgesel olarak perfüzyonunu ve ventilasyonunu değerlendirecek şekilde iki aşamalı yapılmaktadır. Perfüzyon fonksiyonunu değerlendirmede sıklıkla teknesyum $^{99\text{m}}$ işaretli magroagregat albumin ($\text{Tc}^{99\text{m}}$ MAA) kullanılmaktadır. Ventilasyon değerlendirmesinde de Teknesyum- $^{99\text{m}}$ Dietilentriaminpentaasetik asit ($\text{Tc}^{99\text{m}}$ DTPA) veya Xenon 133 (Xe^{133}) radyo aerosoller kullanılmaktadır. V/Q tarama değerlendirmesinde kapiller blokajla lokalize olan ajanlara ait non perfüze alanlarda ventilasyonun fonksiyonunun korunduğu akciğer segmentini belirlemek esastır. Perfüzyonun bozulduğu ancak ventilasyonun korunduğu durum 'mismatch defekt' olarak tanımlanır ve ön planda pulmoner emboli düşünülür. Perfüzyonla beraber ventilasyonun da bozulduğu durumlar 'match defekt' olarak tanımlanır ve bu duruma sıklıkla parankimal akciğer hastalıkları sebep olmaktadır. V/Q tarama anjiyografi gibi trombüs lokalizasyonu yapamadığından tanıda prediktif değildir. Sonuçlar yıllar içinde modifiye

edilerek geliştirilen PIOPED II (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II) kriterlerine göre değerlendirildiğinde normal, çok düşük olasılık, yüksek olasılık ve tanısal olmayan diye sınıflandırılırken sadece perfüzyon için sonuçlar normal (PTE yok), yüksek olasılıklı (PTE için tanısal) ve tanısal olmayan şeklinde yorumlanmaktadır (57). Daha güncel olan ve günümüzde de kullanılan Avrupa Nükleer Tıp Rehberinin kriterlerine göre sonuçlar PTE var, PTE yok ve PTE için tanısal olmayan değerlendirme olarak sınıflanır (58). Özellikle pandemi sonrası ventilasyon taraması daha az kullanılmaya başlansa da şüpheli olgularda tek başında perfüzyon taramasının tanı değeri oldukça yüksektir (55).

2.9.15. Kontrastlı / Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA), noninvaziv olması, kısa sürede sonuçlanıyor olması nedeniyle pulmoner vasküler yapıların değerlendirilmesinde oldukça avantajlı bir tetkiktir. KTEPH'i dışlamak için de değerli bir tanı aracıdır. BTPA; trombüsün detaylı anatomik lokalizasyonu, cerrahi müdahale ile ilgili risk değerlendirmesi hakkında bilgi sunar. Segmenter defektlerin görülebildiği pulmoner veno-tıkalıcı hastalık dışında, distal pulmoner vasküler yatağı etkileyen durumlar genellikle normal perfüzyon bulgularıyla sonuçlanır veya nonsegmenter defektlerle karakterize "yamalı (patchy)" patern görülür (59).

BTPA tek başına KTEPH'yi ekarte etmek için yeterli değildir. Akut pulmoner emboli ile uyumlu olan vakalarda çekilen BTPA'da tanı konulmamış KTEPH ile ilgili bulgular saptanabilir. Pulmoner arter dilatasyonu, büyük bronşiyal arteriyel kollateraller ve "mozaik" paterninin göstergesi olan hipoperfüzyon alanları dahil olmak üzere tipik KTEPH değişikliklerini, komorbiditeleri ve komplikasyonları gösterebilir. BTPA, santral pulmoner arter genişlemesi, periferik damar çaplarında azalma, eksantrik, duvara yapışık ve kalsifiye trombüs gibi akut pulmoner emboliye spesifik santral dolum defektinden farklı, KTEPH'ye özgü vasküler anormallikleri gösterir. Kronik tromboembolide trombüs ile damar duvarı arasındaki açığı genişleten ve trombüsün oklüde ettiği damar çapları diğer damarlara göre daha da incelmış görülür. Pulmoner trunkus bifurkasyonuna oturmuş ve her iki ana pulmoner artere uzanan embolilere eyer (saddle) emboli adı verilir. BTPA'da KTEPH ile uyumlu bulgular Tablo 2.8'de belirtilmiştir. Ayrıca BTPA, PEA için cerrahi

uygunluğu belirlemede kritik olan subsegmental veya segmental arter trombozunu tanımlamada yardımcıdır (60). Son yıllarda kullanılmaya başlanan dual-enerji BT cihazları ile pulmoner arter dolum defektleriyle eş zamanlı olarak akciğer perfüzyonu da değerlendirilmektedir. Dual enerjili BT'nin akciğerin hastalarda morfolojik yapıyı ortaya koyması ile cerrahi tedaviye de katkı sunacağı düşünülmektedir. Ek olarak, yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi (HRCT) interstisyel hastalıklar, pulmoner amfizem veya bronşiyal anomaliler gibi akciğer parankim patolojilerinin yanı sıra enfarktlar, vasküler ve toraks duvarı malformasyonları hakkında önemli bilgiler sunar.

Tablo 2.8. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografide kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ile uyumlu bulgular

Doğrudan Vasküler Bulgular
• Ekzantrik kalsifiye dolum defektleri (akut pulmoner tromboembolizmde lümen içinde şişkin, merkezi dolum defektleri beklenir) • Ani konikleşme ve kesilme • Tam oklüzyon ve kese defektleri • İntimal düzensizlik • Doğrusal intraluminal dolum kusurları (intravasküler ağlar ve bantlar) • Stenoz ve post-stenotik dilatasyon • Vasküler kıvrımlanma
Dolaylı Vasküler İşaretler
• Belirgin sağ ventrikül hipertrofisi, sağ atriyum dilatasyonu • Perikardiyal efüzyon • Pulmoner arterin dilatasyonu (erkeklerde > 29 mm, kadınlarda > 27 mm) ve/veya pulmoner arterin kalsifikasyonu • Sistemik kollateral arter oluşması (postobstrüktif pulmoner damarlara doğru bronşiyal arteriyel kollateraller)
Parankimal Değişiklikler
• Perfüzyonda bölgesel varyasyon ile sonuçlanan akciğer parankiminde mozaik attenüasyon

2.9.16. Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri

Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET), egzersiz intoleransı ve açıklanamayan dispnenin kardiyovasküler, pulmoner ve metabolik bileşenleri arasında ayırım yapılmasını sağlayan bir tanı aracıdır. Pulmoner hipertansiyon alt gruplarına ayırmada oldukça yardımcıdır. Pulmoner hipertansiyon hastalarında, azalmış end-tidal parsiyel karbondioksit basıncı (PETCO₂), dakika ventilasyonunun karbondioksit üretimine oranı (VE/VCO₂), azalmış oksijen pulse (VO₂/HR) ve azalmış zirve oksijen kullanımı (VO₂max) gibi ayırıcı tanıya yardımcı bulgular saptanır (61). Pulmoner vasküler

patolojilerde, azalmış egzersiz kapasitesi, sınırlı atım hacmi, artmış ölü boşluk ventilasyonu ve ventilatuar yetersizlik görülür.

KPET, istirahat ekokardiyografisi normal olan hastalarda, pulmoner vasküler hastalığın göstergesi olan yüksek VE/VCO₂ eğimi ve anaerobik eşikte azalmış PETCO₂ gibi ince anormallikleri tespit edebilir (62). Ayrıca, zirve egzersizde fizyolojik ölü boşluk/tidal volüm oranı (VD/VT) >%45 gibi KPET parametreleri KTEPH'i öngörmede yüksek duyarlılık (%92) ve özgüllüğe (%83) sahiptir (62).

İnvaziv kardiyopulmoner egzersiz testi (iKPET), egzersiz sırasında merkezi hemodinamikleri ve gaz değişimini doğrudan ölçerek KPET'in tanı koyma oranını artırır. iKPET, kalbin sağ tarafına ve pulmoner artere kateterlerin yerleştirilip egzersiz sırasında PAB, PKUB ve kalp debisinin ölçülmesiyle karakterizedir. Bu invazif yaklaşımla, pulmoner hipertansiyonda pre ve post kapiller patolojiler arasında ayırım yapılarak tedavi yönelimlerine katkı sağlanır (63). Pulmoner vasküler obstrüksiyonun varlığını doğrulayan PAB ve PVR'de egzersize bağlı artışları ortaya çıkarabilir. iKTEP ile ayrıntılı hemodinamik değerlendirme, KTEPH'i diğer PH gruplarından ayırt etmek ve uygun terapötik müdahalelere rehberlik etmek adına önemlidir.

2.9.17. 6 Dakika Yürüme Testi

6 dakika yürüme testi (6DYT), kardiyak ve pulmoner hastalıklarında egzersiz kapasitesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan ve küresel sağlık otoriteleri tarafından hastanın fonksiyonel kapasitesini değerlendirmek için kabul edilen basit, güvenli, ucuz, submaksimal bir egzersiz testidir. 6DYT yaşam kalitesindeki değişikliklerle ilişkilidir. Çalışmalar, 6DYT'deki değişim için minimum anlamlı farkın 33-36 m olduğunu, ancak bunun başlangıçtaki değerlere de bağlı olduğunu belirtmektedir (64). 6DYT'deki bozulma, artmış morbidite ve mortalite olayları riski ile ilişkilirken, iyileşmesi her zaman daha iyi sonuçlarla ilişkili değildir. Test hastalık şiddeti ile korelasyon gösterse de yaş ve diğer faktörlerden de etkileneceğinden tam bir kardiyopulmoner egzersiz testi yerine geçmez.

2.9.18. Sağ Kalp Kateterizasyonu (SKK)

Sağ Kalp Kateterizasyonu (SKK), pulmoner dolaşım hemodinamiklerinin PH tanı kriterlerine uygun olduğunu göstermede kesin tanı yöntemidir. Aynı zamanda pulmoner hipertansiyon alt gruplarını belirlemede, hemodinamik ve klinik risk değerlendirmesinde, tedaviye yanıtı değerlendirmede önemlidir. Günümüzde SKK için en sık giriş yeri sağ internal juguler ven veya femoral ven gibi proksimal vasküler yapılar olsa da antekübital erişim alanından üst ekstremité venleri de kullanılabilir (65). İşlem esnasında hemodinamik değerlendirme amacıyla ‘Swan-Ganz, multiporse kateter, Coernand kateteri, sağ Judkins koroner kateter, pigtail’ gibi kateterler kullanılmaktadır. En sık kullanılan Swan-Ganz kateteri ile debi, basınç, rezistans ölçümü yapılabilmektedir (65). SKK işlemi nispeten küçük çaplı damarlar kullanılması ve kısa sürede yapılması nedeniyle tromboz riski düşük bir işlem olarak kabul edilmektedir. İşlem esnasında oksimetrik ölçümler ve basınç ölçümleri yapılmaktadır.

2.9.19. Sağ Kalp Kateterizasyonu ile Basınç Ölçümleri

SKK işleminin amacı kardiyovasküler yapıların oluşturduğu basınç dalgalarını değerlendirmektir. Kullanılan kateter ile venöz yoldan sağ kalbe ardından sağ ve sol pulmoner arter dallarına erişilerek PKUB ölçülür. Ardından kateter olduğu yerden geri çekilerek sırasıyla pulmoner arter, sağ ventrikül ve sağ atriumun mmHg cinsinden basınç değerleri ölçülür. Atriumlar için ortalama basınç değerleri, ventriküller için sistol ve diyastol sonu basınç değerleri, büyük damarlar için sistolik, diyastolik ve ortalama basınç değerleri kaydedilir.

Sağ atrium: Basınç eğrisinde pozitif olan ‘a,c,v’ dalgaları ve negatif olan ‘x,y’ dalgaları bulunur. ‘a’ dalgası atrium kontraksiyonunu, ‘c’ dalgası sistol sonu triküspit kapanışı ve sağ atriuma doğru protrüzyonunu, ‘x’ dalgası sağ atrium relaksasyonu ve sağ ventrikül kontraksiyonu ile triküspit anülüsün aşağı doğru çekilmesini, ‘v’ dalgası sağ ventrikül kontraksiyonu ile triküspit kapağın yukarı doğru yer değiştirmesini, ‘y’ dalgası ise erken diyastolde triküspit kapağın açılması ile kanın sağda atriumdan ventriküle doğru boşalmasını temsil eder. Sağlıklı bireylerde a dalgası v dalgasından yüksektir. Genellikle sağ atriyal basınç santral venöz basınca eşittir (66).

Sol atrium: Basınç dalgaları sağ atriyumla aynı yapıya sahip ancak daha yüksektir. Pulmoner venlerden kaynaklı olarak ‘v’ dalgası ‘a’ dalgasından daha yüksektir.

Sağ ventrikül: Basınç dalgası sistolde hızlı yükselip ardından hafif iniş göstererek plato, 0 mmHg’ye kadar yavaş düşüş ardından 5mmHg’ye kadar ağır yükseliş gösterir (67).

Pulmoner arter basıncı: Basınç eğrisi yavaş sistolik çıkış, dikrotik çentik ve yavaş iniş ile karakterizedir.

Pulmoner kapiller uç basıncı: Sol atriyal basıncın ve dolayısıyla sol ventrikül diyastol sonu basıncın indirekt göstergesidir. Pre-kapiller ve post-kapiller pulmoner hipertansiyon ayrımı için sonuçlar önemlidir. Basınç eğrisinde mitral kapak kapanışını gösteren ‘c’ dalgasının belirlenmesi anatomik olarak mevcut yöntemlerle zor olabileceğinden ‘a’ dalgasının tepe ve çukur ortalaması alınır (67).

2.9.20. Sağ Kalp Kateterizasyonunda Pulmoner Vasküler Direnç

Vasküler dolaşım basınç gradiyentinin akıma oranı vasküler dirençtir. Pulmoner arter basınç değişikliğinin ortalama pulmoner kan akımına oranı ise pulmoner vasküler direnç olarak adlandırılır (66). Pulmoner vasküler yataktaki yapısal değişiklikler pulmoner vasküler direncin yüksek çıkmasına neden olur. Bu ölçüm tanı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Pulmoner vasküler direnç eritrosit konsantrasyonu, trombosit sayısı kan viskozitesi, asit-baz değişiklikleri, intratorasik basınç değişikliklerinden etkilenir.

2.9.21. Vazoreaktivite Testi

Kısa etkili vazodilatör ajan kullanımıyla ortalama PAB değerindeki değişimin değerlendirilmesi temeline dayanır. Pulmoner hipertansiyonda tedavi yanıtı ve prognozu öngörmede kullanılır. Testte inhale nitrik oksit, IV epoprostenol, IV adenozin veya inhale iloprost kullanılabilir. Testin sonunda kardiyak debi sabit kalmak koşuluyla ortalama PAB >10mmHg’den fazla azalma olması ve ortalama PAB <40 mmHg olması durumunda test pozitif kabul edilir. Testin pozitif sonuçlanması pulmoner hipertansiyon hastasının uzun süreli yüksek doz kalsiyum kanal blokerinden fayda görebileceğini öngörmektedir.

Sağ kalp kateterizasyonu ile eş zamanlı yapılan pulmoner anjiyografi akut pulmoner emboli için altın standart tanı yöntemidir. KTEPH hastalarında özellikle BTPA ile V/Q sintigrafide uyumsuzluk olması halinde pulmoner anjiyografi yapılabilir. Pulmoner anjiyografide intraluminal dolum defekti, damar duvarına paralel seyreden ve duvarla geniş açı yapan trombüs, post-stenotik dilatasyon veya anevrizma, trombüs içinde rekanalizasyon veya kalsifikasyon, vasküler daralma KTEPH açısından spesifiktir.

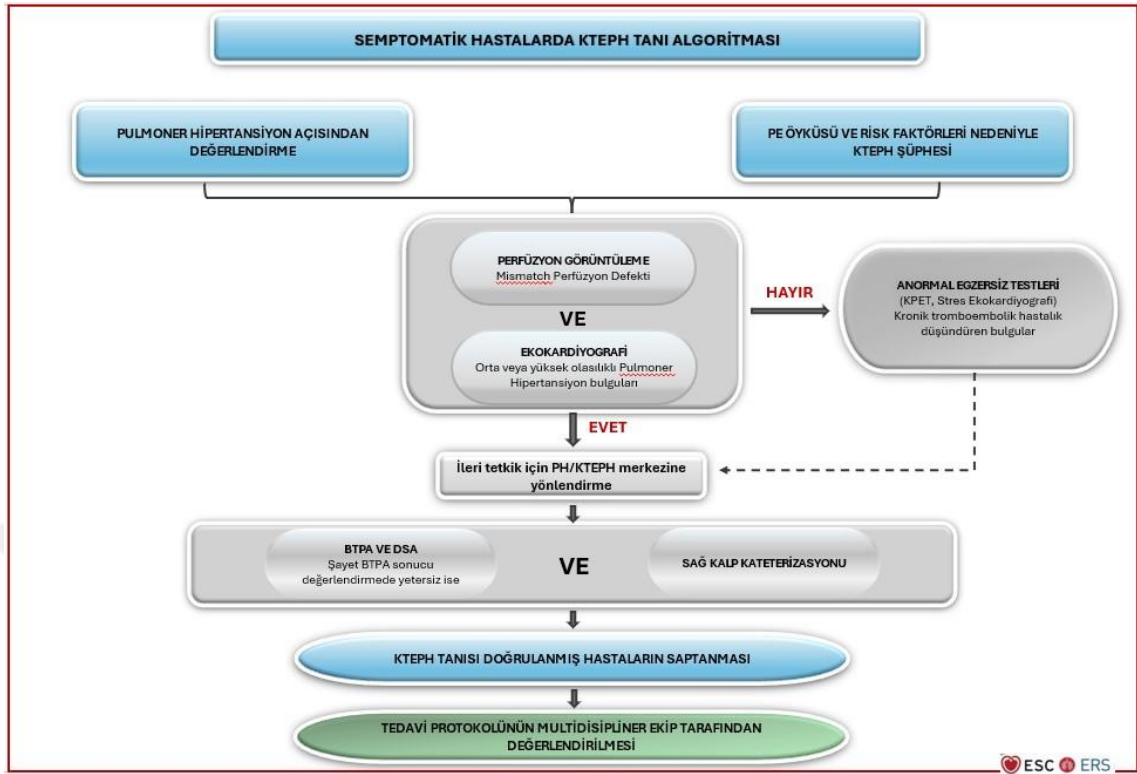
2.9.22. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans anjiyografi KTEPH bulgularını segmental seviyeye kadar gösterebilir. Ek olarak üç boyutlu kontrastlı akciğer perfüzyon MRG’de verilen kontrast ile pulmoner perfüzyon dinamik olarak görüntülenebilir (68). Kardiyak açıdan MRG ile sağ kalp boşluklarının anatomik anormallikleri ve fonksiyonu değerlendirilebilir. Ayrıca sağ ventrikül hacimleri, sol ventriküler septal deviasyon ve atım hacminin hesaplanmasında da kullanılabilir. MRG özellikle ekokardiyografik değerlendirmesi suboptimal olan hastalarda oldukça avantajlıdır. Ayrıca radyasyon maruziyeti veya iyotlu kontrast olmadan pulmoner anjiyografik görüntüleme olanağı sağlar. Ancak bilgisayarlı tomografiye göre daha uzun sürede çekilmesi, her merkezde bulunmaması ve yorumlama için uzmanlık ihtiyacının olması nedeniyle kullanımı yaygın değildir.

2.9.23. Konvansiyonel Pulmoner Anjiyografi

KTEPH hastalarının değerlendirilmesinde ve pulmoner vasküler yapıların gösterilmesinde pulmoner anjiyografi (konvansiyonel ya da dijital substraksiyon anjiyografi-DSA) altın standart yöntemdir. Çoğu pulmoner hipertansiyon tanı kliniğinde sağ kalp kateterizasyonu ile eş zamanlı yapılmaktadır. Vasküler web, şerit şeklinde daralmalar, damarlarda aniden kesilme, pulmoner arterlerde proksimal tıkanıklık KTEPH’in anjiyografik bulgularıdır.

KTEPH hastalarında tanı algoritması Tablo 2.9’de belirtilmiştir(1).

Tablo 2.9. KTEPH hastalarında tanı algoritması

KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, **KPET:** Kardiyopulmoner egzersiz testi, **PH:** Pulmoner hipertansiyon, **BTPA:** Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi, **DSA:** Dijital substraksiyon anjiyografi, **Perfüzyon görüntüleme:** Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, çift enerjili BT (DECT), Akciğer substraksiyon iyot haritalaması, MR perfüzyon

Tablo 2.9, 2022 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan(1) revize edilerek hazırlanmıştır.

2.9.24. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Tedavisi

KTEPH tedavisinde hedef; semptomların hafifletilmesi, egzersiz kapasitesinin ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve istirahat pulmoner hemodinamisinin normalleştirilmesi veya normale yakın hale getirilmesidir. KTEPH tedavisi, proksimal ve distal yerleşimli lezyonları ve mikrovasküler tutulumu hedef alan pulmoner endarterektomi (PEA), balon pulmoner anjiyoplasti (BPA) ve farmakolojik tedavilerin tamamını içeren yaklaşım ile belirlenmelidir.

KLASİK MEDİKAL TEDAVİLER

Medikal tedavi esas olarak 3 hasta grubunda düşünülmelidir;

- Distal yerleşimli lezyonlar ve PVR yüksekliği nedeniyle PEA için yüksek riskli hastalar,

- b) PEA sonrası persistan pulmoner hipertansiyonu olan hastalar,
- c) Eşlik eden komorbid durumları olan veya ameliyat olmak istemeyen hastalar

Tanısı doğrulanmış KTEPH hastalarında klasik olarak uzun süreli antikoagülan kullanımı, diüretik, evde oksijen tedavisi ve pulmoner rehabilitasyon uygulaması planlanır (1).

KTEPH'li hastalar yaşamları boyunca antikoagülan tedavi almalıdır. Klinik uygulamada en sık kullanılan antikoagülanlar K vitamini antagonistleri (VKA) ve doğrudan oral antikoagülanlardır (DOAK). Faktör IIa'yı hedefleyen dabigatran ve faktör Xa'yı hedefleyen rivaroksaban ve apiksaban gibi yeni oral antikoagülanlar; antikoagülan bir etki elde etmek pıhtılaşma faktörlerinin aktif bölgelerini seçici olarak inhibe edip, pıhtılaşma kaskadındaki temel bileşenleri doğrudan bloke eder. DOAK, KTEPH tedavisinde giderek daha fazla kullanılmasına rağmen, böbrek yetmezliği veya antifosfolipid sendromu olan hastalara VKA kullanımı önerilmektedir (69). Antikoagülanlar uygulanmadan önce, güvenli bir antikoagülan ilacı garanti etmek için KTEPH'li bireyler antifosfolipid sendromu açısından tetkik edilmelidir.

KTEPH'li hastalarda organlara oksijen iletiminin azalmasının sonuçlarını hafifletmek ve pulmoner vazokonstriksiyonu indükleyerek PH'nin kötüleşmesini potansiyel olarak önlemek için hipokseminin tedavi edilmesi önerilmektedir. Ayrıca, hipoksemi PH'lı hastaların egzersiz kapasitesini olumsuz etkilemektedir. Bir randomize kontrollü çalışmada, egzersiz ilişkili hipoksi (6 dakika yürüme testi sırasında periferik oksijen saturasyonunda $\geq 4\%$ 'ten $\leq 92\%$ 'ye düşüş olarak tanımlanır) gelişen hastalarda oksijen tedavisinin egzersiz kapasitesinde, yaşam kalitesinde ve New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıfında iyileşmelere yol açabileceğini göstermiştir (70). Sağ kalp yetmezliği gelişen KTEPH hastalarında hepatik staz, efüzyon ve klinik durumu kötüleştirebilecek diğer semptomlar görülebilir. Diüretikler semptomların iyileştirilmesinde etkili olabilir. Ameliyat edilemeyen veya PEA yapılmış hastalar, etkili ve güvenli olan denetimli egzersiz eğitimi de dahil olmak üzere pulmoner hipertansiyon için önerilen genel önlemlerden fayda görmektedir (71). Bugüne kadar, pulmoner hipertansiyon için planlanan egzersiz eğitimi çalışmalarının çoğu, Heidelberg modelini benimsemiştir. Egzersiz, aerobik antrenman, direnç antrenmanı ve solunum antrenmanını kapsayacak şekilde haftada en az 5 gün yapılır. Egzersiz eğitiminin PEA uygulanan

KTEPH hastaları üzerindeki etkilerini inceleyen prospektif bir kohort çalışmasının sonuçlarına göre, kardiyopulmoner output, oPAP, sağ kalp boyutu, 6DYT, yaşam kalitesi ve oksijen saturasyonunda, post operatif ilk 3 hafta içinde ve sonraki 19 haftalık egzersiz eğitimi sırasında önemli bir iyileşme görülmüştür (70). Programların çoğu hala öncelikle hastane ortamında yapıldığı için erişilebilirliği sınırlıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, tamamen uzaktan ve ev tabanlı fiziksel aktivite programının hem güvenli hem de uygulanabilir olduğunu, aynı zamanda fonksiyonel kapasiteyi etkili bir şekilde artırdığını ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir (72).

2.9.25. Pulmoner Hipertansiyona Yönelik Medikal Tedaviler

KTEPH hastalarında pulmoner hipertansiyona yönelik tedaviler için çeşitli ilaçlarla yapılmış çalışmalar mevcuttur. KTEPH tedavisinde pulmoner hipertansiyona yönelik tedavide en çok dikkat edilen durum mikrovasküler arteriyopati gelişme ihtimalidir. Bir Guanilat Siklaz (sGC) stimülatörü olan Riociguat, inoperabl veya pulmoner endarterektomi sonrası persistan/rekürren pulmoner hipertansiyon saptanan hastaların tedavisinde Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan tek ilaçtır. Başlangıç dozu günde 3 kez 0,5 mg olarak belirlenmiştir. Yan etkilere de dikkat etmek koşuluyla ilaç titrasyonu yapıp optimum doz olan günde 3 kez 2,5 mg dozuna ulaşılmalıdır. Faz III randomize kontrollü bir çalışmada, riociguat (nitrik oksit yolunu hedefleyen) tedavinin başlamasından 16 hafta sonra (n:261) plaseboya kıyasla 6DYT anlamlı ölçüde artış ve PVR azalma izlenmiştir (73).

KTEPH hastalarından oluşan karma bir popülasyonda düşük doz (3 ng/kg/dk) ve yüksek doz (30 ng/kg/dk) treprostinil subkutan infüzyonları arasında bir karşılaştırma yapılmıştır. Treprostinil (prostasiklin analogu) tedavisi ile 24 hafta sonra 6DYT'de 40 metre iyileşme gözlenmiştir (74). İnoperabl KTEPH veya PEA sonrası persistan/rekürren pulmoner hipertansiyonu olan ve DSÖ-FS (Dünya Sağlık Örgütü-Fonksiyonel Sınıflaması) III-IV hastalarda treprostinil subkutan infüzyonu düşünülebilir (1)

Yalnızca inoperabl KTEPH hastaları dahil edildiği bir randomize kontrollü faz II çalışmasında, plasebo ile karşılaştırıldığında, 10 mg macitentan (dual ERA) sırasıyla 16 ve 24. haftalarda PVR, 6DYT, NT-proBNP değerlerinde iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir (75).

Sildenafil gibi PDE5i ve bosentan gibi endoletin reseptör antagonisti ilaçların kombinasyon tedavisi ciddi hemodinamik bozukluğu olan hastalarda reçete edilmektedir. İnoperabl hastalarda endikasyon dışı kullanımını semptomatik hastalarda önerilmektedir (1).

2.9.26. Cerrahi Tedavi

Pulmoner endarterektomi (PEA); tıkalıcı kronik tromboembolik materyalin, derin hipotermi altında dolaşım durması sırasında pulmoner arterden eksizyonudur. Uygun olan hastalarda önerilen ilk tedavi seçeneğidir. İşlem uygulanan hastaların yaklaşık olarak %70-75'inde pulmoner arter basınçları normalleşebilir (55). PEA sonrası komplikasyonlar enfeksiyon (ventilatör ilişkili pnömoni, mediastinit, kateter ilişkili sepsis vb.), kalıcı pulmoner hipertansiyon, nörolojik defisitler, kanama, reperfüzyon pulmoner ödemi, perikardiyal efüzyon ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ihtiyacını kapsar.

2.9.27. Balon Pulmoner Anjiyoplasti

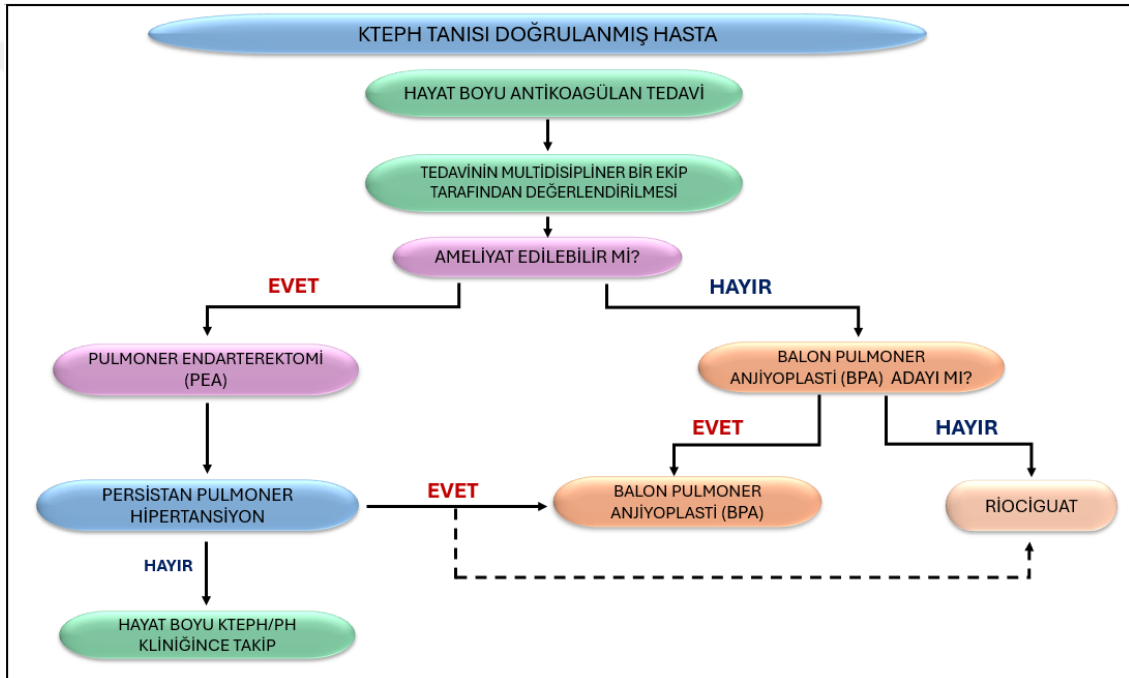
İşlemin çıkış noktası pulmoner arterlerdeki tromboze bölümlerde görülen örümcek ağı gibi web lezyonların değerlendirilmesidir. Bu lezyonlardan veya tam tıkalı bölgelerden kılavuz bir tel geçirilip üzerinden bir balon kaydırılır. Kaydırılan balonun şişirilmesi ile yeni lümen açılması ve bu lümenlerin daha geniş balonlarla damar çapına yakın genişliğe ulaşması hedeflenir (3). Distal lokalize pulmoner arter lezyonları nedeniyle PEA için uygun olmayan hastalarda veya PEA sonrası persistan pulmoner hipertansiyonda düşünülmelidir. Yapılan çalışmalarda hemodinamik bulguları, semptomları, egzersiz kapasitesini ve sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirdiği görülmüştür (1). Uygulaması PEA'ya göre daha kolaydır. Ancak işlem birkaç seans tekrarlanır ve en sık görülen komplikasyonlar tel ilişkili damar rüptürü ve reperfüzyon ilişkili akciğer hasarıdır (3).

2.9.28. Multimodal Tedavi

Vasküler yatağın farklı bölgelerindeki farklı seviyelerdeki lezyonlar ve mikrovaskülopati beraber değerlendirildiğinde mevcut tedavi yaklaşımı üç tedavi yönteminden en az ikisinin sıralı kombinasyonunu içeren multimodal yönetim stratejisi etrafında şekillenir (1,55). KTEPH tedavi yaklaşımlarının olumlu ve olumsuz yönleri tablo 2.11’de belirtilmiştir(55).

KTEPH tedavi algoritması tablo 2.10’de belirtilmiştir (1).

Tablo 2.10. KTEPH tedavi algoritması



Tablo 2.11. KTEPH tedavi yaklaşımları

YAKLAŞIM	OLUMLU YÖNLER	OLUMSUZ YÖNLER
PEA öncesinde PH hedefli medikal tedavi	. Hemodinamik bulguların iyileşmesi . Tahmini PEA risklerinin azalması . Operasyon öncesinde hastalığı stabil tutma stratejileri	. Verilerin kontrol edilememesi . Tedavide gecikme . Medikal tedavinin opere edilebilir hastalardaki bilinmeyen yan etkileri
Kombine PEA ve BPA (hibrid yaklaşım)	. Uygulanabilirliğine dair yayınlar mevcut . Operasyon esnasında PEA ile erişilemeyen lezyona erişim	. Uzman merkezlerle sınırlı . BPA açısından normalin üzerinde komplikasyon riski
Planlanmış PEA öncesi BPA	. PEA öncesi hemodinamik iyileşme sağlayabilme ihtimali	. Uzman merkezlerle sınırlı . BPA komplikasyon riski normalin üzerinde . Öncesinde BPA yapılmış hastalarda PEA uygulamasının daha zorlu olma ihtimali
PEA sonrası BPA	. Ulaşılabilecek tüm lezyonların bilateral temizlenmesi . İşlemden geriye cerrah açıdan müdahale edilemeyecek alanların kalması	. Uzman merkezlerle sınırlı olması . PEA uygulamasının riskinin artmış olması . Cerrahi iyileşme nedeniyle BPA uygulamasında gecikme
Planlanmış BPA öncesi PH hedefli medikal tedavi	. Destekleyen RKÇ mevcut. . BPA öncesinde hemodinamide iyileşme . BPA ilişkili komplikasyon riskinin azalması	. Riociguat'a erişim/maddi yük . Tekli tedaviye karşı kombinasyon tedavilerinin etkinliği net değil ancak araştırılmakta . BPA sonrası gereksiz yere medikal tedaviye devam etme riski

PH: pulmoner hipertansiyon, **PEA:** pulmoner endarterektomi, **BPA:** balon pulmoner anjiyoplasti, **RKÇ:** randomize kontrollü çalışma

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Retrospektif kohort çalışmasına 2013-2024 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'ne nefes darlığı şikayeti ile başvurmuş, ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu tanı kriterlerine göre Grup 4 pulmoner hipertansiyon ön tanısı ile tetkik edilen hastaların dosyalarının geriye dönük taranması yapılmıştır. Bu hastalardan;

18 yaşını doldurmamış olan,

Verilerine erişim sağlanamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Akut PTE tanısı sonrası en az 3 ay etkin dozda antikoagülan kullanmasına rağmen nefes darlığı olan veya asemptomatik olmasına rağmen KTEPH açısından risk faktörü bulunan ve tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmış 33 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi(VKİ), komorbiditeleri, sigara içme durumları, eşlik eden DVT varlığı, başvuru şikayetleri, semptomdan teşhise kadar geçen süre, hastaların sağ kalım süreleri, EKO, BTPA, V/Q sintigrafi bulguları, DSÖ fonksiyonel sınıfı, NYHA sınıfı, MBS, sağ kalp kateterizasyonu, 6DYT, DLCO,SFT, labaratuvar bulguları ve ilk başvuru esnasındaki spO2 değeri kaydedildi. Hastaların birinci yıl kontrolünde tekrar EKO bulguları,6DYT, DLCO, BTPA ile ölçülen pulmoner arter ve aort çapları, labaratuvar bulguları, kontrol başvurusu esnasındaki spO2 değeri kaydedildi. Hastaların ilk başvuruları esnasında EKO ile ölçülen TAPSE/sPAB değerinin hastalığın prognozunu tahmin etmede etkisi değerlendirildi. Hastaların ilk başvuru esnasındaki verileri ile birinci yıl kontrolündeki veriler karşılaştırıldı.Tüm hastaların mortalite oranları incelendi. Hastaların mortalite açısından bağımlı ve bağımsız risk faktörleri belirlendi.

Pulmoner arter ve aort çapları çekilen BTPA üzerinden hesaplandı.

Youden indeksi: duyarlılık+özellik-1 formülü ile hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 21 programı kullanıldı.

Verilerin normal dağılımını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişken verilerdeki farklılığı tespit etmek için Mann-Whitney U testi veya Student T testi kullanıldı. Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler yüzde (n%) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare analizi kullanıldı. Mortaliteyi öngören parametreleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Mortaliteyi öngören parametrelerin kesim değerini ve eğri altındaki alanı (AUC) elde etmek için alıcı işlem karakteristikleri (ROC) eğrisi analizi yapıldı

İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya akut pulmoner tromboemboliyi takiben en az 3 ay antikoagülan tedavi sonrası semptomatik olanlar veya asemptomatik olup kteph risk faktörü olan 33 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların %60,6 (n:20) kadın, %39,4 (n:13) erkek idi. Hastaların yaş ortalamaları $72,18 \pm 11,26$ (minimum 47 maksimum 93) idi. Kadın hastaların yaş ortalaması $74,85 \pm 11,79$, erkek hastaların yaş ortalaması $68,08 \pm 9,38$ idi. Ortalama beden kitle indeksi kadınlarda $30,55 \pm 5,82$ (min:18,29, maks:41), iken erkeklerde $29,38 \pm 3,57$ (min:24,86, maks 34,89) idi. Hastaların %42,4 (n:14) hiç sigara içmemişken %36,4(n:12) sigarayı bırakmış idi. 7 hastanın sigara verilerine ulaşılamamış, hastalardan aktif sigara için yok idi. Sigarayı bırakan hastaların sigara paket yılı ortalaması $33,16 \pm 18$ idi. Hastaların %57,6 (n:19) DVT öyküsü mevcuttu. Hastaların tamamında (n:33) pulmoner emboli öyküsü vardı. Hastaların %93,9'unda (n:31) ekstrapulmoner ek hastalık öyküsü vardı. Sırasıyla %71,4 (n:15) Tip 2 DM, %33,3 (n:7) hipotiroidi tanısı, %33,3(7) malignite öyküsü mevcuttu. Hipotiroidi tanısı olan hastaların tamamı kadın idi. Hastaların %42,4(n:14) tanı anında USOT kullanmakta idi. Hastaların semptomdan tanı alana kadar geçen süreleri $9,42 \pm 6,38$ (min:1 maks:24ay) iken 1 yılda hastaneye başvuru sayısı $4,79 \pm 1,92$ (min:1 maks:9) olduğu saptanmıştır. Hastaların demografik verileri tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

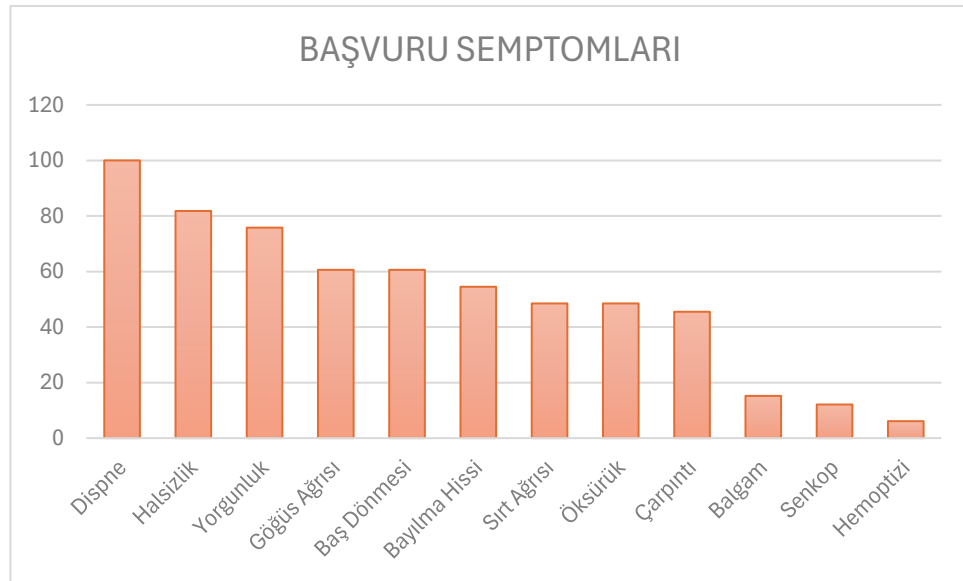
ÖZELLİKLER	HASTALAR(n:33)
Yaş (yıl)	$72,18 \pm 11,26$
Cinsiyet (%)	
Kadın	60,6 (n:20)
Erkek	39,4 (n:13)
Sigara varlığı (%)	
Hiç içmemiş	42,4(n:14)
Aktif içici	-
Eski içici	36,4(n:12)
Sigara Paket/yıl	$33,16 \pm 18$
Ekstrapulmoner ek hastalık (%)	
Kadın	93,9(n:31)
Erkek	61,3(n:19)
	38,7(n:12)
Diyabet (%)	71,4 (n:15)
Hipotiroidi (%)	33,3(n:7)
Malignite (%)	33,3(n:7)
DVT öyküsü varlığı (%)	57,6(n:19)

Çalışmaya alınan hastaların %36,4(n:12) MBS skoru 4 idi. Dünya Sağlık Örgütü'nün fonksiyonel sınıflamasına göre hastaların %30,3(n:10) fonksiyonel sınıf II, %42,4(n:14) fonksiyonel sınıf III, %27,3(n:9) fonksiyonel sınıf IV idi. NYHA sınıflamasına göre hastaların %6,1 (n:2) sınıf I , %21,2 sınıf II, %51,5(n:17) sınıf III, %21,2 sınıf IV olarak saptandı

Tablo 4.2. Hastaların ilk başvuruları esnasındaki bulguları

ÖZELLİKLER	HASTALAR ort±sd	MİNİMUM	MAKSİMUM
VKİ (kg/m ²)	30,09±5,02	18,29	41
Kadın	30,55±5,82	18,29	41
Erkek	29,38±3,57	24,86	34,89
Başvuru NB (/dk)	94,24±14,59	68	130
Başvuru spO ₂ (%)	86,36 ± 9,97	55	96
6DYT (m)	263,18 ± 132,65	90	600
DLCO (%)	56,33 ±22,13	29	128
DSÖ-FS (%)			
II	30,3(n:10)		
III	42,4 (n:14)		
IV	27,3(n:9)		
NYHA (%)			
I	6,1(n:2)		
II	21,2(n:7)		
III	51,5(n:17)		
IV	21,2(n:7)		

Hastaların başvuru esnasındaki semptomları değerlendirildiğinde tamamında dispne görülmekte; %81,8 (n:27) halsizlik ve %60,6 (n:20) göğüs ağrısı, %60,6 (n:20) baş dönmesi görüldü (şekil 3)



Şekil 4.1. Hastaların ilk başvuruları esnasındaki semptom yüzde oranları

4.1. Görüntüleme Bulguları

Yapılan sağ kalp kateterizasyonu bulgularına göre hastaların ortalama pulmoner arter basıncı $34,33 \pm 8,55$ (mmHg), pulmoner vasküler direnç $4,31 \pm 1,39$, pulmoner kapiller uç basıncı $11,18 \pm 2,35$ mmHg saptandı.

Hastaların %36,4 ünde sağ ventrikül boyutları bazale göre artmışken %57,6'sında değişiklik saptanmadı. Hastaların %18,2 sinde sol ventrikül boyutu bazale göre artmışken %60,6'sında değişim saptanmadı. Ölçülen TAPSE değeri ortalama $19,30 \pm 4,89$ mm iken sistolik pulmoner arter basıncı $58,58 \pm 19,11$ mmHg olarak saptandı.(Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Hastaların sağ kalp kateterizasyonu ve ilk ekokardiyografi bulguları

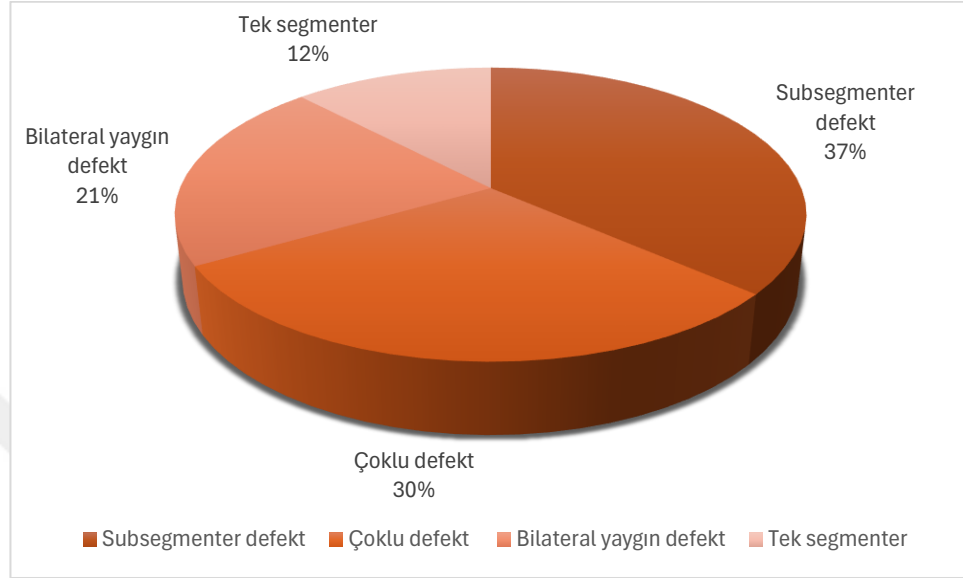
ÖZELLİKLER	HASTALAR ort $\pm$ sd	MİNİMUM	MAKSİMUM
mPAP (mmHg)	$34,33 \pm 8,55$	20	56
PVR (wood)	$4,31 \pm 1,39$	3	8
PKUB (mmHg)	$11,18 \pm 2,35$	5	14
TAPSE (mm)	$19,30 \pm 4,89$	10	27
sPAB (mmHg)	$58,58 \pm 19,11$	30	105
TAPSE/sPAB	$0,37 \pm 0,17$	0,10	0,83

32 Hastanın toraks BT bulgularına erişildi. Hastaların tamamında mozaik atenüasyon saptandı. %65,6 (n:21) hastada ekzantrik trombüs saptandı. Hastaların %31,3'ünde (n:10) poststenotik dilatasyon, %62,5'inde (n:20) band formasyonu saptandı. Hastaların başvuru esnasındaki pulmoner arter çapı ortalama $3,44 \pm 0,57$ cm iken birinci yıl kontrolünde ortalama $3,34 \pm 0,57$ cm saptandı. Başvuru esnasında pulmoner arter çapının aort çapına oranı ortalama $0,97 \pm 0,17$ iken birinci yılın sonunda bu oran ortalama $0,95 \pm 0,16$ olarak saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi bulguları

ÖZELLİKLER	HASTALAR ort $\pm$ sd	MİNİMUM	MAKSİMUM
Mozaik atenüasyon (%)	100 (n:32)		
Ekzantrik trombüs (%)	65,6 (n:21)		
Poststenotik dilatasyon (%)	31,3 (n:10)		
Web (%)	53,1 (n:17)		
Band (%)	62,5 (n:20)		
Başvuru PA çap (cm)	$3,44 \pm 0,57$	2,08	4,35
Başvuru Aort Çap (cm)	$3,53 \pm 0,49$	2,83	4,27
Başvuru PA/A çap	$0,97 \pm 0,17$	0,70	1,37
Birinci yıl PA çap (cm)	$3,34 \pm 0,57$	2	4,30
Birinci yıl Aort Çap (cm)	$3,49 \pm 0,39$	2,96	4,20
Birinci yıl PA/A çap	$0,95 \pm 0,16$	0,67	1,36

Ventilasyon/ perfüzyon sintigrafisi tutulumlarına bakıldığında %37 (n:4) ile subsegmenter defektin en sık bulgu olduğu görüldü. Çoklu defekt ise %30 (n:10) iken, bilateral yaygın tutulum %21 (n:7) oranındaydı ve hastaların %12'sinde (n:4) tek segmenter defekt saptandı.(Şekil 5)



Şekil 4.2. Hastaların ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi bulguları

4.2. Hastaların Tanı Zamanında ve Birinci Yıl Kontrolünde Bakılan Parametrelerinin Karşılaştırılması

4.2.1. Hastaların İlk Başvuru Verilerinin Karşılaştırılması

Hastaların başvuru esnasındaki parmak ucu spO2 değeri $spO_2 < \%90$ ve $spO_2 \geq \%90$ olarak iki gruba ayrıldığında yapılan analizde hastaların 6 DYT mesafesi daha kısa, Pro-BNP ve sPAB değerleri değerleri daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. SPO2 gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması

	SP02<%90	SPO2≥90	P**
6DKYT*	206,60±111,22 (100-490)	310,33±133,25 (90-600)	0,02
PRO-BNP*	3641,25±4249,17 (63-11905)	514±627,06 (10-2268)	0,03
SPAB*	68,20±20,32 (46-105)	50,56±14,06 (30-78)	0,01

* Veriler ortalama±standart sapma (en küçük değer-en büyük değer) olarak ifade edilmiştir

**İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0,05$.

Hastalara başvuru esnasında yapılan 6 DYT sonuçları <440 metre ve ≥ 440 metre olarak iki gruba ayrıldı. 6 DYT mesafesine göre 1. grupta pulmoner arter çapı daha geniş ve DLCO sonuçları daha düşük bulundu. ($p < 0,05$) (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. 6 DYT gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması

	6DKYT<440m	6DKYT≥ 440m	P**
PA ÇAP*	3,52 $\pm$ 0,53 (2,08-4,35)	2,88 $\pm$ 0,54 (2,15-3,45)	0,04
DLCO*	51,07 $\pm$ 14,61 (29-79)	94,50 $\pm$ 31,94 (62-128)	0,008

* Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (en küçük değer-en büyük değer) olarak ifade edilmiştir

**İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0,05$.

Hastaların başvuru esnasındaki BNP değerleri <300 ve ≥ 300 olarak iki gruba ayrıldı. Başvuru esnasındaki pulmoner arter çapının aort çapına oranı 2. Grupta daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. BNP gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması

	BNP<300m	BNP≥ 300m	P**
PA/AORT ÇAP*	0,88 $\pm$ 0,12 (0,70-1,13)	1,03 $\pm$ 0,17 (0,71-1,37)	0,01

* Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (en küçük değer-en büyük değer) olarak ifade edilmiştir

**İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0,05$.

Hastalara başvuru esnasında yapılan DLCO test sonuçların <60 ve ≥ 60 olarak iki gruba ayrıldı. Başvuru esnasında yapılan 6 DYT mesafesi ilk grupta anlamlı derecede daha kısa bulundu. ($p < 0,05$) (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. DLCO gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması

	DLCO$<\%60$	DLCO$\geq\%60$	P**
6DKYT*	209,14 $\pm$ 96,80 (90-356)	357,75 $\pm$ 137,19 (100-600)	0,004

* Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (en küçük değer-en büyük değer) olarak ifade edilmiştir

**İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0,05$.

Hastalara başvuru esnasında yapılan ekokardiyografiyle ölçülen sPAB değeri <50 mmHg ve ≥ 50 mmHg olarak iki gruba ayrıldı. Başvuru esnasında ölçülen aort çapı ölçümünde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. ($p < 0,05$) (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. sPAB gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması

	sPAB<50mmHg	sPAB≥50mmHg	P**
AORT ÇAP*	3,20±0,35 (2,83-3,90)	3,65±0,48 (2,91-4,27)	0,02

* Veriler ortalama±standart sapma (en küçük değer-en büyük değer) olarak ifade edilmiştir

**İstatistiksel anlamlılık düzeyi p=0,05.

Hastalara başvuru esnasında çekilen pulmoner bilgisayarlı tomografi anjio görüntüsünden ölçülen pulmoner arter çapları <30mm ve ≥30mm olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında TAPSE/sPAB değerinde, 6 DYT sonucunda, pro-BNP değerinde, sPAB değerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.(p<0,05) (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Bazal PA çap gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması

	PA ÇAP <30mm	PA ÇAP ≥30mm	P**
TAPSE/SPAB*	0,54±0,20 (0,25-0,83)	0,34±0,15 (0,10-0,24)	0,028
PA/AORT ÇAP*	0,76±0,07 (0,70-0,88)	1,02±0,14 (0,79-1,37)	0,001
6DKYT*	373,67±129,65 (250-600)	242,96±122,69 (90-490)	0,042
PRO-BNP*	178,50±180,52 (10-450)	2384,61±3545,4 (56-11905)	0,012
SPAB*	41,83±9,28 (30-52)	62,19±19,17 (35-105)	0,010

* Veriler ortalama±standart sapma (en küçük değer-en büyük değer) olarak ifade edilmiştir

**İstatistiksel anlamlılık düzeyi p=0,05.

4.3. Hastaların Birinci Yıl Verilerinin Tanı Anındaki Verilerle Karşılaştırılması

Hastaların birinci yıl kontrollerinde parmak ucu spO2 değerleri < %90 ve ≥ %90 olarak iki gruba ayrıldı. spO2≥%90 olan hastaların tanı anındaki sPAB değeri daha düşük, tanı anındaki FEV1/FVC ve spO2 değeri daha yüksek saptandı (p<0,05).(Tablo 4.11)

Tablo 4.11. Birinci yıl SPO2 gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması

	SPO2 < %90	SPO2 ≥ %90	P**
BAŞVURU SPO2*	77,45±12,40 (55-96)	90,82±3,97 (82-96)	0,001
sPAB*	69,10±20,73 (46-105)	53,32±16,27 (30-97)	0,03
FEV1/FVC*	63,67±9,79 (52-82)	76,06±10,43 (60-93)	0,01

* Veriler ortalama±standart sapma (en küçük değer-en büyük değer) olarak ifade edilmiştir

**İstatistiksel anlamlılık düzeyi p=0,05.

Hastaların birinci yıl kontrollerinde çekilen pulmoner bilgisayarlı tomografi anjio görüntülerinden ölçülen pulmoner arter çapları <30mm ve ≥30 mm olarak iki gruba

ayrıldı. PA ≥ 30 mm olan hastaların tanı anında ölçülen 6 DYT sonucu daha düşük saptandı ($p < 0,05$). (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Birinci yıl pulmoner arter ≥ 30 mm gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması

	PA < 30mm	PA ≥ 30 mm	P**
PA/AORT ÇAP*	0,81 $\pm$ 0,11 (0,71-1,03)	1,02 $\pm$ 0,15 (0,70-1,37)	0,005
6DKYT*	364 $\pm$ 128,17 (200-600)	240,44 $\pm$ 122,75 (90-490)	0,03

* Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (en küçük değer-en büyük değer) olarak ifade edilmiştir

**İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p = 0,05$.

Birinci yıl kontrolünde yapılan DLCO test sonuçları < 60 ve ≥ 60 olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında tanı anında yapılan 6 DYT sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. (Tablo 4.13)

Tablo 4.13. Birinci yıl DLCO gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması

	DLCO < %60	DLCO $\geq$ %60	P**
6DKYT*	208,95 $\pm$ 109,85 (90-485)	371,64 $\pm$ 107,50 (225-600)	0,001

* Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (en küçük değer-en büyük değer) olarak ifade edilmiştir

**İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p = 0,05$.

Birinci yıl kontrolünde bakılan pro-BNP değeri < 300 ve ≥ 300 olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında tanı anında yapılan sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen PVR değerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptandı. ($p < 0,05$) (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. Birinci yıl BNP gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması

	BNP < 300	BNP ≥ 300	P**
PVR*	4,95 $\pm$ 1,65 (3-8)	3,84 $\pm$ 0,96 (3-6)	0,045

* Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (en küçük değer-en büyük değer) olarak ifade edilmiştir

**İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p = 0,05$.

Birinci yıl kontrollerinde yapılan ekokardiyografi ile ölçülen sPAB değeri < 50 ve ≥ 50 olarak iki gruba ayrıldı. sPAB < 50 mmHg olan hastaların tanı anında ölçülen pro-BNP değeri daha düşük, DLCO ve TAPSE/sPAB değeri daha yüksek, sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncında (o PAB) daha düşük saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. Birinci yıl sPAB gruplarına göre bazal değişkenlerin karşılaştırılması

	sPAB<50mmHg	sPAB≥50mmHg	P**
TAPSE/SPAB*	0,48±0,15 (0,25-0,83)	0,23±0,11 (0,10-0,44)	<0,001
PRO-BNP*	815,94±2126,89 (10-9021)	3124,98±3857,05 (97,70-11905)	0,01
DLCO*	64,06±26,11 (30-128)	48,13±13,35 (29-79)	0,04
MPAP*	31,59±8,13 (20-47)	37,25±8,23 (26-56)	0,049

* Veriler ortalama±standart sapma (en küçük değer-en büyük değer) olarak ifade edilmiştir

**İstatistiksel anlamlılık düzeyi p=0,05.

4.4. Hastaların Birinci Yıl Kontrol Verilerinin Birinci Yıl Kontrol Değişkenleri İle Karşılaştırılması

Hastaların birinci yıl kontrollerinde yapılan 6 dakika yürüme testi sonuçları <440 ve ≥440 metre olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında birinci yıl kontrolünde yapılan DLCO testinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptandı.(p<0,05)(Tablo 4.16)

Tablo 4.16. Birinci yıl 6DKYT gruplarına göre birinci yıl değişkenlerin karşılaştırılması

	6DKYT<440m	6DKYT≥440m	P
BİRİNCİ YIL DLCO*	53,81±19,87 (20-118)	73,83±15,74 (55-94)	0,02**

* Veriler ortalama±standart sapma (en küçük değer-en büyük değer) olarak ifade edilmiştir

**İstatistiksel anlamlılık düzeyi p=0,05.

Hastaların birinci yıl kontrolünde yapılan ekokardiyografi ile ölçülen sPAB değeri <50 ve ≥50 olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında yine birinci yıl kontrolünde ölçülen DLCO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptandı.(p<0,05) (Tablo 4.17)

Tablo 4.17. Birinci yıl sPAB gruplarına göre birinci yıl değişkenlerin karşılaştırılması

	sPAB<50mmHg	sPAB≥50mmHg	P**
BİRİNCİ YIL DLCO*	64,71±22 (26-118)	49,75±16,09 (20-83)	0,04

* Veriler ortalama±standart sapma (en küçük değer-en büyük değer) olarak ifade edilmiştir

**İstatistiksel anlamlılık düzeyi p=0,05.

4.5. Hastaların Başyuru ve Birinci Yıl Verilerinin Hastaların Son Durumuna Göre Karşılaştırılması

Hastalar 2024 yılındaki sağ kalım durumlarına göre exitus (grup 1) ve yaşıyor (grup2) olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında hastaların tanı anındaki ve birinci yıl kontrolü

esnasında bakılan pulmoner arter çapı, aort çapı, pulmoner arter çapının aort çapına oranı, 6 DYT, pro-BNP değeri, DLCO, parmak ucu spO₂, sağ kalp kateterizasyonu bulguları, solunum fonksiyon testi bulguları ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Gruplar arasında tanı zamanında parmak ucu spO₂, 6 DYT, DLCO, TAPSE, sPAB, TAPSE/sPAB, PKUB, FEV₁/FVC ve pulmoner arter çapında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptandı.(p<0,05)

Gruplar arasında hastaların birinci yıl kontrolünde ölçülen parmak ucu spo₂, BNP, DLCO, sPAB, 6 dk yürüme testinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptandı.(p<0,05) (Tablo 4.18)

Tablo 4.18. Hastaların sağ kalım durumuna göre değerlendirilmesi

	Grup 1	Grup 2	P**
TAPSE/sPAB*	0,24±0,12 (0,10-0,44)	0,42±0,16 (0,16-0,83)	0,006
spO₂*	75,89±12,37 (55-90)	90,29±5,09 (75-96)	<0,001
6 DYT*	154,22±75,24 (90-300)	304,04±126,98 (100-600)	0,002
DLCO*	42,11±11,87 (29-62)	61,67±22,88 (30-128)	0,009
TAPSE*	16,44±4,69 (10-22)	20,30±4,60 (10-27)	0,027
sPAB*	77,33±21,46 (50-105)	51,54±12,59 (30-78)	0,003
PKUB*	12,56±1,33 (10-14)	10,67±2,46 (5-14)	0,041
FEV₁/FVC*	64,13±6,42 (53-75)	74,56±11,97 (52-93)	0,032
PA çap**	3,87±0,45 (3,29-4,35)	3,27±0,52 (2,08-4,30)	0,016
Birinci Yıl SpO₂	84,44±9,89 (60-93)	92,13±5,67 (75-98)	0,004
Birinci Yıl Pro-BNP*	4301,16±6129,51 (25,40-18924)	555,50±602,81 (51-2426)	0,001
Birinci Yıl DLCO*	39,11±12,72 (20-60)	64,33±18,67 (35-118)	0,001
Birinci Yıl sPAB*	73,11±22,78 (40-120)	50,42±11,48 (39-85)	0,005
BİRİNCİ YIL 6 DYT*	151,11±100,68 (50-350)	342,96±117,87 (150-550)	0,001

* Veriler ortalama±standart sapma (en küçük değer-en büyük değer) olarak ifade edilmiştir

**İstatistiksel anlamlılık düzeyi p=0,05.

4.6. Regresyon Analizi

TAPSE/sPAB oranının yaşam süresi üzerine etkisini değerlendirmek için yapılan cox regresyon analiz sonuçlarına göre modelin genel olarak anlamlı olduğu ve yaşam süresi üzerinde de istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. ($p < 0,05$ HR:0,002) Bu durum TAPSE/sPAB oranındaki azalmayla yaşam süresi üzerindeki risk oranını önemli ölçüde artış göstermektedir.

Hastaların tanı anında Toraks BT’de ölçülen pulmoner arter çapları ile 1 yıllık takip sonucunda ölçülen pulmoner arter çaplarının toplam takip süresi içindeki mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan cox regresyon analizinde tanı anında ölçülen pulmoner arter çapı istatistiksel olarak anlamlı saptanmış ($p < 0,05$, HR:17,303) ancak 1 yıllık mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Hastaların pulmoner arter çapı büyüdükçe yaşam süresi üzerindeki risk artmaktadır.

Hastaların tanı anında ölçülen DLCO ile 1 yıllık takip sonucunda ölçülen DLCO toplam takip süresi içindeki mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan cox regresyon analizinde birinci yılda ölçülen dlco değerinin yaşam süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmış ($p < 0,05$, HR:0,920). Birinci yıl DLCO değeri yüksek olan hastaların yaşam sürelerinin diğerlerine göre daha uzun olduğu görülmüştür.

Hastaların tanı anında ölçülen 6DYT ile 1 yıllık takip sonucunda ölçülen 6DYT toplam takip süresi içindeki mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan cox regresyon analizinde birinci yılda ölçülen 6DYT değerinin yaşam süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmış ($p < 0,05$, HR:0,997). Birinci yıl 6DYT değeri yüksek olan hastaların yaşam sürelerinin diğerlerine göre daha uzun olduğu görülmüştür.

TAPSE/sPAB oranının toplam takip süreleri içindeki sağ kalım durumu üzerindeki etkisini incelemek açısından yapılan cox regresyon analizi sonucuna göre TAPSE/sPAB oranı hastaların ex olma durumları üzerinde negatif etkiye sahiptir. Yani oran arttıkça ölüm riskinin azaldığı görülmüştür. ($p < 0,05$, OR:0,002). TAPSE/sPAB oranının prognoz üzerine etkisi açısından ROC analizi yapılması planlandı ancak örneklem büyüklüğü yeterli olmadığından lojistik regresyon ile belirlenen ortalama değere dair model performansı değerlendirilip youden indeksi hesaplandı. TAPSE/sPAB oranı 0,373 için model performansına göre duyarlılık%88,9 özgüllük %62,5 doğruluk %88,9 olarak

hesaplandı. Youden indeksi 0,514 saptanan çalışmada TAPSE/sPAB oranı 0,373 için duyarlılık ve özgüllük arasında denge olduğu gözlemlenmiştir. Ancak TAPSE/sPAB oranına ait cut-off değeri için daha fazla vaka sayısına ihtiyaç vardır.

4.7. Korelasyon Testleri

TAPSE/sPAB değeri ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Yani yaş arttıkça TAPSE/sPAB oranının düştüğü gözlemlenmiştir (rspearman: -0,372).

TAPSE/sPAB değeri ile DSÖ fonksiyonel sınıfı arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır (rspearman: -0,454)

TAPSE/sPAB değeri ile NYHA fonksiyonel sınıfı arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) , negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (rspearman: -0,409)

TAPSE/sPAB değeri ile MBS arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$) negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (rspearman: -0,462)

TAPSE/sPAB değeri ile MPAB arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r : -0,409$). Yani oran arttıkça mPAB düşme eğilimindedir.

TAPSE/sPAB değeri ile tanı anında yapılan 6 DYT arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) ,pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır($r : 0,399$)

TAPSE/sPAB oranı ile başvuru esnasında bakılan pulmoner arter çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r : -0,609$) aynı zamanda birinci yılda bakılan pulmoner arter çapında da istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) ve negatif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır. ($r : -0,454$)

Başvuru esnasındaki 6 DYT ile başvuru esnasındaki pulmoner arter çapında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), negatif yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r : -0,512$). Aynı zamanda birinci yıl kontrolünde ölçülen pulmoner arter çapı ile de istatistiksel olarak anlamlı($p<0,05$), orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır ($r : -0,404$)

Başvuru esnasındaki 6 DYT ile birinci yılda bakılan DLCO arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($r : 0,524$).

Tanı anındaki spO₂ ile tanı anındaki sPAB arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır (rspearman: -0,503). Tanı anındaki DLCO ile birinci yılda bakılan 6 DYT arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,001$), orta düzeyde pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (rspearman : 0,551).

4.8. ROC Analiz Sonuçları

4.8.1. Başvuru Esnasında Ölçülen (Bazal) Parametrelerin Analiz Sonuçları

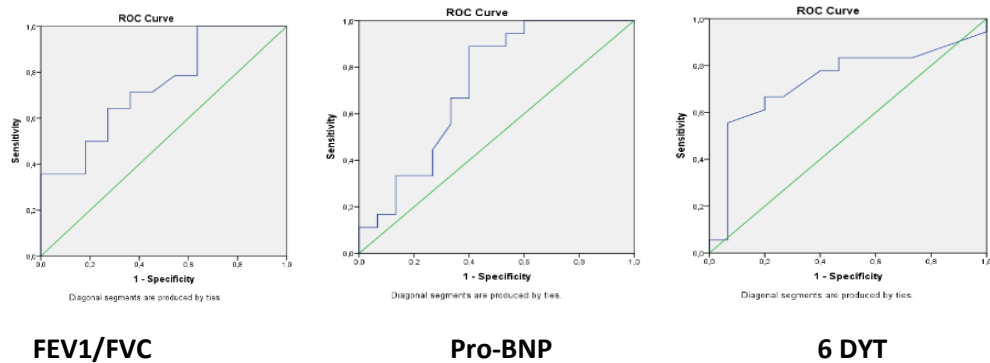
Bazal spO₂≥90'ı öngörmeye bazal 6 DYT (EAA:0,73 %95 GA: 0,55-0,92 $p=0,02$ sensitivite: %66,7 spesifite :% 73,3),BNP (EAA:0,72 %95GA:0, 54-0,91 $p=0,03$ sensitivite: %66,7 spesifite :% 66,7) , fev1/fvc (EAA:0,74 %95GA: 0,54-0,93 $p=0,05$ sensitivite: %64,3 spesifite:% 63,6) değerlerinin tanısal değeri olduğu görülmüştür. Cut-off değerleri 6DYT için 267,50, BNP için 479, FEV1/FVC için 70,5 olarak hesaplanmıştır. Bazal spo₂≥90 değeri için roc analizi sonuçları tablo 4.19 ve şekil 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.19. Bazal SPO₂≥90'ı öngörmeye bazal risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Risk faktörü	EAA (%95GA)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesivite (%)
6DYT	0,73 (0,55-0,92)	267,50	0,02	66,7	73,3
Pro-BNP	0,72 (0,54-0,91)	479	0,03	66,7	66,7
FEV1/FVC	0,74 (0,54-0,93)	70,50	0,05	64,3	63,6

* İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0,05$

SpO₂: periferik kapiller oksijen saturasyonu; ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği; EAA;Eğri altında kalan alan GA: Güven aralığı; 6 DYT:6 dakika yürüme testi; Pro-BNP: pro-beyin natriuretik peptid; FEV1/FVC: Tiffeneau İndeksi



Şekil 4.3. Bazal SPO₂≥90'ı öngörmeye FEV1/FVC, Pro-BNP, 6DYT için ROC eğrisi

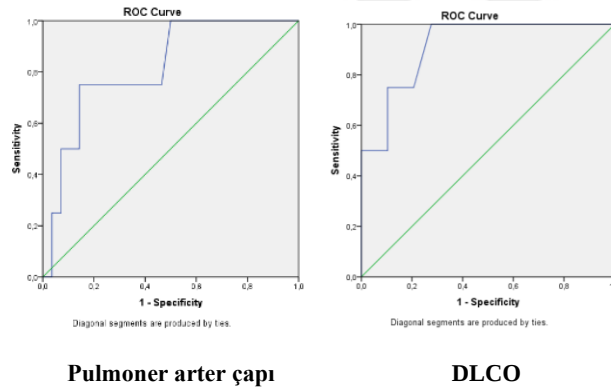
İlk başvuruda ölçülen 6 DYT $\geq$ 440m'yi öngörmede bazal PA çap (EAA:0,82 %95 GA: 0,62-1 p:0.04 sensitivite: %75 spesifite: % 75) DLCO (EAA:0,91 %95GA: 0,79-1 p:0.008 sensitivite: % 75 spesifite: % 79,3) değerlerinin tanısal değeri olduğu görülmüştür. Cut-off değerleri PA çap için 3,30 , DLCO için 63,50,. Bazal 6 DYT $\geq$ 440m değeri için roc analizi sonuçları tablo 4.20 ve şekil 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.20. 6DYT $\geq$ 440m'yi öngörmede bazal risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Risk faktörü	EAA (%95GA)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
PA çap	0,82 (0,62-1)	3,30	0,04	75	75
DLCO	0,91 (0,79-1)	63,50	0,008	75	79,3

* İstatistiksel anlamlılık düzeyi p=0.05

6DYT:6 dakika yürüme testi; ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği; EAA;Eğri altında kalan alan GA: Güven aralığı; PA çap: Pulmoner arter çapı; DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon kapasitesi



Şekil 4.4. İlk başvuru esnasında ölçülen 6 DYT $\geq$ 440m'yi öngörmede pulmoner arter çapı ve DLCO için ROC eğrisi

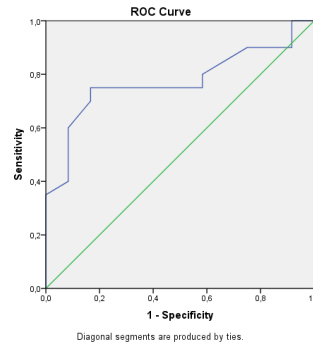
İlk başvuru esnasında bakılan Pro-BNP $\geq$ 300'yi öngörmede bazal PA/A çap (EAA:0,77 %95 GA: 0,61-0,94 p:0.01 sensitivite: %75 spesifite: % 6,7). Cut-off değerleri PA/A çap için 0,94 , Bazal BNP $\geq$ 300 değeri için roc analizi sonuçları tablo 4.21 ve şekil 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.21. İlk başvuru esnasında ölçülen Pro-BNP $\geq$ 300 öngörmede bazal risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Risk faktör	EAA (%95GA)	Cut- off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
PA/A çapı	0,77 (0,61-0,94)	0,94	0,01	75	66,7

* İstatistiksel anlamlılık düzeyi p=0.05

ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği; EAA;Eğri altında kalan alan GA: Güven aralığı; PA çap: Pulmoner arter çapı; PA/A çapı; pulmoner arter çapının aort çapına oranı



Şekil 4.5. İlk başvuru esnasında ölçülen Pro-BNP $\geq$ 300 öngörmede PA/A çapı oranı için ROC eğrisi

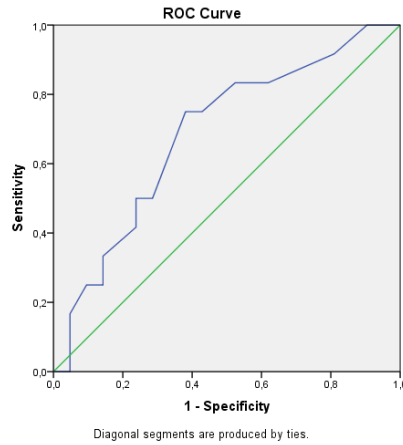
Bazal DLCO $\geq$ 60 m'yi öngörmede bazal 6 DYT (EAA:0,69 %95 GA: 0,50-0,87 p:0.08 sensitivite: %75 spesifite :% 61,9) değerlerinin tanısal değeri olduğu görülmüştür ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bazal DLCO $\geq$ 60 değeri için roc analizi sonucu tablo 4.22 ve şekil 4.6'da verilmiştir

Tablo 4.22. Bazal DLCO $\geq$ %60'yi öngörmede bazal risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Risk faktör	EAA (%95 GA)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
6 DYT	0,69 (0,50-0,87)	325	0,08	75	61,9

* İstatistiksel anlamlılık düzeyi p=0.05

ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği; EAA;Eğri altında kalan alan GA: Güven aralığı



Şekil 4.6. DLCO $\geq$ 60m'yi öngörmede 6 DYT için ROC eğrisi

Başvuru esnasında ekokardiyografi ile ölçülen sPAB $\geq$ 50 mmHg 'yi öngörmede bazal aort çap (EAA:0,77 %95 GA: 0,60-0,95 p:0.02 sensitivite: %78,3 spesifite :% 77,8) TAPSE/SPAB (EAA:0,97 %95GA: 0,90-1 p<0,001 sensitivite: % 87,5 spesifite :% 88,9) değerlerinin tanısal değeri olduğu görülmüştür. Cut-off değerleri aort çap için 3,22 ,

TAPSE/SPAB için 0,45. Bazal sPAB $\geq$ 50 değeri için roc analizi sonuçları tablo 4.23 ve şekil 4.7’de verilmiştir

Tablo 4.23. sPAB $\geq$ 50 öngörmede bazal risk faktörlerinin değerlendirilmesi

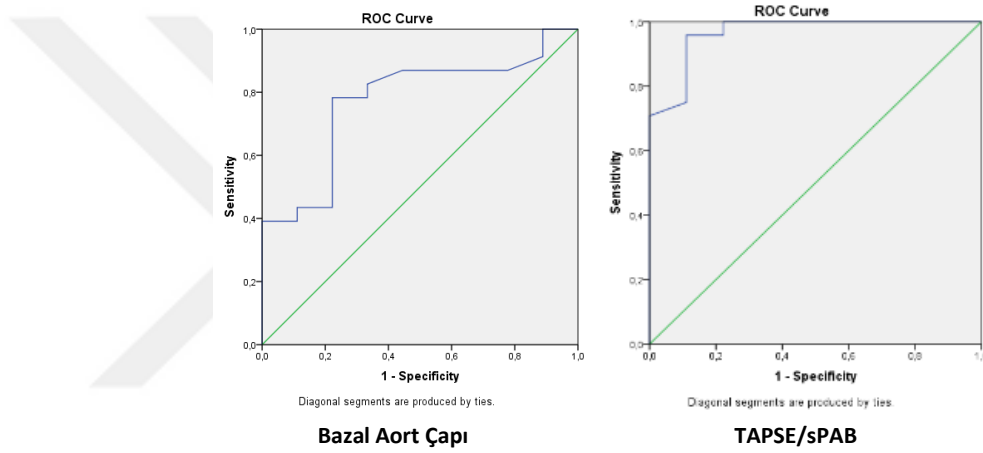
Risk faktör	EAA (%95 GA)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Bazal aort çapı	0,77 (0,60-0,95)	3,22	0,02	78,3	77,8
TAPSE/sPAB	0,97 (0,90-1)	0,45	<0,001	87,5	88,9

* İstatistiksel anlamlılık düzeyi p=0.05

ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği; EAA;Eğri altında kalan alan GA: Güven aralığı;

sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı

TAPSE/sPAB: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu/sistolik pulmoner arter basınç oranı



Şekil 4.7. sPAB $\geq$ 50m’yi öngörmede bazal aort çapı ve TAPSE/sPAB için ROC eğrisi

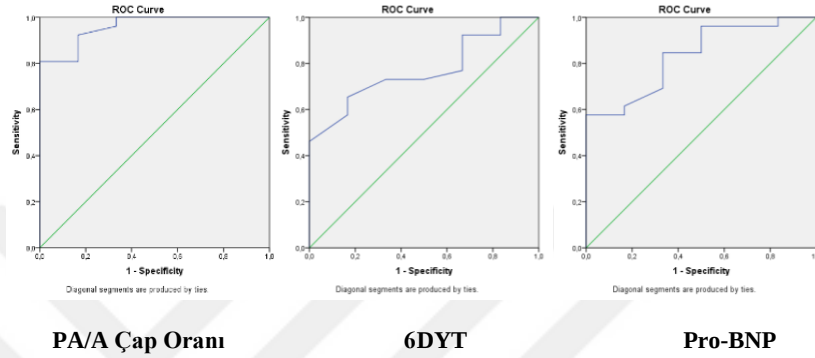
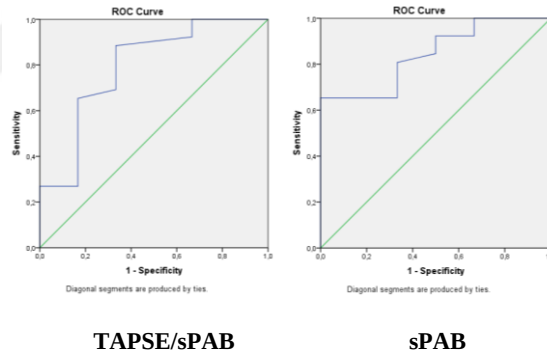
Bazal PA çap $\geq$ 30mm yi öngörmede bazal PA/A (EAA:0,96 %95 GA: 0,89-1 p:0,001 sensitivite: %84,6 spesifite :% 83,3) 6 DYT (EAA:0,77 %95 GA: 0,59-0,95 p:0,04 sensitivite: %73,1 spesifite :% 66,7), bazal pro-BNP (EAA:0,83 %95 GA: 0,67-1 p:0,01 sensitivite:% 69,2 spesifite :% 66,7),TAPSE/sPAB (EAA:0,79 %95 GA: 0,57-1 p:0,03 sensitivite:% 69,2 spesifite :% 66,7), sPAB (EAA:0,84 %95 GA: 0,69- 0,99 p:0,01 sensitivite:% 65,4 spesifite :% 66,7) değerinin tanısal değeri olduğu görülmüştür. Cut-off değerleri bazal PA/A 0,84, bazal 6 DYT 301, bazal BNP 303,5, TAPSE/sPAB 0,43, sPAB 50,5. Bazal PA çap $\geq$ 30mm değeri için roc analizi sonuçları tablo 4.24 ve şekil 4.8 ve 4.9’da verilmiştir

Tablo 4.24. PA ÇAP $\geq 30\text{mm}$ 'ı öngörmede bazal risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Risk Faktör	EAA (%GA)	Cut-off	p	Sensitivite(%)	Spesifite(%)
PA/A	0,96 (0,89-1)	0,84	0,001	84,6	83,3
6DYT	0,77 (0,59-0,95)	301	0,04	73,1	66,7
Pro-BNP	0,83 (0,67-1)	303,5	0,01	69,2	66,7
TAPSE/SPAB	0,79 (0,57-1)	0,43	0,03	69,2	66,7
SPAB	0,84 (0,69-0,99)	50,5	0,01	65,4	66,7

* İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0.05$

ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği; EAA;Eğri altında kalan alan GA: Güven aralığı

**Şekil 4.8.** PA ÇAP $\geq 30\text{mm}$ 'ı öngörmede PA/A, 6DYT ve Pro-BNP için ROC eğrisi**Şekil 4.9.** PA ÇAP $\geq 30\text{mm}$ 'ı öngörmede TAPSE/SPAB için ROC eğrisi

Çalışmamıza konu olan bazal TAPSE/SPAB oranının prognoz ile ilgili değişkenleri ön görmede tanısal değerini özetleyecek olursak birinci yıl $sPAB \geq 50$ ön görmede tanısal değere sahipti.(EAA 0,89 GA:% 0,78-1,sensitivite: 81,3 spesifite: 82,3).Cut-off değeri TAPSE/SPAP için 0,34 olarak hesaplanmıştır. Bu Cut-off değerine göre oluşturulan gruplar arasında birinci yıl sPAB değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu izlenmiştir. Karşılaştırma sonuçları tablo 4.25'te verilmiştir.

Tablo 4.25. TAPSE/sPAB oranı için Cut-off değeri $<0,34$ VE $\geq 0,34$ için birinci yıl sPAB değişkeninin karşılaştırılması

	TAPSE/sPAB $< 0,34$	TAPSE/sPAB $\geq 0,34$	P
1.YIL sPAB	67,25 $\pm$ 20,71 [67,50/30,25] (39-120]	46,59 $\pm$ 6,14 [45-8,50] (40-60)	$<0,001$

Pulmoner hipertansiyon takibinde sPAB önemli bir takip parametresidir. TAPSE/sPAB sistolik pulmoner arter basıncını ön görmede tanısal değere sahiptir.

5. TARTIŞMA

Günümüzde KTEPH patofizyolojisi ve tedavi yaklaşımları üzerine yapılan çalışmalar, hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde dikkate alınması gereken önemli veriler sunmaktadır. Çalışmamızdaki sonuçlarla da paralel olarak, TAPSE/sPAB oranının KTEPH'te hastalık şiddetini değerlendirmek ve sonuçları öngörmek açısından bağımsız bir belirteç olarak değerlendirilmesi, hasta yönetiminde yeni bir perspektif sunabilir. TAPSE, sağ ventrikülün uzunlamasına kasılma kapasitesini gösteren non-invaziv ve kolay uygulanabilir bir ekokardiyografik parametredir. Literatürde, TAPSE'nin sağ ventrikül disfonksiyonunu değerlendirmede prognostik öneme sahip olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, TAPSE'nin tek başına kullanımı, sağ ventrikül yüklenmesini ve pulmoner arter basıncındaki değişiklikleri tam olarak yansıtamayabilir. Bu nedenle, TAPSE'nin SPAB ile normalize edilerek oranlanması, sağ ventrikül performansının daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlayabilir. Benza ve ark. (4), ve Hasler ve ark. (16) çalışmalarında belirtilen sağ ventrikül işlevinin prognostik önemi, TAPSE'nin bu hastalardaki rolünü daha da vurgulamaktadır. Sağ ventrikülün sistolik işlevinin değerlendirilmesi, hastaların uzun dönem prognozları ile güçlü bir ilişkiye sahiptir. TAPSE'ye hemodinamik parametrelerin entegrasyonu, pulmoner hipertansiyonun daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır (14). Son zamanlarda RV-PA eşleşmesinin RV disfonksiyonunun erken dönemde tespiti açısından önemli bir parametre olduğunu gösteren çalışmalar ön plana çıkmıştır. RV-PA eşleşmesinin değerlendirilmesi için yapılan diğer testlere göre TAPSE/sPAB oranının non-invaziv bir yöntemle ölçülüyor olması klinik pratikte kullanımının da yaygınlaşmasını sağlamaktadır.

Hastalarımızın ortalama yaşının $72,18 \pm 11,26$ olması ve yaşlı popülasyonun baskınlığı, KTEPH'nin genellikle ileri yaş grubunda görüldüğünü desteklemektedir. Literatürde de KTEPH'nin ileri yaşlarda daha sık teşhis edildiği belirtilmektedir. Örneğin, Lang ve ark.'nın çalışmasında ortalama yaş 63 olarak bildirilmiştir (76). Yaşlanmanın vasküler yapı ve hemodinamik üzerinde etkili olabileceği, endotelial disfonksiyon ve artmış tromboz riskinin bu duruma katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (77). Aynı zamanda çalışmamızda yaş arttıkça TAPSE/sPAB oranının düştüğü gözlemlenmiş olup bulgularımız literatür ile uyumludur (78).

Cinsiyet dağılımında kadın hastaların %60,6 oranıyla erkeklere göre daha fazla olması dikkat çekicidir. Literatürde KTEPH'nin cinsiyet dağılımı konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda kadın ve erkek oranları benzer bulunurken, bazılarında erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (79).Bizim çalışmamızda kadın oranının yüksek olması, bölgesel veya popülasyonel özelliklere bağlı olabilir.

Elde edilen verilerde kadınlarda ortalama BMI $30,55 \pm 5,82$ (min: 18,29, maks: 41) iken, erkeklerde $29,38 \pm 3,57$ (min: 24,86, maks: 34,89) olarak saptanmıştır. Bu değerler, KTEPH hastaların ortalama değerlerinin her iki cinsiyet için de yüksek olduğunu göstermektedir. Bu cinsiyete bağlı fark, hormonal, metabolik ve yaşam tarzı faktörlerinin yanı sıra, vücut yağ dağılımındaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Yüksek BMI'nin KTEPH'nin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Obezite, proinflatuar durumların, endotel fonksiyon bozukluğunun ve tromboz riskinin artmasına katkıda bulunarak, pulmoner damar sisteminin zarar görmesine zemin hazırlayabilmektedir..Bonderman ve arkadaşlarının 2009 yılında yayımladığı çalışmada (79) akut pulmoner emboli sonrası KTEPH gelişiminde yüksek BMI'nin potansiyel bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bonderman ve arkadaşlarının çalışmasında, obeziteye bağlı inflamatuvar ve prokoagülatuar durumların, trombus rezolüsyonunu olumsuz etkileyerek KTEPH oluşumuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda da yüksek BMI değerleri de bu literatürle uyum gösteriyor. BMI'nin KTEPH hastalarında sadece risk faktörü olarak değil, aynı zamanda tedavi ve prognoz açısından da dikkate alınması gereken bir parametre olduğu söylenebilir. Özetle, çalışmamızın bulguları, Bonderman ve ark'in yüksek BMI'nin KTEPH gelişimindeki rolüne dair bulgularıyla paralellik gösteriyor. Bu durum, obeziteye yönelik erken müdahale ve kilo kontrol stratejilerinin KTEPH'lı hastalarda klinik yönetimde önemli olabileceğini düşündürmektedir (80)

Çalışmamızda, hastaların %42,4'ünün hiç sigara içmediği, %36,4'ünün sigarayı bıraktığı ve sigara bırakmış hastaların ortalama sigara paket yılı değerinin $33,16 \pm 18$ olduğu tespit edilmiştir. Hastalar arasında aktif sigara içicisinin bulunmaması dikkat çekici bir bulgudur. Literatürde KTEPH hastalarında sigara içme oranları üzerine yapılan çalışmalar, sigaranın KTEPH gelişiminde doğrudan bir risk faktörü olmayabileceğini, ancak vasküler remodeling ve endotel disfonksiyonu üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle dolaylı yoldan hastalığın progresyonuna katkı sağlayabileceğini

göstermektedir (19,20) Bununla birlikte, sigara içmeyen grupta da hastalığın gelişmiş olması, diğer risk faktörlerinin (genetik yatkınlık, vasküler inflamasyon, koagülopati vb.) daha baskın olabileceğini düşündürmektedir.

Hastaların %57,6'sında derin ven trombozu (DVT) öyküsünün bulunması, KTEPH'nin patogenezinde DVT'nin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. 2022 ESC/ERS kılavuzunda da KTEPH'nin patogenezinde DVT ve pulmoner embolinin önemli risk faktörleri olduğu vurgulanmaktadır (1)

Bu çalışmada, hastaların %93,9'unda ekstrapulmoner ek hastalık öyküsü bulunmuştur. En sık görülen ek hastalıklar %71,4 ile diyabet, %33,3 ile hipotiroidi ve %33,3 ile malignite olarak belirlenmiştir. Hipotiroidi tanısı olan hastaların tamamının kadın olması dikkat çekicidir. Literatürde, diyabet ve malignitenin vasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle pulmoner hipertansiyon gelişimiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Özellikle, ESC/ERS pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi yönetimi kılavuzunda, sistemik inflamasyonun pulmoner hipertansiyon gelişiminde önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır (1) Benzer şekilde, Konstantinides ve ark. metabolik sendrom ve endokrin hastalıkların pulmoner vasküler direnç üzerindeki etkilerini inceleyerek, hipotiroidinin KTEPH hastalarında sık görüldüğünü belirtmiştir (50). Malignite öyküsü olan hastalarda ise hiperkoagülabilité durumu nedeniyle venöz tromboembolizm riski artmakta ve bu durum pulmoner emboli sonrası KTEPH gelişimini kolaylaştırabilmektedir (45) Bu bağlamda, bu çalışmanın bulguları, daha önce bildirilen literatür ile tutarlılık göstermektedir.

Semptomatoloji açısından en sık başvuru nedeni olan nefes darlığı (%54,5) ve tüm hastalarda dispne varlığı, KTEPH'nin klinik prezentasyonunda solunum semptomlarının belirgin olduğunu göstermektedir. 2022 ESC/ERS kılavuzunda da KTEPH'nin en sık semptomlarının egzersiz dispnesi ve yorgunluk olduğu belirtilmektedir (1) Kim ve ark.'nın çalışmasında da benzer bulgular rapor edilmiştir (81). Bu bulgu, KTEPH tanısında erken dönemde solunum şikayetlerinin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda semptomdan teşhise kadar geçen ay olarak süre ortalama $9,42 \pm 6,38$ (min:1 maks:24ay) iken 1 yılda hastaneye başvuru sayısı $4,79 \pm 1,92$ (min:1 maks:9) olduğu saptanmıştır. Çalışmalarda semptomdan tanıya kadar geçen sürenin uzamasının ,

hastalığın şiddeti ve sağ kalım ile doğrudan ilişkili olabileceğini gösterilse de çalışmamızda sağ kalım ile tanıya kadar geçen süre arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Bu durum vaka sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir (82). Tanıda gecikme hastalık seyri süresince gelişen sekonder vaskülopati progresyonuna katkıda bulunmaktadır ancak TAPSE/sPAB aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum hasta sayısının yeterli olmamasından kaynaklanabilir.

Sağ kalp kateterizasyonu bulguları incelendiğinde, hastaların ortalama pulmoner arter basıncının(oPAB) $34,33 \pm 8,55$ mmHg olduğu görülmüştür. Benza ve ark.'nın yaptığı çalışmada pulmoner arter basıncının prognoz üzerindeki etkisi öne çıkarılmış olup, bu çalışmanın bulguları ile paralellik göstermektedir (4) Literatürde de KTEPH hastalarında ortalama pulmoner arter basınçlarının genellikle 30-50mmHg arasında olduğu bildirilmiştir (83). Ayrıca çalışmamızda TAPSE/sPAB oranı yüksek olan hastalarda oPAB değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bulgularımız literatürle de uyum göstermektedir (78,84).

Bu çalışmada TAPSE değeri ortalama $19,30 \pm 4,89$ mm olarak saptanırken, sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) ortalama $58,58 \pm 19,11$ mmHg olarak ölçülmüştür. Normalde TAPSE değeri genellikle >17 mm normal olarak kabul edilir. Literatürdeki çalışmalar, KTEPH hastalarında TAPSE'nin sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede kritik bir parametre olduğunu ve düşük TAPSE değerlerinin sağ kalım üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, bazı araştırmalarda KTEPH hastalarında ortalama TAPSE değerlerinin düşük olduğu ve bunun sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (19). sPAB değeri yapılan çalışmalarda yaklaşık olarak 36 ve üstü olduğunda pulmoner hipertansiyon açısından hastaların değerlendirilmesi önerilmektedir. Çalışmamızda da tüm hastalarda sPAB değeri 36'nın üstünde çıkmıştır. Bulgular literatürle uyumludur.

Toraks BT bulgularında tüm hastalarda mozaik atenüasyon saptanması ve %65,6'sında ekzantrik trombüs varlığı, KTEPH'nin radyolojik özellikleriyle uyumludur. 2022 ESC/ERS kılavuzunda da mozaik perfüzyon ve ekzantrik trombüsün KTEPH tanısında önemli radyolojik bulgular olduğu vurgulanmaktadır (1). Band formasyonunun %62,5 oranında görülmesi, kronik tromboembolizmin sonuçlarından biri olarak değerlendirilmelidir (85).

6DYT sonucu ortalama $263,18 \pm 132,65$ saptanmıştır. Ayrıca TAPSE/sPAB oranı yüksek olan hastalarda 6DYT değerinin de yüksek olduğu görülmüştür. Bulgularımız literatür ile uyumlu saptanmıştır (78).

Hastaların başvuru esnasındaki parmak ucu SpO₂ değeri ile 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve Pro-BNP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. SpO₂ <90 olan hastalarda 6DYT mesafesi daha kısa ve Pro-BNP seviyeleri daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). Literatürde, düşük SpO₂ değerlerinin kötü prognoz ve azalmış egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benza ve ark. çalışması, pulmoner hipertansiyon hastalarında yüksek Pro-BNP seviyelerinin sağ kalım üzerinde belirleyici bir faktör olduğunu ve düşük SpO₂ değerleri olan hastaların sağ ventrikül disfonksiyonu açısından daha yüksek risk taşıdığını ortaya koymuştur (4). Kim ve ark. ise KTEPH hastalarında yüksek Pro-BNP'nin pulmoner arter basıncı ile korelasyon gösterdiğini ve düşük SpO₂ seviyelerinin egzersiz kapasitesini düşürerek kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (45). Yine tanı anındaki SpO₂ ile sPAB arasında negatif yönde orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Oksijen saturasyonunun düşük olması, pulmoner arter basıncının yüksek olmasıyla ilişkili bulunmuştur. Bu durum, hipokseminin pulmoner vazokonstriksiyona ve dolayısıyla pulmoner arter basıncının artmasına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bulgular literatür ile uyumlu saptanmıştır (45).

DLCO, akciğer difüzyon kapasitesini yansıtır ve pulmoner vasküler yatağın fonksiyonunu gösterir. Tanabe ve ark.'nın çalışmasında da düşük DLCO değerlerinin KTEPH hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (86). Çalışmamızda, birinci yılda ölçülen DLCO değerinin yaşam süresi üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu bulunmuştur. DLCO, pulmoner vasküler hastalıklarda alveol-kapiller membran bütünlüğünü yansıtan önemli bir parametredir. Literatürde, DLCO'nun PH hastalarında prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Örneğin, Humbert ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, DLCO'nun PH hastalarında sağkalım ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, DLCO ile 6DYT arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunması, DLCO'nun fonksiyonel kapasiteyi de yansıtabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, birinci yılda ölçülen 6DYT değerinin yaşam süresi üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu bulunmuştur. 6DYT, PH hastalarında fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir testtir.

Literatürde, 6DYT'nin PH hastalarında sağ kalım ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, 6DYT ile pulmoner arter çapı ve DLCO arasında anlamlı ilişkiler bulunması, bu parametrelerin birbirini destekleyen prognostik belirteçler olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalara yapılan 6DYT, pulmoner arter çapı ve BNP seviyeleri ile negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon göstermiştir. Özellikle 6DYT mesafesinin pulmoner hipertansiyonlu hastalarda sağ kalım ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda da rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiş olup, pulmoner arter çapı arttıkça fonksiyonel kapasitenin azaldığı görülmektedir.

Bazal 6 DYT ile bazal ve aynı zamanda birinci yıl kontrolünde bakılan DLCO arasında bulunan güçlü pozitif korelasyon, fonksiyonel kapasite ile akciğer DLCO ve hemodinamik yük arasında yakın ilişki olduğunu göstermektedir. Buradan hareketle yüksek DLCO değerine sahip hastalar, egzersiz kapasitesinde daha iyi performans gösterdiği ifade edilebilir. Literatürde de bu bulguyu destekleyici çalışmalar mevcuttur (87)

Hastaların tanı anındaki DLCO ile bir yıl sonraki DLCO değerleri arasındaki ilişki de dikkat çekicidir. Birinci yıl DLCO değerinin yaşam süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p < 0,05$, HR: 0,920) ve yüksek DLCO değerine sahip hastaların daha uzun yaşam sürelerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. DLCO, akciğer difüzyon kapasitesini yansıtır ve pulmoner vasküler yatağın fonksiyonunu gösterir. Tanabe ve ark.'nın çalışmasında da düşük DLCO değerlerinin KTEPH hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir(86) Bu sonuç, DLCO'nun KTEPH hastalarında prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. DLCO, pulmoner vasküler yataktaki obstrüksiyonun derecesini yansıtarak hastalığın şiddeti hakkında bilgi sağlar.

1. yıl kontrolünde bakılan sPAB değeri ile tanı anında bakılan Pro-BNP, DLCO, TAPSE/sPAB ve ortalama pulmoner arter basıncı (oPAP) değerleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki görülmüştür. Birinci sPAP ile bazal DLCO arasındaki negatif korelasyon, yüksek bazal DLCO seviyelerinin daha iyi egzersiz kapasitesine ve dolayısıyla daha düşük birinci sPAP seviyelerine işaret edebileceğini gösterir. Tanı anında bakılan BNP ile arasındaki pozitif korelasyon; tanı anında yüksek BNP seviyelerinin kötü klinik

sonuçlarla ilişkili olduğunu ve takipte sPAP seviyelerinin artmasına katkıda bulunabileceğini gösterir.

Birinci yıl takibinde bakılan sPAP ile TAPSE/sPAP oranı arasındaki güçlü negatif korelasyon, daha iyi sağ ventrikül fonksiyonunu (TAPSE/sPAP oranının yüksek olması) daha düşük pulmoner arter basıncı ile ilişkilendirilebilir.

Hastaların tanı anında bakılan pro-BNP düzeyi ile pulmoner arter çapı arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Aynı zamanda 1. yıl kontrolünde bakılan pro-BNP değerinin hastalara tanı anında yapılan SKK ile ölçülen PVR değeri arttıkça artış gösterdiği saptanmıştır. Bu durum PVR değeri yüksek olan hastalarda kalp yetmezliği bulgularının daha sık görüldüğünü ve kötü prognoza işaret ettiğini ifade edebilir. Literatürde de yüksek pro-BNP ve PVR değerlerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (88).

Hastaları sağ kalım durumlarına göre 2 gruba ayırdığımızda gruplar arasında tanı zamanında bakılan parmak ucu spo₂, 6 dk yürüme testi, DLCO, TAPSE, sPAB, TAPSE/sPAB, PKUB, FEV₁/FVC ve pulmoner arter çapında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptandı ($p < 0,05$). Bu durum bahsedilen parametrelerin erken dönem prognoz üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. TAPSE/sPAB oranının düşük olması, sağ ventrikül kontraktilitesinin bozulduğunu ve pulmoner vasküler direncin arttığını göstererek kötü prognoz ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca, düşük DLCO ve 6DYT mesafesi, vasküler yatağın tıkanıklığını ve egzersiz kapasitesindeki azalmayı yansıtarak, ilerleyici sağ ventrikül yetmezliğinin önemli göstergeleri olarak öne çıkmaktadır. Literatürde benzer şekilde, yüksek sPAB ve genişlemiş pulmoner arter çapı gibi hemodinamik parametrelerin kötü sağkalım ile güçlü bir bağı olduğu vurgulanmaktadır (89,90). Bu nedenle, tanı anında elde edilen veriler, hastalığın seyrini öngörmede kritik bir role sahiptir denilebilir.

Çalışmamızda, tanı anında ölçülen pulmoner arter çapının genel sağ kalım üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu ($p < 0,05$; HR:17,303), ancak birinci yıldaki mortalite üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Pulmoner arter çapı arttıkça yaşam süresini kısaltmaktadır. Bu bulgu, pulmoner arter çapının KTEPH hastalarında başlangıçtaki hastalık şiddetini yansıtmada tek başına yeterli bir parametre olmadığını, ancak uzun dönem prognoz üzerinde etkili bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Pulmoner

arter çapındaki artışı, hastaların yaşam süresi üzerindeki riskini artırdığı ifade edilebilir. Bu bulgu, genişlemiş pulmoner arter çapının artmış pulmoner vasküler direnç ve dolayısıyla kötü prognozu yansıttığını göstermektedir. Literatürde de pulmoner arter çapındaki artışı kötü prognoz ile ilişkili olduğuna dair çalışmaların sonucu çalışmamızdaki sonuçlar ile uyumludur (91). Aynı zamanda hem tanı anında hem de birinci yıl kontrolünde pulmoner arter çapı yüksek olan hastaların TAPSE/sPAB oranının daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu literatürle uyumludur (84).

Hastaların 1 yıllık takip sonucunda ölçülen DLCO değeri, 6 dk yürüme testinin toplam takip süresi içindeki mortalite üzerindeki etkisini değerlendirildiğinde yaşam süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Birinci yıl DLCO değeri ve 6 dk yürüme testi sonucu yüksek olan hastaların yaşam sürelerinin diğerlerine göre daha uzun olduğu görülmüştür. Bu hemodinamik parametrelerin prognoz ile ilişkisi literatür ile uyumlu saptanmıştır (89).

Çalışmamızda, TAPSE/sPAB oranındaki artışı yaşam süresi üzerinde pozitif etkisi olduğu görülmüştür ($p < 0,05$; HR:0,002). Regresyon analizi sonuçlarına göre, oran arttıkça ölüm riskinin azaldığı saptanmıştır. Bu bulgu, sağ ventrikül fonksiyonlarının ve pulmoner arter basıncının değerlendirilmesinin prognostik değere sahip olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, Richter ve ark.'nın çalışmasında TAPSE/sPAB oranının pulmoner hipertansiyonlu hastalarda güçlü prognostik bir belirteç olduğunu bildirilmiştir (92). Ayrıca, 2022 ESC/ERS kılavuzunda da sağ ventrikül fonksiyonlarının ve hemodinamik parametrelerin kombine değerlendirilmesinin prognoz açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (1).

Van Wolferen ve ark. Yaptığı bir çalışmada sağ ventrikül fonksiyonlarındaki iyileşmenin fonksiyonel kapasiteye olumlu yansıdığı belirtilmiştir (93). Çalışmamızda da benzer şekilde TAPSE/sPAB oranı yüksek olan hastaların fonksiyonel kapasitesinin yüksek olduğu görülmüştür.

Tello ve ark. PAH hastalarında TAPSE/sPAB oranı ile ilişkili yaptığı bir çalışmada oranın yüksek olduğu hastalarda pulmoner vasküler direncin daha düşük olduğu saptanmıştır (94). Oran ve PVR arasındaki non-lineer ilişki; PVR'nin afterload ölçümü olması nedeniyle aslında TAPSE/sPAB oranının payda kısmında yer alması ile açıklanmıştır. Ancak PVR hesaplanırken kardiyak output da ölçüme dahil edildiğinden diğer

hemodinamik parametrelerin de TAPSE/sPAB oranı ile ilişkisine dair bilgi verdiği görülmüştür. Lyhne ve ark. yaptığı çalışmada aynı durum KTEPH hastaları açısından değerlendirilip benzer sonuçlar elde edilmiştir (84). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu bulgular saptanmıştır.

5.1. ROC Analizleri

ROC analizleri, klinik pratikte prognostik parametrelerin değerlendirilmesi açısından 3 ayrı başlık altında incelendi.

5.1.1. Başvuru Esnasında Ölçülen (Bazal) Parametrelerin Analizi

İlk başvuruda ölçülen $6DYT \geq 440m'$ 'yi öngörmeye bazal PA çapı ve DLCO değerlerinin yüksek tanısal değere sahip olduğu saptandı. PA çapı için; p: 0.04; sensitivite: %75; spesifite: %75, DLCO için; p: 0.008; sensitivite: %75; spesifite: %79,3 idi. DLCO'nun düşük değerlerinin pulmoner vasküler hastalıkları öngörmeye önemli olduğu bilinmektedir. Bu sonuçlar, PA çapı ve DLCO'nun, KTEPH hastalarının egzersiz kapasitesini öngörmeye etkili olduğunu göstermektedir. Bu hastaların fonksiyonel kapasitesinin hemodinamik parametrelerle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Misumi ve ark.'nın çalışması da benzer bulguları desteklemektedir (95)

İlk başvuru esnasında bakılan $Pro-BNP \geq 300$ 'yi öngörmeye bazal PA/A çapının; p: 0.01; sensitivite: %75; spesifite: %66,7 oranıyla tanısal değeri olduğu saptandı. Bu sonuç, PA/A çapının, KTEPH hastalarında Pro-BNP seviyelerini öngörmeye tanısal değere sahip olduğunu göstermektedir. Literatürde de PA/A oranının pulmoner arter hipertansiyonu değerlendirmede önemli bir parametre olduğu ifade edilmiştir (1,96)

Başvuru esnasında ekokardiyografi ile ölçülen $sPAB \geq 50$ 'yi öngörmeye bazal aort çapı ve TAPSE/SPAB değerlerinin tanısal değere sahip olduğu saptandı (p<0,001; sensitivite: %87,5; spesifite: %88,9). Bu sonuçlar, TAPSE/SPAB oranının sağ kalp fonksiyonlarını değerlendirmede de önemli bir biyomarker olabileceğini göstermektedir.

5.1.2. Birinci Yıl Kontrol Verilerinin Bazal Verilerle Karşılaştırılması

Bu çalışmada, hastaların birinci yıl kontrol verilerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi sonucunda elde edilen tanısal değerler, literatür ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

TAPSE/sPAB oranı tüm nedenlere bağlı ölümleri öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bir değişken olup, oranın artmasının ölüm riskini azalttığı görülmektedir ($p < 0,05$, OR:0,002). Bu bulgu TAPSE/sPAB oranının prognostik bir belirteç olarak kullanılabilirliğini destekler. ROC analizi sonucunda, TAPSE/sPAB oranının prognozla ilgili değişkenleri öngörmeye tanısal değere sahip olduğu görülmüştür. Özellikle $sPAB \geq 50$ mmHg'yı öngörmeye TAPSE/sPAB oranının yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır (EAA: 0,89; %95 GA: 0,78-1; duyarlılık: %81,3; özgüllük: %82,3). Cut-off değeri 0,34 olarak hesaplanmıştır. Bu değer de, TAPSE/sPAB oranının klinik pratikte prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda TAPSE/sPAB oranının prognoz üzerine etkisi açısından ROC analizi yapılması planlandı ancak örneklem büyüklüğü yeterli olmadığından lojistik regresyon ile belirlenen ortalama değere dair model performansı değerlendirilip youden indeksi hesaplanmıştır. TAPSE/sPAB oranı 0,373 için model performansına göre duyarlılık %88,9 özgüllük %62,5 doğruluk %88,9 olarak hesaplandı. Youden indeksi 0,514 saptanan çalışmada TAPSE/sPAB oranı 0,373 için duyarlılık ve özgüllük arasında denge olduğu gözlemlenmiştir. Ancak TAPSE/sPAB oranına ait Cut-off değeri için daha fazla vaka sayısına ihtiyaç vardır.

Birinci yıl PA çapı ≥ 30 mm'yi öngörmeye bazal PA çapı, PA/A oranı ve 6DYT değerlerinin yüksek tanısal değerleri olduğu görülmüştür

Birinci yıl $DLCO \leq \%60$ 'ı öngörmeye bazal 6DYT yürüme testinin yüksek tanısal değere sahip olduğu görüldü. ($p=0.001$; sensitivite: %72,7; spesifite: %72,7). DLCO ve 6DYT testlerinin 1. Yıl verilerinin arasında da bazal verilerde olduğu gibi öngörmeye yüksek tanısal değer olduğu görüldü. Bu durum; KTEPH hastalarında fonksiyonel kapasite ile egzersiz kapasitesi arasında ilişkinin olduğunu göstermektedir

Birinci yıl $SPAP \geq 50$ mmHg'yı öngörmeye, 1. yıl DLCO'nun anlamlı bir tanısal değeri olduğu saptanmıştır $p: 0,04$, sensitivite: %56,3, spesifite: %64,7). Bu durum, DLCO'nun

pulmoner arter basıncını öngörmede kullanılabilir ancak daha fazla veri ve çalışmaya ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Sağ ventrikül fonksiyonunu yansıtan TAPSE/sPAB'nin oranı, sağ ventrikül-arteriyel eşleşmenin bir göstergesi olarak kabul edilmekte olup tanı ve prognoz açısından elimizdeki geleneksel verilere kıyasla daha iyi sonuçlar verdiği anlaşılmıştır. Bu oranın yüksek olması, sağ ventrikülün artan afterload'a karşı başarılı bir adaptasyon gösterdiğini ve dolayısıyla daha iyi bir prognozu işaret ettiğini göstermektedir. TAPSE/SPAB oranı, KTEPH hastalarında sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve hastalık prognozunun öngörülmesinde yararlı bir ekokardiyografik parametre olarak değerlendirilebilir. Bu çalışma, KTEPH hastalarında TAPSE/sPAB oranının prognoza etkisini ve takipte kullanılabilirliğinin yanında hemodinamik ve fonksiyonel parametrelerin prognostik değerlerini ROC ve regresyon analizleri ile değerlendirmiştir. Bulgular, son on yılda yapılan çalışmalar ve 2022 ESC/ERS kılavuzu ile uyumludur ve hastaların erken dönemde tanınması ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi için önemlidir. Erken tanı ve tedavi, hasta prognozunu önemli ölçüde iyileştirebilir. Çalışmamız TAPSE/sPAB oranının artışının mortalite riskini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde, TAPSE/sPAB oranının pulmoner hipertansiyonlu hastalarda prognostik bir gösterge olduğu belirtilmiştir. KTEPH hastalarında da TAPSE/sPAB oranının prognostik belirteç olarak kullanılması, hasta yönetiminde değerli bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir. KTEPH, patogenezi ve klinik özellikleri oldukça karmaşık bir hastalıktır. TAPSE/sPAB oranının yanı sıra PA çapı, DLCO, 6DYT başta olmak üzere hemodinamik, klinik ve görüntüleme yöntemlerini de dahil ederek hastaların yakından izlenmesi, komorbiditelerin etkin tedavisi ve multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesi, KTEPH'nin yönetiminde anahtar rol oynayacaktır. Ayrıca, toplum tabanlı farkındalık programlarıyla erken tanı oranları artırılabilir ve hastaların yaşam kalitesi iyileştirilebilir.

Sonuç olarak, TAPSE/SPAB oranı, KTEPH hastalarında sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve hastalık prognozunun öngörülmesinde yararlı bir ekokardiyografik parametre olarak değerlendirilebilir. Kolay uygulanabilir olduğundan klinik pratiğe entegrasyonu açısından gelecekte daha geniş hasta gruplarında araştırılması gerekmektedir.

7. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın retrospektif gözlemsel olması, tek merkezli olması ve örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması sınırlılıklarıdır. Özellikle TAPSE/sPAB oranının cut-off değeri için daha fazla vaka sayısına ihtiyaç duyulmaktadır.



8. KAYNAKÇA

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 Esc/Ers guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2023 Jan;61(1):2200879.
2. Luijten D, Valerio L, Boon GJAM, Barco S, Bogaard HJ, Delcroix M, et al. Optimisation of detecting chronic thromboembolic pulmonary hypertension in acute pulmonary embolism survivors: the InShape IV study. *European Respiratory Journal*. 2024 Oct;64(4):2400544.
3. Otani N, Watanabe R, Tomoe T, Toyoda S, Yasu T, Nakamoto T. Pathophysiology and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 16;24(4):3979.
4. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):164–72.
5. Marchetta S, Verbelen T, Claessen G, Quarck R, Delcroix M, Godinas L. A comprehensive assessment of right ventricular function in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Clin Med*. 2022 Dec 21;12(1):47.
6. Konstantinides S V., Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Respiratory Journal*. 2019 Sep;54(3):1901647.
7. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019 Jan;53(1):1801913.
8. KURT HA, MARIA IR, RORY EM. Anatomy and deveelopment of the respiratory tract. In: V. Courtney Broaddus M, editor. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 3–24.
9. Jain V, Bordes SJ, Bhardwaj A. Physiology, pulmonary circulatory system. 2024.
10. Dawson CA. Role of pulmonary vasomotion in physiology of the lung. *Physiol Rev*. 1984 Apr 1;64(2):544–616.
11. Reid L, Meyrick B. Microcirculation: definition and organization at tissue level. *Ann N Y Acad Sci*. 1982 May 16;384(1):3–20.
12. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2012 Feb;39(2):319–28.
13. Zeder K, Avian A, Mak S, Giannakoulas G, Kawut SM, Maron BA, et al. Pulmonary arterial wedge pressure in healthy subjects: a meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2024 Aug;64(2):2400967.
14. Oldham WM, Hess E, Waldo SW, Humbert M, Choudhary G, Maron BA. Integrating haemodynamics identifies an extreme pulmonary hypertension phenotype. *European Respiratory Journal*. 2021 Aug;58(2):2004625.

15. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297–317.
16. Hasler ED, Müller-Mottet S, Furian M, Saxer S, Huber LC, Maggiorini M, et al. Pressure-flow during exercise catheterization predicts survival in pulmonary hypertension. *Chest*. 2016 Jul;150(1):57–67.
17. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun;43(12):S40–7.
18. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ*. 2021 Jan;11(1):1–12.
19. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016 Apr;4(4):306–22.
20. Bousseau S, Sobrano Fais R, Gu S, Frump A, Lahm T. Pathophysiology and new advances in pulmonary hypertension. *BMJ Medicine*. 2023 Mar;2(1):e000137.
21. 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 Dec 15;98(24):1805–11.
22. Kaymaz C. Preliminary results from a nationwide adult cardiology perspective for pulmonary hypertension: RegiStry on clinical outcome and survival in pulmonary hypertension Groups (SIMURG). *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2017;
23. Jonigk D, Golpon H, Bockmeyer CL, Maegel L, Hoeper MM, Gottlieb J, et al. Plexiform lesions in pulmonary arterial hypertension. *Am J Pathol*. 2011 Jul;179(1):167–79.
24. Hemnes AR, Celermajer DS, D’Alto M, Haddad F, Hassoun PM, Prins KW, et al. Pathophysiology of the right ventricle and its pulmonary vascular interaction. *European Respiratory Journal*. 2024 Oct;64(4):2401321.
25. Moore J, Altschul E, Remy-Jardin M, Raoof S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension Clinical and imaging evaluation. *Clin Chest Med*. 2024 Jun;45(2):405–18.
26. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *European Respiratory Journal*. 2019 Jan;53(1):1801900.
27. Piao L, Fang YH, Parikh K, Ryan JJ, Toth PT, Archer SL. Cardiac glutaminolysis: a maladaptive cancer metabolism pathway in the right ventricle in pulmonary hypertension. *J Mol Med*. 2013 Oct 21;91(10):1185–97.
28. Saygin D, Highland KB, Farha S, Park M, Sharp J, Roach EC, et al. Metabolic and functional evaluation of the heart and lungs in pulmonary hypertension by gated 2-

- [18f]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography. *Pulm Circ.* 2017 Apr;7(2):428–38.
29. Ikeda N, Yamashita Y, Morimoto T, Chatani R, Kaneda K, Nishimoto Y, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism in the era of direct oral anticoagulants: from the command vte Registry-2. *J Am Heart Assoc.* 2024 Oct 22;
 30. Luijten D, Talerico R, Barco S, Cannegieter SC, Delcroix M, Ende-Verhaar YM, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: an updated systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal.* 2023 Jul;62(1):2300449.
 31. Suntharalingam J, Goldsmith K, van Marion V, Long L, Treacy CM, Dudbridge F, et al. Fibrinogen A α Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal.* 2008 Apr;31(4):736–41.
 32. Simonneau G, Jaïs X, Brenot P, Alonso CG, Jevnikar M, Fadel E, et al. Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique et traitement des formes non chirurgicales (inopérables). *Bull Acad Natl Med.* 2023 Jan;207(1):32–7.
 33. Simonneau G, Jaïs X, Brenot P, Alonso CG, Jevnikar M, Fadel E, et al. Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique et traitement des formes non chirurgicales (inopérables). *Bull Acad Natl Med.* 2023 Jan;207(1):32–7.
 34. Fernandes T, Auger W, Fedullo P. Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res.* 2018 Apr;164:145–9.
 35. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, Bergmeister H, Renner MK, Panzenböck H, et al. Role for Staphylococci in Misguided Thrombus Resolution of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Apr;28(4):678–84.
 36. Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Tamsma JT, Heyning FH, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Mar 1;181(5):501–6.
 37. Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review.* 2012 Mar;21(123):27–31.
 38. Kuypers FA, Yuan J, Lewis RA, Snyder LM, Kiefer CR, Bunyaratvej A, et al. Membrane phospholipid asymmetry in human thalassemia. *Blood.* 1998 Apr 15;91(8):3044–51.
 39. Halliday SJ, Matthews DT, Talati MH, Austin ED, Su YR, Absi TS, et al. A multifaceted investigation into molecular associations of chronic thromboembolic pulmonary hypertension pathogenesis. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2020 Jan 13;9.
 40. Xu W, Deng M, Meng X, Sun X, Tao X, Wang D, et al. The alterations in molecular markers and signaling pathways in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, a study with transcriptome sequencing and bioinformatic analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jul 26;9.

41. Al-Qazazi R, Lima PDA, Prisco SZ, Potus F, Dasgupta A, Chen KH, et al. Macrophage–NLRP3 activation promotes right ventricle failure in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Sep 1;206(5):608–24.
42. Paik S, Kim JK, Silwal P, Sasakawa C, Jo EK. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*. 2021 May 13;18(5):1141–60.
43. Foley A, Steinberg BE, Goldenberg NM. Inflammasome activation in pulmonary arterial hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 13;8.
44. Shah SJ, Thenappan T, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008 May 13;117(19):2475–83.
45. Yang J, Madani MM, Mahmud E, Kim NH. Evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2023 Aug;164(2):490–502.
46. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Sep 21;377(12):1177–87.
47. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2011 May;37(5):1096–103.
48. Al-Naamani K, Hijal T, Nguyen V, Andrew S, Nguyen T, Huynh T. Predictive values of the electrocardiogram in diagnosing pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2008 Jul;127(2):214–8.
49. Held M, Linke M, Jany B. Echokardiographie und rechtsherzkatheterisierung bei pulmonaler hypertonie. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2014 Jul 29;139(30):1511–7.
50. Konstantinides S V., Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Respiratory Journal*. 2019 Sep;54(3):1901647.
51. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, Harkness A, Ring L, Grapsa J, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2018 Sep 1;5(3):G11–24.
52. Dardi F, Boucly A, Benza R, Frantz R, Mercurio V, Olschewski H, et al. Risk stratification and treatment goals in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2024 Oct;64(4):2401323.
53. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
54. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoeper MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *European Respiratory Journal*. 2021 Jan 5;57(1):2004455.

55. Kim NH, D'Armini AM, Delcroix M, Jaïs X, Jevnikar M, Madani MM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2024 Aug 29;2401294.
56. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Nucl Med Commun*. 2012 May;33(5):459–63.
57. Deng F. Modified PIOPED II criteria for diagnosis of pulmonary embolus. In: Radiopaedia.org. Radiopaedia.org; 2019.
58. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux PY, Alatri A, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Nov 13;46(12):2429–51.
59. BAILEY CL, CHANNICK RN, AUGER WR, FEDULLO PF, KERR KM, YUNG GL, et al. “High probability” perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Nov 1;162(5):1974–8.
60. Dong C, Zhou M, Liu D, Long X, Guo T, Kong X. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 29;10(4):e0126985.
61. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001 Jul 24;104(4):429–35.
62. Pezzuto B, Agostoni P. The current role of cardiopulmonary exercise test in the diagnosis and management of pulmonary hypertension. *J Clin Med*. 2023 Aug 23;12(17):5465.
63. Zhu H, Sun X, Cao Y, Pudasaini B, Yang W, Liu J, et al. Cardiopulmonary exercise testing and pulmonary function testing for predicting the severity of CTEPH. *BMC Pulm Med*. 2021 Dec 18;21(1):324.
64. Moutchia J, McClelland RL, Al-Naamani N, Appleby DH, Blank K, Grinnan D, et al. Minimal clinically important difference in the 6-minute-walk distance for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Apr 15;207(8):1070–9.
65. Chokkalingam Mani B, Chaudhari SS. Right heart cardiac catheterization. 2024.
66. Kelly CR, Rabbani LE. Pulmonary-artery catheterization. *New England Journal of Medicine*. 2013 Dec 19;369(25):e35.
67. Geske JB, Anavekar NS, Nishimura RA, Oh JK, Gersh BJ. Differentiation of constriction and restriction. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov;68(21):2329–47.
68. Haramati A, Haramati LB. Imaging of chronic thromboembolic disease. *Lung*. 2020 Apr 12;198(2):245–55.
69. Ren Y, Sun Y, Yang Z, Chen Y. Treatment and clinical Management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an update of literature review. *Congenit Heart Dis*. 2024;19(2):157–76.
70. Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, Schwarz EI, Schneider SR, Furian M, et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with

- pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial. *European Respiratory Journal*. 2019 Aug;54(2):1900276.
71. Nagel C, Nasereddin M, Benjamin N, Egenlauf B, Harutyunova S, Eichstaedt CA, et al. Supervised exercise training in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension as early follow-up treatment after pulmonary endarterectomy: a prospective cohort study. *Respiration*. 2020;99(7):577–88.
 72. McCormack C, Kehoe B, Cullivan S, McCaffrey N, Gaine S, McCullagh B, et al. Safety, feasibility and effectiveness of the remotely delivered pulmonary hypertension and home-based (phahb) physical activity intervention. *ERJ Open Res*. 2024 Jan;10(1):00608–2023.
 73. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jul 25;369(4):319–29.
 74. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Campean IA, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (ctreph): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Mar;7(3):239–48.
 75. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jaïs X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (merit-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017 Oct;5(10):785–94.
 76. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014 Aug 5;130(6):508–18.
 77. Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28(6):555–68.
 78. Duan A, Li X, Jin Q, Zhang Y, Zhao Z, Zhao Q, et al. Prognostic implication of noninvasive right ventricle-to-pulmonary artery coupling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022 Jan 21;13.
 79. Barco S, Klok FA, Konstantinides S V., Dartevelle P, Fadel E, Jenkins D, et al. Sex-specific differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results from the European CTEPH registry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Jan;18(1):151–61.
 80. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2009 Feb;33(2):325–31.
 81. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019 Jan;53(1):1801915.
 82. Ende-Verhaar YM, Huisman M V., Klok FA. To screen or not to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2017 Mar;151:1–7.

83. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jul;94(1):97–103.
84. LYHNE MD, HANSEN JV, ANDERSEN S, SCHULTZ J, SØRENSEN SG, KIRK ME, et al. ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT OF RIGHT VENTRICULAR TO PULMONARY ARTERY COUPLING IN CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION. *Chest*. 2024 Oct;166(4):A5853–4.
85. Verbelen T, Godinas L, Dorfmueller P, Gopalan D, Condliffe R, Delcroix M. Clinical–radiological–pathological correlation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2023 Dec 31;32(170):230149.
86. Suda R, Tanabe N, Ishida K, Kato F, Urushibara T, Sekine A, et al. Prognostic and pathophysiological marker for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of diffusing capacity for carbon monoxide at diagnosis. *Respirology*. 2017 Jan 11;22(1):179–86.
87. Forbes LM, Bull TM, Lahm T, Make BJ, Cornwell WK. Exercise testing in the risk assessment of pulmonary hypertension. *Chest*. 2023 Sep;164(3):736–46.
88. Scholzel BE, Post MC, Thijs Plokker HW, Snijder RJ. Clinical worsening during long-term follow-up in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lung*. 2012 Apr 8;190(2):161–7.
89. Kanar BG, Mutlu B, Atas H, Akaslan D, Yıldızeli B. Improvements of right ventricular function and hemodynamics after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Echocardiography*. 2019 Nov 14;36(11):2050–6.
90. Haeck MLA, Scherptong RWC, Marsan NA, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Sep;5(5):628–36.
91. Mahammedi A, Oshmyansky A, Hassoun PM, Thiemann DR, Siegelman SS. Pulmonary artery measurements in pulmonary hypertension. *J Thorac Imaging*. 2013 Mar;28(2):96–103.
92. Richter MJ, Hsu S, Yogeswaran A, Husain-Syed F, Vadász I, Ghofrani HA, et al. Right ventricular pressure-volume loop shape and systolic pressure change in pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2021 May 1;320(5):L715–25.
93. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007 Mar 29;28(10):1250–7.
94. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2018 Sep;266:229–35.

95. Reesink HJ, van der Plas MN, Verhey NE, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Bresser P. Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Feb;133(2):510–6.
96. Iyer AS, Wells JM, Vishin S, Bhatt SP, Wille KM, Dransfield MT. CT scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe COPD. *Chest.* 2014 Apr;145(4):824–32.

