



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON
HASTALARINDA SPESİFİK TEDAVİ ÖNCESİ BAKILAN
SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN
MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

HAZIRLAYAN

DR. CEM UTKU YEŞİLKAYA

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANI

PROF. DR. HASAN GÜNGÖR

AYDIN-2023

TEŞEKKÜR

Destekleri için; hep yanımda olan aileme, başta Prof. Dr. Hasan Güngör olmak üzere ADÜ Kardiyoloji Anabilim dalının değerli hocalarına, istatistik konusundaki desteği için Uzm. Dr. Ömer Faruk Rahman'a, çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Cem Utku YEŞİLKAYA



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Sınıflandırma.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Patofizyoloji ve Patobiyoloji.....	5
2.1.5. Klinik Bulgular ve Semptomlar.....	7
2.1.6. Tanısal Yöntemler	7
2.1.7. Hastalık Ciddiyetinin ve Prognozun Belirlenmesi.....	14
2.1.8. Tedavi	16
2.1.8.1. PAH'ta spesifik olmayan tedaviler.....	17
2.1.8.1. a. Fiziksel Aktivite ve Rehabilitasyon.....	17
2.1.8.1. b. Antikoagülasyon	17
2.1.8.1. c. Diüretikler	17

2.1.8.1. d. Oksijen	18
2.1.8.1. e. Kardiyovasküler ilaçlar	18
2.1.8.1. f. Anemi ve demir eksikliği	19
2.1.8.1. g. Aşılama	19
2.1.8.1. ğ. Psikososyal destek	19
2.1.8.1. h. Tedaviye bağlılık	19
2.1.8.2. Özgül İlaç Tedavisi.....	20
2.1.8.2. a. Kalsiyum kanal blokerleri.....	20
2.1.8.2. b. Endotelin reseptör antagonistleri	20
2.1.8.2. b.i. Ambrisentan	21
2.1.8.2. b.ii. Bosentan	21
2.1.8.2. b.iii. Masitentan.....	21
2.1.8.2. c. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve guanilat siklaz uyarıcıları	21
2.1.8.2. c.i. Sildenafil	22
2.1.8.2. c.ii. Tadalafil	22
2.1.8.2. c.iii. Riociguat	22
2.1.8.2. d. Prostatiklin analogları ve prostatiklin reseptör agonistleri.....	22
2.1.8.2. d.i. Epoprostenol	23
2.1.8.2. d.ii. Iloprost.....	23
2.1.8.2. d.iii.Treprostini.....	23
2.1.8.2. d.iv. Beraprost	23
2.1.8.2. d.v. Seleksipag.....	24
2.1.9. PAH'ta özel durumlar	24
2.1.9.1. Gebelik	24
2.2. KTEPH.....	25

2.2.1. Tanı.....	25
2.3. İnflamasyon *(180).....	26
2.3.1. Akut İnflamasyon	28
2.3.2. Kronik İnflamasyon	31
2.4. İnflamasyon ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Arasındaki İlişki.....	33
2.5. SII nedir?.....	37
2.6. SII ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Arasındaki İlişki	38
3. AMAÇ.....	39
4. GEREÇ VE YÖNTEM	40
5. BULGULAR.....	41
6. TARTIŞMA	48
KAYNAKLAR	58

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. EKO’da Zirve TYAH ve EKO Bulgularına Göre PHT Olasılığını Gösteren Tablo	9
Tablo 2.2. PH Hastalarında Risk Sınıflaması (2022 ESC-PHT Kılavuzundan Alınmıştır)	15
Tablo 2.3. Akut ve Kronik İnflamasyonun Temel Özellikleri.....	27
Tablo 5.1. Gruplara Göre Demografik Verilerin ve Hasta Karakteristiklerinin Dağılımı	43
Tablo 5.2. Hematolojik Parametrelerin Gruplara Göre Dağılımı.....	43
Tablo 5.3. İnflamasyon Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı	43
Tablo 5.4. Biyokimyasal Parametrelerin Gruplara Göre Dağılımı	44
Tablo 5.5. Ekokardiyografi Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	44
Tablo 5.6. Gruplara Ait EKG Verileri	45
Tablo 5.7. Gruplara Ait Sağ Kalp Kateterizasyon Verileri.....	45
Tablo 5.8. Gruplara Ait Fizik Kapasite Verileri	45
Tablo 5.9. Kullanılan Veya Yeni Başlanılan Tedavilerin Gruplara Göre Dağılımı	46
Tablo 5.10. Çeşitli Değişkenlerin Mortaliteyi Öngörmedeki Rolünün Tek Yönlü ve Çok Yönlü Lojistik Regresyon ile Değerlendirilmesi	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. PAH Patogenezinin ve Tedavisinin; NO Yolağı, Prostaglandin Yolağı ve Endotelin Yolağı Üzerinden Özetlendiği Bir Şema.....	6
Şekil 2.2. PH'yi Destekleyen EKO Bulguları(2022 ESC-PHT Tanı ve Tedavisi Kılavuzundan Alınmıştır).....	10
Şekil 2.3. PAH'ta İnflamasyonun Patobiyolojisi.....	35
Şekil 5.1. Gruplara Ait SII İndeks Değerlerinin Boxplot ile Gösterimi	45
Şekil 5.2. SII İndeksinin, Tüm Nedenlere Bağlı Mortaliteyi Öngörmedeki Etkinliğinin ROC Eğrisi ile Değerlendirilmesi.	46
Şekil 5.3. SII İndeks İçin ROC Eğrisi ile Belirlenen Kesme Noktasına Göre Sağkalım Analizleri	47
Şekil 6.1. Tanı Anındaki ve Takip Sırasındaki BNP Değerleri ile Sağkalımın İlişkisinin Gösterildiği Kaplan-Meier Eğrisi (261)	54

KISALTMALAR DİZİNİ

6-DYT	: 6 Dakika Yürüme Testi
AF	: Atrial Fibrilasyon
BMPR2	: Kemik Morfojenik Faktör Tip 2
BNP	: Brain Natriuretic Peptide
BPA:	: Balon Pulmoner Anjiyoplasti
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CI	: Kardiyak İndeks
CO	: Kardiyak Output
CRP	: C-Reaktif Protein
CW	: Continue Wave
DKH	: Doğumsal Kalp Hastalığı
DM	: Diyabetes Mellitus
EKO	: Ekokardiyografi
EPO	: Eritropoetin
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ET	: Esansiyel Trombositoz
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HGF	: Hepatosit Büyüme Faktörü
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
IFNγ	: İnterferon gama
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KC-S	: Karaciğer Sirozu
KD	: Kardiyak Debi
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokörleri

KMR	: Kardiyak Manyetik Rezonans
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPET	: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
KTEPH	: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
LMCA	: Left Main Coronary Artery
LV=SV	: Sol Ventrikül
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
OPAB	: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
PA	: Pulmoner Arter
PAF	: Platelet activating factor
PAH	: Pulmoner Arteryel Hipertansiyon
PEA	: Pulmoner Endarterektomi
PGD2	: Prostaglandin D2
PGE2	: Prostaglandin E2
PH	: Pulmoner Hipertansiyon
PKH	: Pulmoner Kapiller Hemanjiyomatoz
PLR	: Trombosit Lenfosit Oranı
PVD	: Pulmoner Vasküler Direnç
PVOT	: Pulmoner Venooklüzif Hastalık Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management
RA	: Sağ Atrium
RAP	: Sağ Atrium Basıncı
RAP	: Sağ Atrium Basıncı
REVEAL	: Registry to Evaluate Early and Long-Term
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
RV=SğV	: Sağ Ventrikül

RVEF	: Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
RVESVI	: Sağ Ventrikül End Sistolik Volume İndeks
RVOT	: Sağ Ventrikül Çıkış Yolu
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SII	: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeks
SII	: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi
SKK	: Sağ Kalp Kateterizasyonu
SPAB	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
SSc	: Sistemik Skleroz
STFR	: Çözünebilir Transferrin Reseptörü
STFRF	: Çözünebilir Transferrin Reseptör-Ferritin İndeksi
SVI	: Stroke Volume İndeks
SVI	: Stroke Volume İndeks
SVO₂	: Mixed Venöz Oksijen Satürasyonu
SVT	: Supraventriküler Taşikardi
TAPSE	: Tricuspid annuler plane systolic excursion
TGFα	: Transforming Growth Factor Alfa
TGFβ	: Transforming Growth Factor Beta
TH	: T Helper
TY	: Triküspit Yetmezlik
TYAH	: Triküspit Yetmezlik Akım Hızı
VCI	: Vena Cava Inferior
WHO-FK	: Dünya Sağlık Örgütü-Fizik Kapasite
WU	: Wood Ünitesi

ÖZET

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Hastalarında Spesifik Tedavi Öncesi Bakılan Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksinin Mortaliteyi Öngörmedeki Yeri

Amaç: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon mortalitesi yüksek ve tanısı zor olan kronik bir hastalıktır. Bu hastalığın patogenezinde inflamasyonun önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Yeni inflamasyon belirteçleri olan Platelet Lymphocyte Ratio (PLR), Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), Systemic Immune Inflammation Index (SII) değerlerinin bu hastalığın mortalitesi ile ilişkisi olup olmadığı çalışmamızda araştırılmıştır.

Yöntem: Son 10 yıl içinde PH tanısı olan Grup 1 ve Grup 4'ten toplam 50 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların 23'ü mortalite grubunda, 27'si hayatta kalanlar grubunda yer almıştır. Bu hastaların retrospektif olarak laboratuvar değerleri incelenmiştir. SII, NLR, PLR değerleri hesaplanarak not edilmiştir. Bunun yanında hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, biyokimyasal parametreleri, hematolojik parametreleri, ekokardiyografik verileri, invazif hemodinamik parametreleri, tanı anında başlanan spesifik ilaçları not edilmiştir. Tüm veriler uygun istatistiksel analizler sonrasında karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çeşitli değişkenlerin mortaliteyi öngörmedeki rolü tek yönlü ve çok yönlü lojistik regresyon ile değerlendirilmiştir. İleri yaş, AF, KAH, hemoglobin ve hematokrit değerinde düşüklük, lenfopeni ve trombositozun yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. SII, NLR, PLR değerlerinde yükseklik olması, serum ürik asit, potasyum, BNP değerlerinin yüksek olması, GFR, albümin değerlerinin düşük olmasının yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. EKO'da LA çapının geniş olması, hastanın furosemid, KKB, iloprost kullanmasının da yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Çok yönlü lojistik regresyon ile mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde ileri yaş, KAH varlığı, SII değerinin yüksekliği, KKB kullanımı ve furosemid kullanımının yüksek mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. Böylece SII değerinin hem tek yönlü hem çok yönlü lojistik regresyon ile mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir.

ROC eğrisi analizi sonucunda mortaliteyi öngören SII indeks değeri, %78.3 sensitivite ve %70.4 spesifite ile 769.53 olarak bulunmuştur (AUC:0.749, %95 CI:0.605 –

0.892, $p=0.003$). Kesme noktasının 769.53 olarak belirlenmesinin ardından Kaplan Meier yöntemi ile sağkalım analizi gerçekleştirilmiştir. Takip süresi ortanca değerinin 36 ay olduğu çalışmada 3 yıllık sağkalım beklentisi SII indeks değeri <769.53 olan olgularda %75.5 bulunurken, SII indeks değeri >769.53 olan olgularda bu oran %52.3 olarak hesaplanmıştır. ($p=0.01$) (Şekil 5.3).

Sonuç: Sonuç olarak prekapiller pulmoner hipertansiyon hastalarında; ölçülmesi kolay, istatistiki açıdan anlamlı bir mortalite öngördürücü biyobelirteç (SII) bulunmuş oldu.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, İnflamasyon, Prekapiller Pulmoner Hipertansiyon, Pulmoner Hipertansiyon, SII.

ABSTRACT

Systemic Immun Inflammatoir Index: As a New Predictor of Mortality in Precapillary Pulmonary Hypertension Patients Before Administiration of Spesific Treatment

Objective: Even today, Pulmonary Hypertension is still highly mortal, can be challenging to diagnose. It is stated that there is a relationship between PH and inflammation. On this basis, we want to check if there is a relationship between PH mortality and inflammation using new inflamation markers like PLR, SLR and SII.

Method: In this study, a total of consecutive 130 patients diagnosed with precapillary PH based on right-left heart catheterization or echocardiography since 2012 were retrospectively analyzed, and 50 patients (36 females-%72) who met the criteria were included in the study. 32 (%64) of these patients were Group 1 PH (PAH) patients, 18 of them were Group 4 PH patients. The patients with rheumatologic diseases, hepatic cirrhosis, active infection, malignities were excluded since these pathologies can increase inflammation or reduce blood cells like thrombocytes and alter results. The demographic characteristics, biochemical parameters, hematological parameters, echocardiographic parameters, catheterization parameters, 6-minute walk test, SII, NLR, PLR values, first treatments at the time of initial diagnosis were evaluated. The data of 23 patients who died during the follow-up period and 27 patients who survived were compared.

Results: The SII value at the time of initial diagnosis was significantly higher in the group of patients who died compared to the group of patients who survived. The SII value was analyzed using Receiver Operating Characteristics (ROC) curve in terms of mortality, and the probable cut-off value was determined to be 769.53 with a sensitivity of 78.3% and specificity of 70.4% (AUC: 0.749, %95 CI:0.605 – 0.892, $p = 0.003$) (Figure 1). After detecting cut-off value Kaplan-Meier analysis was performed. While mean follow up time was 36 months, 3 year survival rate was %75.5, whose SII index value was above 769.53. However 3 year survival rate was %52.3 whose SII index value was under 769.53.($p=0.01$)

According to univariate analysis, low hematocrit, hemoglobin, lymphocyte, albumin, GFR levels were independent predictors of mortality in precapillary PH. Age, preexistent CAD, preexistent AF, high uric acid, high BNP, high potassium, thrombocytosis, higher SII,

NLR,PLR levels, higher LA diameters in echocardiography, usage of furosemide, CCB's, iloprost are linked with higher mortality. After elimination using a multivariate logistic regression model, age, preexistent CAD, higher SII levels, usage of CCB's and furosemide were independent predictors of mortality in precapillary PH. 0.008) (Figure 2).

Conclusion: According to literature first used for this purpose, an easily calculated, statistically significant, predictor marker SII can be used as a predictor of mortality in newly diagnosed precapillary PH patients undergoing specific treatment. We demonstrated that SII levels above 769.53 is associated with higher mortality in precapillary PH patients.

Key Words: Biomarkers, Inflammation, KTEPH, Prekapillary Pulmonary Hypertension, Pulmonary Arterial Hypertension, Pulmonary Hypertension, SII.

1. GİRİŞ

Pulmoner Hipertansiyon (PH) çok sayıda hastalıkla beraber veya idiopatik olarak görülebilen hastalık gruplarını kapsar. Klinik olarak bu kadar kompleks ve heterojen bir hasta grubuna yaklaşırken pek çok hususa dikkat edilmelidir. Bütünsel açıdan, multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalık grubu olduğunu unutmamak gerekir. Özellikle kardiyoloji, göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi ve kalp damar cerrahisi bölümlerinin deneyimleri, tıbbi görüşleri hastalığın tanı ve tedavisine ulaştıran algoritmaların oluşmasında büyük rol oynamıştır.

Mortalite oranları hala yüksek olsa da geçen zaman içinde elde edilen klinik tecrübeler ve bilimsel çalışmalar ışığında PH hastalığının tedavisinde önemli bir yol kat edilmiştir.

2022 ESC kılavuzuna göre pulmoner hipertansiyon hastalarının verilen tedavi ile mortalite açısından düşük risk grubunda tutulması temel amaçtır. Mortalite için risk öngördürücü parametreler; hastalığın progresyon hızı, sağ kalp yetersizliği bulgularının varlığı, BNP veya nt-proBNP düzeyi, 6-DYT, WHO-FK, bazı EKO bulguları (RA alanı, TAPSE/sPAB oranı, perikardial efüzyonun varlığı), bazı MR bulguları (RVEF, SVI, RVESVI), bazı hemodinamik veriler (RAP, CI, SVI, SvO2) olarak kılavuzda belirtilmiştir.

Yapılan bu çalışmada; kolay hesaplanabilen, 6-DYT veya sağ kalp kataterizasyonunu tolere edemeyen hastalarda da kullanılabilecek bir mortalite öngördürücü parametre bulunması amaçlanmıştır. Bu çalışmada retrospektif olarak SII değerinin primer pulmoner hipertansiyon hastalarının mortalitesini öngörmeye etkisi incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

2.1.1. Tanım

Pulmoner Hipertansiyon, 2022 ESC kılavuzuna göre istirahat halindeyken katater ile ölçülen ortalama PAB'ın 20 mmHg'nın üzerinde olması şeklinde tanımlanır.

PVD ve PKUB prekapiller pulmoner hipertansiyonun tanımlanmasında; sol kalp hastalıkları, pulmoner vasküler hastalıklar, artmış pulmoner kan akımı ve artmış intratorasik basınç gibi durumlardan ayırt edilmesinde önemli rol oynar. Eldeki verilere göre PVD'nin normal değerinin üst sınırı 2 WU'dur. PVD değeri vücut yüzey alanı ve yaşla değişebilir. PKUB'nin normal değerleri ise tartışmalıdır.

2.1.2. Sınıflandırma

Pulmoner hipertansiyonun kapsamlı klinik sınıflaması (Simonneau ve ark.'dan güncellenmiştir.):

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon

a. İdiyopatik

- Vazoreaktivite testine yanıt vermeyen
- Vazoreaktivite testine akut yanıt veren

b. Kalıtsal

- BMPR2 mutasyonu
- Diğer mutasyonlar

c. İlaçlara ve toksinlere bağlı

d. Diğer hastalıklarla ilişkili:

- Bağ dokusu hastalığı
- İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu
- Portal hipertansiyon
- Doğuştan kalp hastalığı

- Şistozomiyazis
- e. Kapiller ve venöz tutulumla (PVOH/PKH) ilişkili PAH
- f. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
- 2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
 - a. Kalp Yetersizliği
 - Korunmuş EF’li kalp yetersizliği
 - Düşük veya hafif düşük EF’li kalp yetersizliği
 - b. Kapak hastalığı
 - c. Doğuştan/edinsel olarak postkapiller PH yapan durumlar
- 3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
 - a. Obstrüktif akciğer hastalığı ve amfizem
 - b. Restriktif akciğer hastalığı
 - c. Mikst restriktif ve obstrüktif yapıda diğer akciğer hastalıkları
 - d. Hipoventilasyon bozuklukları
 - e. Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
 - f. Gelişimsel akciğer hastalıkları
- 4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve diğer pulmoner arter tıkanmaları
 - a. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
 - b. Diğer pulmoner arter tıkanmaları
 - Anjiyosarkom
 - Diğer intravasküler tümörler
 - Arteritler
 - Doğuştan pulmoner arter darlıkları
 - Parazitler (hidatidoz)
- 5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon

- a. Hematolojik bozukluklar: kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi
- b. Sistemik bozukluklar, sarkoidoz, pulmoner histiyositozis, lenfanjiyoleiomyomatozis
- c. Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
- d Diğerleri: pulmoner tümöral trombotik mikroangiyopati, fibröz mediastinit, kronik böbrek yetersizliği (dialize bağımlı olan/ olmayan), segmentel pulmoner hipertansiyon

Hemodinamik karakteristiklerine göre sınıflandırma:

- Pulmoner Hipertansiyon: oPAB>20
- Pre-kapiller Pulmoner Hipertansiyon: oPAB>20, PKUB $\leq$ 15 mmHg, PVD>2 WU
- İzole post-kapiller pulmoner hipertansiyon: oPAB>20, PKUB>15, PVD $\leq$ 2 WU
- Kombine post ve prekapiller pulmoner hipertansiyon: oPAB>20 mmHg, PKUB>15 mmHg PVD>2 WU
- Egzersizle ilişkili PH oPAB/CO (egzersiz ve dinlenme arasında >3 mmHg/L/dk) (1-9)

2.1.3. Epidemiyoloji

Pulmoner hipertansiyon dünya çapında ciddi bir sağlık sorunudur. Tüm yaş gruplarını etkilemektedir. Tahmin edilen prevalansı %1 civarındadır. PH genellikle eşlik eden kalp ve akciğer sorunlarıyla beraber olduğundan 65 yaş üzerindeki hastalarda daha sık görülür (10). Sol kalp hastalıkları birinci, KOAH gibi akciğer parankim hastalıkları ikinci en sık sebebidir (10). İngiltere'de yapılan bir çalışmada vaka sayısının son 10 yılda ikiye katlandığı ve milyonda 135 hıza ulaştığı görülmüştür (11). Altta yatan sebebe bağlı olmaksızın bir hastada pulmoner hipertansiyon gelişmesi artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde sık olarak görülen konjenital kalp hastalıkları, yüksek rakım, şistosomyasis, HIV gibi enfeksiyon hastalıkları PH'nin önemli ancak yeterli derecede incelenmemiş nedenlerindendir (10).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) (grup 1); son yapılan çalışmalara göre insidansı milyonda 6, prevalansı milyonda 50-55 sıklığında izlenmektedir (12). Gençlerde ve kadınlarda daha sık görüldüğü düşünülse de bu durum yalnızca herediter pulmoner arteriyel hipertansiyon (HPAH) için geçerlidir (13,14). Ancak ABD ve İngiltere’de yapılan çalışmalarda son zamanlarda daha yaşlı hastalara bu tanı konulduğundan cinsiyet oranları birbirine yakın olarak izlenmiştir (13). Tüm pulmoner arteriyel hipertansiyon grubuna bakıldığında yaş ve cinsiyet farkı izlenmemektedir (13). Pulmoner arteriyel hipertansiyonun alt gruplarına bakıldığında %50-60 oranıyla idiyopatik pulmoner arterial hipertansiyon en sık görülen alt tiptir (13). Bunu bağ doku hastalığına sekonder gelişen pulmoner arteriyel hipertansiyon takip eder. Arkasından konjenital kalp hastalıklarına bağlı gelişen PAH ve portopulmoner hipertansiyon gelir (13). İlaçlara ve madde kullanımına bağlı olarak (alkilleyici ajanlar, amfetamin, bosutinib, kokain, diazoksit, sofosbuvir, indirubin (Chinese herb Qing-Dai) Interferon alfa ve beta vb.) pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimi izlenebilir (14-26).

Pulmoner arter tıkanıklığıyla seyreden PH (grup 4); yapılan çalışmalar hastalıkla ilgili farkındalığının artması ve pulmoner tromboembolinin komplikasyonlarının daha iyi bilinmesi nedeniyle bu hastalık grubunun tanı miktarının arttığı izlenmektedir. İnsidansı 2-6, prevalansı ise milyonda 26-38 hasta olarak bildirilmiştir (27-29).

2.1.4. Patofizyoloji ve Patobiyoloji

PH 5 farklı klinik grupta incelenmekte olup her grupta birbirinden farklı patolojik değişiklikler görülebilir. Yapılan bu çalışmada 1. gruptaki ve 4. gruptaki hastalar incelendiğinden bu 2 grubun patofizyolojisi ele alınmıştır.

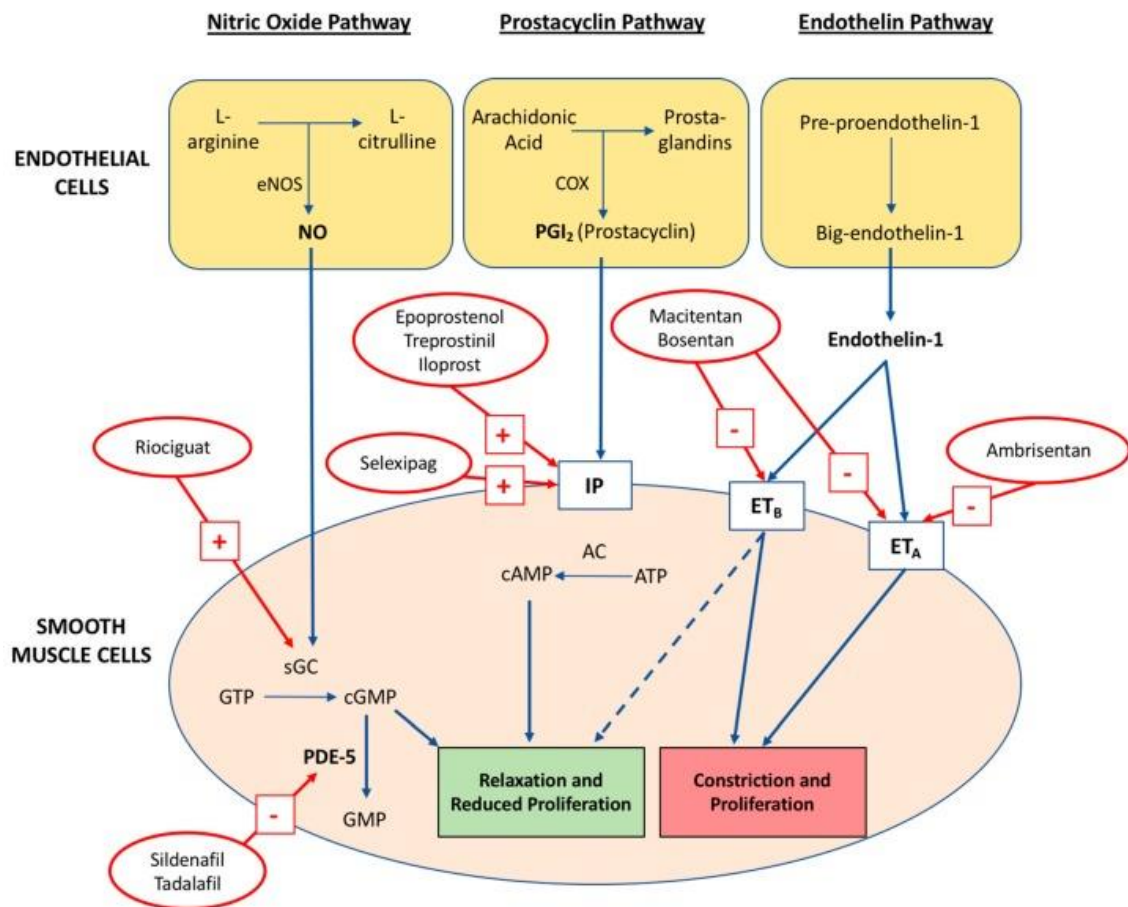
1. Grup, PAH: patolojik lezyonlar özellikle distal pulmoner arterleri (<500 µm çapındaki) etkiler. Bunlar medial hipertrofi, intimada proliferatif ve fibrotik değişiklikler (konsantrik, eksantrik), orta şiddette perivasküler enflamatuvar infiltrasyonlarla seyreden adventisyal kalınlaşma, kompleks lezyonlar (pleksiform, dilate lezyonlar) ve trombotik lezyonlarla ayırt edilir. Genellikle pulmoner venlerde tutulum yoktur.

4. Grup, KTEPH: Patolojik lezyonlar elastik pulmoner arterlerde media tabakasına sıkıca tutunarak normal intimanın yerine geçen organize trombüslerle ayırt edilir. Bunlar lümeni bütünüyle tıkayabileceği gibi, farklı derecelerde darlık, ağ (web) ve bantlar da

oluşturabilir. Pulmoner arteriyopati (pleksiform lezyonlar da dahil olmak üzere) gelişebilir. Tam tıkalı bölgelerin distalin besleyen kollateral damarlar gelişebilir. (30,31).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (Grup 1 PH): idiopatik olsa da başka hastalıklara sekonder olarak izlense de tespit edilebilen patolojik değişiklikler benzerdir. Bu patolojik değişikliklere sekonder olarak PVD’de artış, ardından sağ ventrikül disfonksiyonu ve ölüm izlenir (32).

Pulmoner vasküler yataktaki bu progresif bozulma temel olarak bazı sinyal yollarındaki bozukluklarla ilişkilidir. Bu yolların en bilinenleri: nitrik oksit(NO), prostasiklin (PGI_2), tromboksan A2 (TXA_2) ve endotelin-1(ET-1)’dir. Genel olarak özetlemek gerekirse PAH; azalmış PGI_2 (COX-2 enzimi disregülasyonu ile) üretimine bağlı bozulmuş vazodilatasyon, ve azalmış NO sentaz fonksiyonu (eNOS) ve eşzamanlı olarak upregüle olan ET-1 sistemine bağlı olarak artan vazokonstriktif ve mitojenik etkiler nedeniyle ortaya çıkar (33,34).



Şekil 2.1. PAH Patogenezinin ve Tedavisinin; NO Yolağı, Prostasiklin Yolağı ve Endotelin Yolağı Üzerinden Özetlendiği Bir Şema

2.1.5. Klinik Bulgular ve Semptomlar

Semptomlar: PH semptomları temel olarak SğV disfonksiyonuna bağlı olarak oluşur. Hastalığı erken safhalarında eforla başlayan geç safhalarında istirahatte bile olan semptomlar izlenir (35,36).

PH semptomları özgül değildir, genelde ilerleyici sağ ventrikül (SğV) disfonksiyonuna bağlıdır. Genelde başlangıç semptomu efor dispnesidir. Efor dispnesi hastalığın başlangıç aşamasında görülebilirken hastalık ilerleyince istirahat halinde de semptomlar görülebilir. Hastalarda, nefes darlığı, halsizlik, bitkinlik, angina ve senkop da görülebilir.

SğV yetersizliğinin ilerlemesiyle karında şişlik ve ayak bileğinde ödem gelişir. Pulmoner arter dilatasyonuna bağlı bazı semptomlar da nadir olarak görülebilir. Bunlar; efor anjinası (LMCA'ya bası sonucunda oluşur), erken-geç hoarseness(disfoni) (sol rekürren larengeal sinir basısına bağlı olarak oluşur), nefes darlığı, öksürük, wheezing, alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır (bronşlara yapılan bası sonucu oluşur) (37-39).

Fizik muayene: PH'nın fizik muayene bulguları arasında ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde şiddetlenme, sağ ventriküle ait üçüncü bir kalp sesi, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm ve pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm bulunur. Daha ileri evrelerdeki hastalarda ise SğV disfonksiyonuna bağlı olarak artmış jüğüler venöz basınç, hepatomegali, asit, periferik ödem ve soğuk ekstremiteler izlenir.

Klinik muayene bulguları, altta yatan ve PH'ye neden olan bir hastalığın varlığını düşündürülebilir. Örneğin sklerodermada görülebilen, parmak uçlarında ülserler ve sklerodaktili olması buna örnek olarak verilebilir. Parmak uçlarında çomaklaşma ile karşılaşırsa, PVOH, siyanotik DKH, interstisyel akciğer hastalığı ya da karaciğer hastalığı göz önünde bulundurulmalıdır (40).

2.1.6. Tanısal Yöntemler

Elektrokardiyogram: Normal bir EKG PH'yi dışlayamadığı gibi anormal bir EKG'de PH tanısı koyduramaz. Özellikle ileri evredeki PH hastalarında RV hipertrofisi, P pulmonale ve sağ ventrikül strain izlenebilir. Ancak bu bu EKG bulguları PH için spesifik değildir.

Göğüs radyografisi: PH hastalarının çoğunda, çekilen akciğer filmlerinde anormal bulgular görülür. Ancak normal grafi PH'yi ekarte ettirmez (41).

Grafilerde sağ kalp yapılarındaki genişlemeye dair bulgular, pulmoner arterde genişleme bazen periferik arterlerde budanma görülebilir. Grup 2 ve 3 PH hastalarında altta yatan sol kalp hastalığına ve akciğer hastalığına bağlı değişimler göğüs radyografilerinde görülebilir (42-46).

Solunum fonksiyon testi ve arteryel kan gazı: SFT ve arteryel kan gazı testleri PH gruplarının ayrılmasına, hastaların oksijen ihtiyacının olup olmadığını belirlemeye, hastalığın ciddiyetini belirlemeye yardımcı olur. Altta yatan hava yolu ya da akciğer parankim hastalığının tabloya katkısını gösterir.

PH tanısından şüphelenilen hastada yapılacak ilk testler zorlu spirometri, vücut platismografisi, akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümü ve AKG (arteryel kan gazı ölçümüdür).

PAH tanılı hastalarda genelde SFT normaldir, ancak bazen hafif düzeyde restriktif, obstrüktif veya kombine bozukluklar görülebilir (47, 48). Daha ciddi bozukluklar ise konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH veya Grup 3 PH hastalarında görülebilir (49). PAH hastalarında DLCO normal veya hafif azalmış olarak görülebilir (47). Diğer SFT parametreleri normalken DLCO'da ciddi azalma SSc ile ilişki PAH'ta, Grup 3 PH'de veya PVOD'de görülebilen bir bulgudur (50). DLCO'daki azalma pek çok PH formunda kötü prognoz ile ilişkilidir (51-54).

AKG değerlendirmesinde ise PAH hastalarında parsiyel oksijen basıncı normal veya hafif düşüktür. PaO₂'deki ciddi düşüklük patent foramen ovale, karaciğer hastalıkları , sağdal sola şant yapan hastalıklarda (örn: septal defektler) bulunabilir. Arteryel parsiyel karbondioksit basıncı düşüklüğü PAH'ta hiperventilasyona bağlı gelişen yaygın görülen bir bulgudur (55). Tanı ve takip sırasında PaCO₂ düşüklüğü kötü sonlanımla ilişkilidir (56).

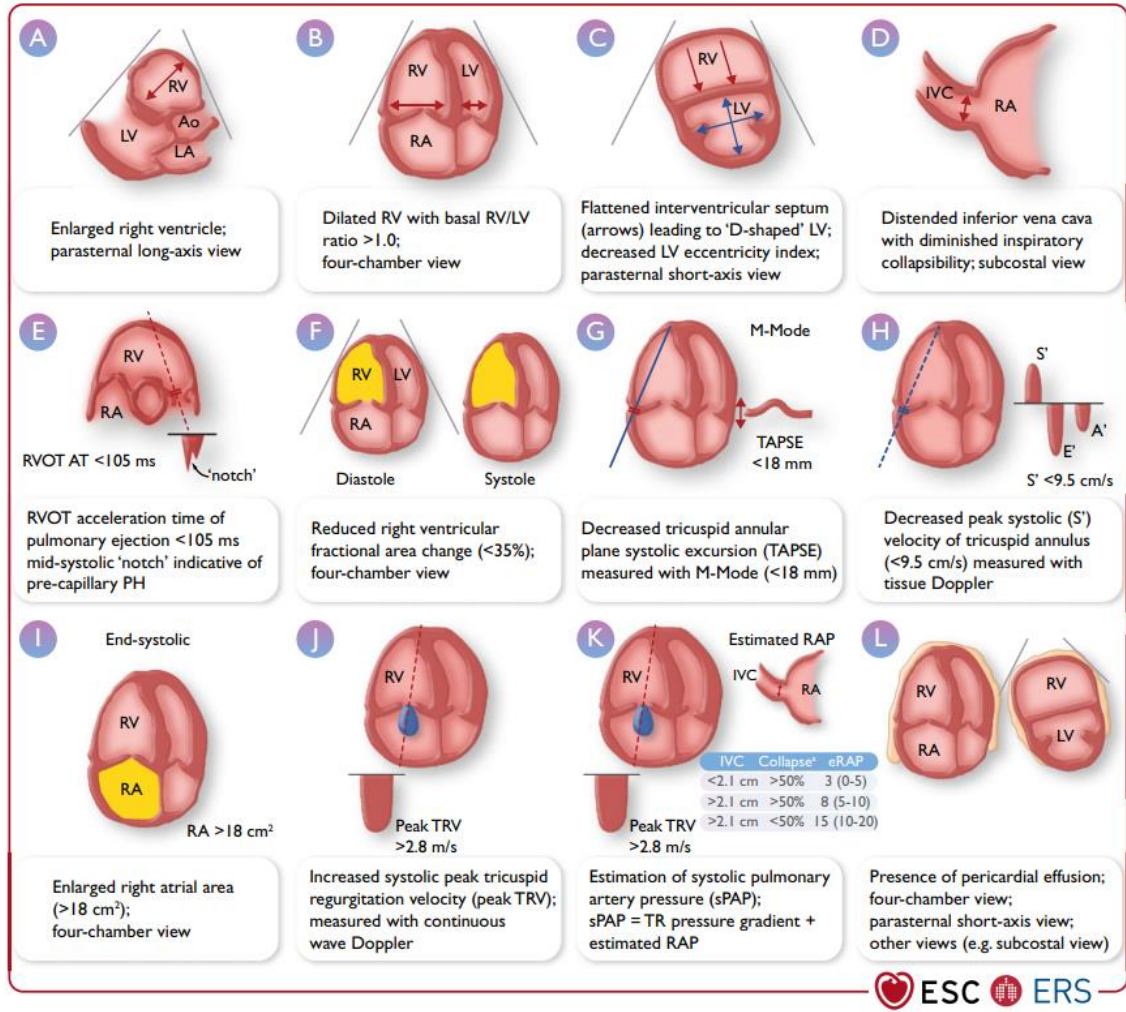
Ekokardiyografi: Transtorasik ekokardiyografi, PH'nin kalp üzerindeki etkilerini görüntülemek ve sürekli dalga Doppler ölçümlerinden PAB'yi tahmin etmek için kullanılır. PH şüphesi olduğunda, ekokardiyografi mutlaka yapılmalıdır ve birden fazla ekokardiyografik ölçümü bu tanıyla tutarlı olan hastalarda PH tanısı sonucuna varmak için kullanılabilir. PH tedavisi söz konusu olduğunda, tedavi kararını desteklemek için ekokardiyografi tek başına yeterli değildir ve kardiyak kateterizasyon gerekir.

Ekokardiyografik incelemeden elde edilen sonuçlar, PH olasılık düzeyini belirlemeyi amaçlamalıdır. Bu bulgulara göre hastalar PH olasılığı yüksek, orta ya da düşük olmak üzere 3 gruba ayrılır. Kalp kateterizasyonu ihtiyacı olup olmadığına karar vermek için mutlaka ekokardiyografik sonuç gerekir. PH olasılık düzeyinin belirlenmesinde TYAH'ye dayanan kriterlerin yanı sıra çeşitli ek ekokardiyografik bulgular önerilmektedir. Pulmoner hipertansiyon kuşkusu taşıyan semptomatik hastalarda ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon olasılığı aşağıdaki tabloya göre belirlenir;

Tablo 2.1. EKO'da Zirve TYAH ve EKO Bulgularına Göre PHT Olasılığını Gösteren Tablo

Zirve TYAH	Yorum
<2.8 ve Eko'da diğer PHT bulguları yok.	PHT olasılığı düşük
<2.8 ve Eko'da diğer PHT bulguları var.	PHT olasılığı orta
2.9-3.4 ve Eko'da diğer PHT bulguları yok.	PHT olasılığı orta
2.9-3.4 ve Eko'da diğer PHT bulguları var.	PHT olasılığı yüksek
>3.4 (Eko'da diğer PHT bulgularına bakılmaksızın)	PHT olasılığı yüksek

Parasternal kısa aksta azalmış LV eksantrite indeksi, LV'nin D şeklini almış olması, subkostal açıda VCI'nin inspirasyonla kollabe olmaması, dilate olması, RVOT akselerasyon zamanının 105 ms.'den az olması ve mid sistolik çentiklenme izlenmesi (prekapiller PHT lehine), 4 boşluk görüntüde sağ ventriküler fraksiyonel alan değişiminin %35'in altında olması, M-mod ile ölçülen TAPSE'nin 18 mm.'nin altında olması, triküspit anulusta doku dopplerle ölçülen pik sistolik hızın(S') 9.5 cm/sn'den az olması, 4 boşluktan ölçülen sağ atrium alanının 18 cm² 'den fazla olması, CW ile ölçülen pik TY akım hızının 2.8 m/sn.'den yüksek olması, perikardial efüzyon izlenmesi, pulmoner hipertansiyonu düşündüren EKO bulgularıdır. TY pik regürjitasyon akım hızına ek olarak PH tanısında destek sağlayan parametreler bunlara ek olarak bazal RV/LV çap oranının 1.0'ın üzerinde olması, LVEI'nin(sol ventrikül eksantrite indeksi) 1.1'in üzerinde olması, TAPSE/sPAB oranının 0.55'in altında olması, erken diastolik pulmoner regürjitasyon hızının 2.2'nin üzerinde olması, PA çapının AK(aort kökü) çapından büyük olması veya 25 mm.'nin üzerinde olması tanıyı destekleyen EKO parametreleridir (57-60).



Şekil 2.2. PH'yi Destekleyen EKO Bulguları(2022 ESC-PHT Tanı ve Tedavisi Kılavuzundan Alınmıştır)

Ekokardiyografi, PH'den kuşulanılan ya da tanının doğrulandığı olgularda PH'nin nedenlerini saptamada yararlı olabilir. DKH'leri saptamada iki boyutlu, Doppler ve kontrast incelemeler kullanılabilir.

Akciğer ventilasyon /perfüzyon sintigrafisi: Ventilasyon/Perfüzyon(V/Q) akciğer sintigrafisi (planar veya tek-foton emisyon bilgisayarlı tomografi [SPECT]) PH şüpheli veya yeni PH tanısı konulmuş olgularda KTEPH bulgularını saptamak veya dışlamak için önerilen bir tanı yöntemidir. V/Q sintigrafisi, özellikle BT konusunda deneyimsiz olan kurumlarla karşılaştırıldığında, BT pulmoner anjiyografiye (BTPA) göre daha yüksek duyarlılığı olması nedeniyle, tercih edilen tarama yöntemi olmuştur (61-63). Parankimal bir akciğer hastalığı yokluğunda V/Q SPECT'te normal perfüzyon taraması KTEPH'i %98 negatif prediktif

değer oranıyla dışlamaya yardımcı olur (64,65). Çoğu PAH hastasında V/Q sintigrafisi normaldir veya beneklenme paterni görülebilir. Ancak PE ve KTEPH'nin aksine tipik bir perfüzyon defekti görülmez. Eşleşmiş perfüzyon defektleri Grup 3 PH hastalarında görülebilirken PVOH/PKH'de %7-10 oranında eşleşmemiş perfüzyon defektleri görülebilir (66,67).

Daha kolay ulaşılabilir olduğundan, sensitivitesi ve spesifitesi de sintigrafiye yakın olduğundan BT daha çok tercih edilmektedir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; Açıklanamayan dispne şikayeti olan , PH şüphesi olan veya PH tanısı konulmuş hastalarda yararlı bilgiler edinilmesini sağlar. PH düşündürülen BT bulguları; PA çapında artma, PA/aort oranının 0.9'un üzerinde olması, genişlemiş sağ kalp boşlukları olmasıdır (68). 3 BT bulgusunun mevcudiyeti (PA çapının 30 mm'nin üzerinde olması, RVOT duvar kalınlığının 6 mm'nin üzerinde olması, 140° üzerinde septal deviasyon olması(veya RV/LV oranının 1'in üzerinde olması)) PH tanısı için yüksek prediktif değer taşır (69). Kontrastsız BT tetkiki; PH'ye neden olabilen parankimal akciğer hastalığı, PVOH/PKH gibi hastalıkların varlığında sentrilobüler buzlu cam opasitelerini, septal çizgilenmeleri, lenfadenopatiyi göstererek altta yatan hastalığın tanınmasında yardımcı olur (68). Pulmoner Arterlerin Bilgisayarlı Anjiyografisi (PABA) ise KTEPH'in direkt ve indirekt bulgularının tanınmasında yardımcı olur. PABA'da görülen bu bulgular; dolum defektleri (damar duvarına yapışmış trombus nedeniyle), pulmoner arterde ağ(web) yapıları veya bantlar, PA dilatasyonu, mozaik perfüzyon paterni, genişlemiş bronşial arterlerdir. PABA ile KTEPH tanısında sensitivite ve spesifite nispeten düşüktür (sensitivite %76, spesifite %96) (70), ancak modern, yüksek kaliteli, multi detektörle yapılan ve tecrübeli kişilerce yorumlanan BT taramalarının sensitivite ve spesifite değerleri daha yüksektir (70,71). PABA ile diğer kardiyovasküler anormallikler, intrakardiyak şantlar, anormal pulmoner venöz dönüş, pulmoner arteriovenöz malformasyonlar tanınabilir.

Dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) ise KTEPH tanısını doğrulamak ve tedavi yöntemini seçmek için kullanılır. Bu tetkik ile hastanın cerrahi tedaviden mi fayda göreceği yoksa sorumlu lezyonun BPA ile tedavi edilip edilemeyeceği anlaşılır. Çoğu merkezde konvansiyonel iki veya üç planlı DSA kullanılmaktayken C-kollu BT görüntüleme daha yüksek rezolüsyonlu görüntü sağlar, BPA ile ulaşılacak hedef damarları belirlemekte daha iyidir (72,73).

Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi: KMR PAH tanı ve takibinde kullanılması önerilen değerli bir görüntüleme yöntemidir. PAH hastaları değerlendirilirken KMR'ın rolü pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu MR bulgularının en önemlileri; RV hacmi, RVEF, ve strok volüm indeksidir. Bu parametreler PAH'taki temel prognostik belirteçlerdir (74-80).

PAH tanılı hastalarda tanı anındaki kMR ölçümleri ve bu ölçümlerin prognostik değerleri mevcut risk skorlamalarında yerini almıştır (75,76). Buna ek olarak 1 yıllık takiplerde kMR'ın risk skorlamasındaki rolü en az SKK kadar iyi bulunmuştur (81). kMR'da risk sınıflamasında kullanılan ve kılavuza giren parametreler; RVEF, SVI ve RVESVI'dir. Örneğin RVEF'nin %37'den az olması, SVI'nin 26mL/m²'den az olması, RVESVI'nin 54mL/m²'den az olması kötü prognoz göstergesidir. Takipler sırasında SV'de 10 mL'den fazla azalma olması klinik olarak anlamlıdır (82). Kardiyak MR'ın hastaların takibi sırasındaki önemi çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir. KMR ile elde edilen bu bulgular tedavinin etkililiğini takip etmekte, yeni tedavi stratejilerini belirlemede ve klinik kötüleşmeyi öngörmekte kullanılmaktadır (83-85).

Kan testleri ve immünoloji: Kan testleri direkt olarak PH tanısı konulmasını sağlayamaz; ancak bazı PH alt tiplerinin, etiyolojisinin ve PH'ye bağlı uç organ hasarının saptanması için yapılmalıdır. Bütün hastalardan rutin biyokimya, hematoloji ve tiroid fonksiyon testleri, ayrıca bir dizi diğer özgül kan testi görülmelidir. SğV disfonksiyonuna bağlı olarak, altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak ve/veya endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ile tedavi gibi nedenlerinden dolayı karaciğer fonksiyon testleri sonuçları bozulabilir (yükselebilir). Klinik bulgular da bu sonucu destekliyorsa hepatit için seroloji testleri görülmelidir. PAH'de tanı anında veya hastalığın seyri sırasında tiroid hastalığı sık görülür. Bu, ani kötüleşmenin izlendiği vakalarda kesinlikle dikkate alınması gerek bir durumdur. Altta yatan hastalıkların tespiti için HIV serolojisi, özellikle KTEPH varlığında veya şüphesinde antifosfolipid antikorlar, trombofili testleri bakılmalıdır. Altta yatan BDH, hepatit ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) olup olmadığının tespit edilmesinde serolojik testler önemlidir. İPAH hastalarında anti nükleer antikorlar yükselmiş olarak bulunabilir. SSc'de PAH prevelansı yüksek olduğundan, bu hastalarda PAH taraması gereklidir. KTEPH'li hastalarda, antifosfolipid antikorlar dahil olmak üzere, trombofili taraması yapılmalı, lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorlarının varlığı taranmalıdır.

PAH ve vasküler remodellingle ilişkili olarak Bone Morphogenetic Protein 9 ve 10, translasyonel kontrollü tümör proteinler ortaya çıkmıştır (86-88). IPAH ve HPAH hastalarında Proteom-Widescreening taraması REVEAL skoruna ek olarak prognostik bilgi veren bir tarama yöntemi olarak tanımlanmıştır (89). Bir başka çalışmada da dolaşımdaki C-X-C motif kemokin 4 düzeyi yüksek olan SSc hastalarında erken SSc-ilişkili PAH gelişimi bulunmuştur (90). Ancak bu parametreler henüz klinik kullanıma girmemiştir.

Sol kalp hastalıklarında veya PH dışında başka hastalıklarda yükselebile de BNP ve NT-proBNP hala rutin kullanımda olan PH ile ilişkili tek biyomarkırdır. Miyokardial stresi gösterir ve hastanın prognozu ile ilgili bilgiler sağlar (91). Son çalışmalarla BNP ve NT-proBNP cut off değerleri güncellenmiştir. Dört basamaklı risk değerlendirme modeline göre BNP değeri 50'nin altında olan hastalar düşük risk, 50-199 arasında olanlar düşük-orta risk, 200-800 arasında olanlar orta-yüksek risk, 800 üzerinde olanlar yüksek risk grubunda yer alırlar. NT-proBNP değeri ise 300 altında olanlar düşük risk, 300-649 arasında olanlar düşük-orta risk, 650-1100 arasında olanlar orta-yüksek risk, 1100'ün üzerinde olanlar yüksek risk grubunda yer alırlar (92).

Batın ultrasonografisi: PH ile birlikte görülebilen özellikle karaciğer hastalıklarının tanınmasında kullanışlıdır. Portopulmoner hipertansiyondan şüphelenilen hastaların tanınmasında yardımcı olan bir tetkiktir (93).

Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite: PAH ve KTEPH şüphesi olan hastalarda tanıyı doğrulamak, hemodinamik bozulmanın derecesini belirlemek, sağ kalp boşluklarından direkt olarak ölçüm yapabilmek ve pulmoner dolaşımın vazoreaktif olup olmadığını görmek için SKK yapılması gerekir. Tecrübeli merkezlerde bu prosedürle ilişkili morbidite ve mortalite oranları düşüktür (94).

SKK sırasında ölçülen bazı parametreler risk sınıflamasında kullanılmaktadır. Risk sınıflamasında kullanılan REVEAL skorlamasında belirtilen güncel hemodinamik parametreler RAP ve PVR'dir (95-97). RAP, CI, ve SvO₂ parametreleri ise güncel ESC/ERS risk sınıflandırma tablosuna girmiştir (98,99). OPAB'ın akut vazodilatör cevap görülmeyen hastalarda prognostik gösterge olarak değeri düşüktür (100). Son risk sınıflama tablosunda SVI yer almıştır. Eğer SVI>38mL/m² ise; hasta düşük risk grubunda, 31-38mL/m² ise hasta orta risk grubunda, eğer <31mL/m² ise hasta yüksek risk grubundadır (101). Bazı merkezler takipler sırasında düzenli olarak SKK uygularken bazı merkezler noninvazif yöntemlerle

takip yapmaktadırlar. Bu yöntemlerin birbirine bir üstünlükleri gösterilmemiştir, ayrıca SKK için optimal uygulama sıklığıyla ilgili bir görüş birliği yoktur.

Genetik testler: PAH'la ilişkili çok sayıda gen taraması günümüzde yapılmaktadır. Bunların en bilineni BMPR2 geni olup mutasyon taşıyıcılarında hayat boyu PAH gelişme riski %20 civarındadır. Kadınlarda genetik geçiş daha sık olarak görülürken (%42) erkeklerde daha nadirdir (%14) (102-104). BMPR2 mutasyonu taşıyıcılarında genel olarak kabul edilmiş bir tarama stratejisi yoktur, ancak uzman görüşü bu mutasyonu taşıyan kişilere yıllık ekokardiyografi taraması yapılmasını önermektedir (98,99). DELPHI-2 çalışmasında mutasyon taşıyıcıları ve yakınları taranmıştır. Bu tarama sonucunda 2/55'i ilk değerlendirme sırasında, 3/55'inde takipler sırasında olmak üzere toplam taranan mutasyon taşıyıcıların yaklaşık %9'unda PAH saptanmıştır. Bu araştırmada yıllık insidans %2.3 olarak tespit edilmiştir (102).

Tarama stratejisi EKO ile sınırlı olmamalıdır, EKG, NT-proBNP, DLCO, KPET ve opsiyonel olarak SKK kullanılmalıdır. Tarama programında multimodal yaklaşım tercih edilmelidir.

EIF2AK4 mutasyonu PVOH/PKH şüphesi olan hastalarda mutlaka bakılmalıdır (105).

2.1.7. Hastalık Ciddiyetinin ve Prognozun Belirlenmesi

PH hastaları ilk görüldüğünde veya kontrolleri sırasında klinik parametrelere, ekokardiyografik, kMR bulgularına, kataterizasyon sonucundaki hemodinamik parametrelere, egzersiz kapasitesine ve biyokimyasal belirteçlerine bakılarak ölüm riski belirlenmeye çalışılır. Kapsamlı değerlendirmelere dayanılarak PH hastaları, beklenen prognozlara göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflanır. (Tablo 2.2). Amaç tedavi ile hastayı düşük ölüm riski grubunda tutmaktır.

Tablo 2.2. PH Hastalarında Risk Sınıflaması (2022 ESC-PHT Kılavuzundan Alınmıştır)

Prognozu etkileyen değişkenler (1 yıllık mortalite tahmini)	Düşük Risk (<%5)	Orta Risk (%5-20)	Yüksek Risk (>%20)
Klinik gözlemler ve düzeltilebilir değişkenler			
Sağ KY belirtileri	Yok	Yok	Var
Semptomların ve klinik bulguların progresyonu	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Ara ara	Sık sık
WHO-FK	I, II	III	IV
6-DYT	>440 m	165-440 m	<165 m
KPET	Pik VO ₂ >15 mL/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ eğrisi <36	Pik VO ₂ 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ eğrisi 36–44	Pik VO ₂ <11 mL/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ eğrisi >44
Biyobelirteçler: BNP veya NT-pro BNP	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP>800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Ekokardiyografi	RA alanı <18 cm ² TAPSE/sPAB >0.32 mm/mmHg Perikardial efüzyon yok	RA alanı 18–26 cm ² TAPSE/sPAB 0.19–0.32 mm/mmHg Minimal perikardial efüzyon	RA alanı>26 cm ² TAPSE/sPAB <0.19 mm/mmHg Orta veya çok miktarda perikardial efüzyon
kMR	RVEF >54% SVI >40 mL/m ² RVESVI <42 mL/m ²	RVEF 37–54% SVI 26–40 mL/m ² RVESVI 42–54 mL/m ²	RVEF<37% SVI <26 mL/m ² RVESVI >54 mL/m ²
Hemodinamik parametreler	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 L/min/m ² SVI >38 mL/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/min/m ² SVI 31–38 mL/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 L/min/m ² , SVI <31 mL/m ² SvO ₂ <60%

Tabii ki, yaşı, cinsiyet, altta yatan hastalık ve eşlik eden hastalıklar da dahil olmak üzere, PAH tedavisinin etkileyemeyeceği, klinik tablo ve prognoz üzerinde etkili olan birçok başka faktör de vardır.

Düşük risk grubundaki hastaların tahmin edilen 1 yıllık mortaliteleri %5'in altındadır. Bu hastalar, 6-DYM>440m olup WHO-FK I ya da II olan, klinikle uyumlu SğV işlev bozukluğu bulguları olmayan ve hastalığı ilerleyici olmayan kişilerdir (106). Orta risk grubunda olan hastalarda ise öngörülen 1 yıllık mortalite %5–20 arasındadır.

Yüksek risk grubunda olan hastalarda da öngörülen 1 yıllık mortalite %20'nin üzerindedir. Bunlar hastalığın ilerleyici olduğu, ileri evre sağ ventrikül işlev bozukluğu ya da yetersizliği olan ve sekonder organ işlev bozukluğu bulguları ile başvuran WHO-FK IV düzeyinde hastalardır. Tablo 2.2'de görülen değişkenler, her zaman tutarlılık göstermez. Örneğin bir hasta EKO bulgularına göre düşük riskli, klinik bulgularına göre yüksek riskli grupta yer alabilir. Burada hasta bazında yapılan genel değerlendirmeye göre hastanın hangi risk grubunda olduğuna karar verilip ona göre tedavi planlanmalıdır.

2.1.8. Tedavi

Son tanımlamaya göre PAH tanısı, oPAB'ın 20 mmHg'nin ve PVR 2 WU'nun üzerinde olmasıyla koyulur. Ancak PAH tedavisinde kullanılan ilaçların etkililiği oPAB 25mmHg'nin, PVR 3 WU'nun üzerinde olan hastalarda gösterilmiştir. Bu arada kalan hasta grubunda ve egzersizle ilişkili PAH hastalarında tedavinin etkililiğini araştıran çalışma sayısı yetersizdir.

PAH hastaları tedavi edilirken bütüncül ve multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. PAH tedavisi; sadece önerilen ilaçları yazmakla değil genel önlemlere uymak, özel durumları gözetmek, hasta bazında yaklaşmakla mümkün olabilir. PH'ye bağlı sistemik problemler, sağ kalp yetersizliği gibi hastalığın komponentleri de doğru şekilde tespit edilip tedavi edilmelidir (107).

2.1.8.1. PAH'ta spesifik olmayan tedaviler

2.1.8.1.a. Fiziksel Aktivite ve Rehabilitasyon

2015 kılavuzunda da belirtildiği gibi PAH hastalarında hastaların limitleri içerisinde aktif olmaları cesaretlendirilmelidir (98,99). Egzersiz eğitiminin hastaların egzersiz kapasitelerine ve hayat kalitelerine olumlu olarak etki ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (108-112). 116 hastayla yapılan bir çalışmada bu hastaların 6DYM sonuçlarında ortalama 34 metre iyileşme olduğu, yaşam kalitelerinde olumlu bir değişim olduğu, WHO-FK'lerinin daha iyi olduğu görülmüştür (111).

Bu çalışmalara çoğunlukla klinik olarak stabil olan hastalar dahil edilmiş olup hastayı egzersiz rehabilitasyon programına sokmadan önce optimal ilaçlarla veya diğer tedavilerle stabil durumda tutmak önerilmektedir (113).

2.1.8.1.b. Antikoagülasyon

PAH hastalarında antikoagülasyon tedavisini düşünmek için pek çok sebep vardır. PAH hastalarının akciğerlerinden alınan histopatolojik örnekler; pulmoner damarlarda in situ tromboz varlığını göstermektedir. Konjenital kalp hastalıkları veya PA anevrizması olanlarda santral pulmoner arterlerde tromboz gelişebilir. Koagülasyon ve fibrinolitik sistemdeki anormallikler PAH hastalarında koagülasyona bir meyil olduğunu göstermektedir (114). Randomize kontrollü deneyler antikoagülasyonun faydası hakkında çelişkili bilgiler sunmaktadır (115,116). PAH alt tipleri için (örneğin İPAH) bazı çalışmada antikoagülasyonun yararlı olabileceği belirtilse de (115) SSc ile ilişkili PAH alt grubunda antikoagülasyonun kanamaya meyil yarattığından zararlı olabileceği belirtilmiştir(116-118)

Konjenital kalp hastalarında antikoagülasyonla ilgili yeterli çalışma yoktur. Kalıcı i.v. damar yolları kullanan hastalarda antikoagülasyon gerekliliğini onaylayan geniş bir fikir birliği de mevcut değildir. Antikoagülasyon kararı takip eden hekime bırakılmıştır.

2.1.8.1.c. Diüretikler

PH hastalarında gelişen sağ kalp yetersizliği sistemik sıvı yüklenmesi, azalmış renal kan akımı, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktifleşmesi sonucu oluşur. Sağ yapılarıdaki dolum basıncının artması renal venler yoluyla böbreğe yansır. Kapsül içinde bir

organ olan böbrekte interstisyel ve tübüler hidrostatik basınç artışı meydana geldiğinde glomerüler filtrasyon oranı ve oksijen sunumu azalır (107). PH hastalarının tedavisinde volüm yüklenmesinden kaçınılması temel tedavi hedeflerindendir. Bu hastalarda sağ kalp yetersizliği bulguları ve ödem gelişmesi halinde diüretik verilmesi önerilir. Kullanılan temel diüretikler; loop diüretikleri, tiazidler ve mineralokortikoid reseptör antagonistleridir. Bu diüretikler hastanın ihtiyacına ve böbrek fonksiyonlarına göre tek başına veya kombine edilerek kullanılabilir. Diüretik kullanan hastaların yakından ve dikkatli bir şekilde takibi önemlidir. Hasta ve yakınlarına kilo alımı olması durumunda medikal yardım almaları gerektiği söylenmelidir. Böbrek fonksiyonları ve elektrolit düzeyleri yakından takip edilmelidir. Kardiyak outputu düşürüp sistemik basıncı düşürebileceğinden intravasküler volüm kaybından kaçınılması gereklidir. Ödemin sadece sağ kalp yetersizliğinde görülmediği PAH için kullanılan ilaçların yan etkisinin de olabileceği akılda tutulmalıdır (119).

2.1.8.1.d. Oksijen

PVR'yi azaltsa da egzersiz kapasitesini iyileştirse de uzun süreli oksijen tedavisinin hastalığın seyrine olumlu bir katkısı olduğunu gösteren bir veri yoktur. Eğer PAH hastalarında konjenital kalp hastalığı veya sağdan sola şant yoksa ciddi arteriyel hipoksemi beklenmez.

Eldeki veriler gece uygulanan oksijen tedavisinin Eisenmenger sendromunun seyrinde bir değişikliğe neden olmadığını göstermiştir (120). PAH hastalarında oksijen etkinliğini araştıran çalışma yetersiz olduğundan KOAH'lı hastalardaki öneriler (121). PAH hastalarına uyarlanmıştır. Buna göre PaO₂ değeri hedefi 60 mmHg(veya 8 kPa) olup bu değerin altında olan hastalara oksijen tedavisi önerilmelidir.

2.1.8.1.e. Kardiyovasküler ilaçlar

Sol kalp hastalıkları ve sistemik hipertansiyonda kullanılan ACEİ, ARB, anjiyotensin reseptör-nepriisin inhibitörleri (ARNİ), SGLT-2 inhibitörleri, beta-blokörlerin PAH hastalarında yararlı olduğunu gösteren bir çalışma yoktur. Ayrıca bu ilaçlar kan basıncını veya kalp hızını veya her ikisini de düşürebildiğinden dikkatli kullanılmalıdır.

2.1.8.1.f. Anemi ve demir eksikliği

PAH hastalarında demir eksikliği yaygın olarak görülür. Demir eksikliği; ferritinin 100µg/L'nin altında veya serum ferritin 100–299µg/L arasında iken transferrin saturasyonunun %20'nin altında olması olarak tanımlanır. (122). PAH hastalarında demir eksikliği; bozulmuş miyokard fonksiyonlarıyla, semptomların kötüleşmesiyle ve artmış mortalite ile ilişkilidir (123,124). Bu nedenlerden dolayı PAH hastalarının demir düzeyinin düzenli olarak takibi gerekir. Demir eksikliği olan hastalarda i.v. destek tedavisi önerilir (125-127).

2.1.8.1.g. Aşılama

Genel sağlık önlemleri çerçevesinde PAH hasta grubuna en azından influenza, Streptococcus pneumoniae ve SARS-CoV-2 aşıları yapılmalıdır.

2.1.8.1.ğ. Psikososyal destek

PH tanısı alan hastalarda ve yakınlarında psikolojik, duygusal ve sosyal olarak ciddi şekilde etkilenirler. PAH hastalarında depresyon, anksiyete, uyum bozuklukları sık olarak görülür. Ayrıca PAH hastalarında çalışma kabiliyetinde azalma ve gelirden azalma görülür (128-133). Hekimin hastaya empatik ve umutlu yaklaşması önemlidir. Hastalıkla ilgili farkındalık ve doğru bilgilendirme önemlidir, karar alma mekanizmasında hastanın da yer alması için gereklidir. Hastanın ihtiyacı halinde psikolog/psikiyatriye yönlendirmek, gerekirse psikofarmakolojik destek sağlamak, hastayı hasta destek gruplarına yönlendirmek, doğru zamanda palyatif bakım merkezlerine yönlendirmek gereklidir (134,135).

2.1.8.1.h. Tedaviye bağlılık

Medikal tedaviye bağlılık başarılı PAH tedavisinde anahtar role sahiptir. Medikal tedaviye bağlılığı etkileyen hasta kaynaklı nedenler (demografik yapı, bilişsel yetersizlik, polifarmasi, ilaç yan etkileri, psikolojik olarak sağlıklı olma hali, sağlıkla ilgili bilinçlilik durumu, hastanın tedaviyi ve komorbiditeleri anlayıp anlamadığı) ve hekim kaynaklı nedenler (alanındaki uzmanlığı, kılavuzların farkındalığı, multidisipliner takım yaklaşımı) mevcuttur (136). Yeni çalışmalar PAH medikal tedavisine bağlılığın yeterli düzeyde olmadığını göstermektedir (137,138).

Özellikler PAH tedavisine bağlı yan etkiler nedeniyle hastanın ilacı bırakması görülebilmektedir. PAH tedavisinin devamlılığını multidisipliner bir takım periyodik olarak sıkıca takip etmelidir. Tedaviyi kesmenin olası sonuçları anlatılmalı, hastaya hastalığın seyriyle, ilaçlarla ve yan etkileriyle ilgili bilgi verilerek hasta karar verme sürecine dahil edilmelidir.

2.1.8.2. Özgül İlaç Tedavisi

2.1.8.2.a. Kalsiyum kanal blokerleri

Akut vazoreaktivite testi pozitif olarak sonuçlanan hastaların tedavisinde KKB kullanılması ile olumlu sonuçlar gösterilmiştir (100,139). IPAHA, HPAHA veya ilaç ilişkili PAH hastalarının %10'undan azında pozitif sonuç görülebilirken diğer PAH alt tiplerindeki vazodilatör cevap uzun süreli KKB tedavisinin yararını göstermez (100,139,140).

PAH'ta en çok kullanılan KKB'ler nifedipin, diltiazem ve amlodipindir (100,139). Amlodipin ve felodipin iyi tolere edilebildiğinden ve uzun yarı ömürlerinden dolayı daha sık olarak kullanılır. En sık görülen yan etkileri sistemik hipotansiyon ve periferik ödemdir. Pozitif akut vazodilatör cevap veren, KKB kullanan hastalar ilacın güvenliği ve etkililiği açısından 3-6 ayda bir değerlendirilmelidir (SKK de dahil olacak şekilde). Tekrar yapılan vazoreaktivite testinde tedaviye dirençli akut vazoreaktivite saptanırsa KKB dozunun artırılması gerekir. Eğer hastanın fizik kapasitesi WHO FK Klas I veya II ise, hemodinamik iyileşme gösterilmişse ilaca verilen cevap tatmin edici olarak değerlendirilir. Tedaviye cevap yetersizse diğer PAH ilaçlarıyla kombinasyon önerilmektedir. Vazoreaktivite testi negatif olanlar veya test yapılmamış olan hastalarda KKB kullanılması olası ciddi yan etkilerden dolayı önerilmez (141).

2.1.8.2.b. Endotelin reseptör antagonistleri

Endotelin-1'in pulmoner arter düz kas hücreesindeki endotelin A ve endotelin B reseptörüne bağlanması ile vazokonstriksiyon ve proliferasyon meydana gelir (Şekil 2.1) (142). Endothelin B reseptörleri en çok pulmoner endotelial hücrelerde bulunur ve vazodilatasyona neden olur. Ancak selektif endotelin A reseptör blokajı ile non selektif

endotelin A ve B reseptör blokajının PAH tedavisinde etkisi benzerdir (142). Teratojenik etkilerinden dolayı endotelin reseptör blokörleri gebelerde önerilmez (143).

2.1.8.2.b.i. Ambrisentan

Endotelin A reseptörünü selektif olarak bloke ederek etki gösteren oral kullanılan bir ajandır. Yetişkinlerde onaylanmış kullanım dozu günlük 5 veya 10 mg'dır. PAH hastalarında semptomları azalttığı, egzersiz kapasitesini ve hemodinamik durumu iyileştirdiği, klinik kötüleşmeyi durdurduğu gösterilmiştir (144). Ambrisentan kullanımında periferik ödem rapor edilmiştir ancak karaciğer testlerinde bozulma izlenmemiştir.

2.1.8.2.b.ii. Bosentan

Oral kullanılan, egzersiz kapasitesinde iyileşme, WHO-FK sınıfında düzelme, hemodinamik parametrelerde düzelme sağlayan klinik kötüleşmeyi engelleyen bir nonselektif endotelin reseptör antagonistidir (145). Yetişkinlerde önerilen kullanım dozu günde 2 kez 125 mg'dır. Hastaların yaklaşık %10'unda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülür. Bu etki doza bağımlıdır ve bu ilacı alan hastalarda aylık karaciğer fonksiyon testi bakılması önerilir (146).

2.1.8.2.b.iii. Masitentan

Oral kullanılan, egzersiz kapasitesinde iyileşme sağlayan, klinik kötüleşmeyi engelleyen bir nonselektif endotelin reseptör antagonistidir (147). Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma yaptığı gösterilmemiştir ancak hastaların yaklaşık %4'ünde hemoglobin değerlerinde düşme ($\leq 8\text{g/dL}$) yapabilir (147).

2.1.8.2.c. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve guanilat siklaz uyarıcıları

Nitrik oksit tarafından çözünebilir guanilat siklazın (sGC) uyarılması hücre içindeki ikincil haberci siklik guanozin monofosfatın (cGMP) artışına neden olur (Şekil 2.1). Bu yolak cGMP'nin fosfodiesterazlar tarafından parçalanması üzerinden negatif geri-bildirim sistemiyle kontrol edilir. Fosfodiesterazlardan fosfodiesteraz 5 (PDE5) akciğerin vasküler dokularında bol miktarda bulunur (148). PDE5 inhibitörleri ve sGC uyarıcıları bu yollar

üzerinden etki ederler. Nitratlarla veya başka PDE5 inhibitörleri ile kombine edilmeleri sistemik hipotansiyon yapabildiğinden kesinlikle önerilmez (149)

2.1.8.2.c.i. Sildenafil

Sildenafil oral olarak aktif, potent, selektif bir PDE5 inhibitörüdür. RKÇ'ler PAH hastalarında sildenafilin (ek tedavi kullansın veya kullanmasın) egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinamik parametreler üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (150-152). Önerilen sildenafil dozu günde 3 kez 20 mg'dır. Hafif veya orta şiddette yan etkiler gözlenebilmekte olup bu yan etkiler vazodilatasyona bağlıdır (baş ağrısı, flushing, burun kanaması vb.).

2.1.8.2.c.ii. Tadalafil

Günde bir kez kullanılan bir PDE5İ'dir. 406 PAH hastasının (%53'ü bosentan tedavisi de almakta iken) araştırıldığı bir çalışmada 40 mg'a kadar kullanılan tadalafilin egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinamik parametreler üzerinde olumlu etkisi olduğu ve klinik kötüleşmeyi engellediği gösterilmiştir (153). Yan etkileri sildenafille benzerdir.

2.1.8.2.c.iii. Riociguat

PDE5 enzimi nitrik oksit-cGMP aktivitesini cGMP yıkılımını azaltarak arttırırken sGC uyarıcıları cGMP üretimini enzimi direkt olarak uyarak hızlandırır (154). 443 PAH hastasıyla yapılan bir RKÇ'ye göre riosiguat kullanan hastalarda (günde 3 kez 2.5 mg); egzersiz kapasitesinde, hemodinamide, WKO-FK'da, klinik kötüleşme üzerinde olumlu sonuçlar görülmüştür (155). Riosiguatın yan etkileri PDE5İ ile benzerdir.

2.1.8.2.d. Prostatiklin analogları ve prostatiklin reseptör agonistleri

PAH hastalarında prostatiklin metabolik yolağında disfonksiyon gözlenir. Pulmoner arterlerde daha az prostatiklin sentaz üretilir ve prostatiklinlerin üriner metabolitlerinde azalma gözlenmiştir (156). Prostatiklin analogları ve prostatiklin reseptör agonistleri; güçlü vazodilatör etki gösterir, trombosit agregasyonunu inhibe eder, hem hücre koruyucu hem anti-proliferatif etki gösterir (157). En sık görülen yan etkileri sistemik vazodilatasyona bağlı olarak oluşan baş ağrısı, flushing ve çene ağrısıdır.

2.1.8.2.d.i. Epoprostenol

Epoprostenol kısa bir yarı ömrü (35 dk.) olan, infüzyon pompası veya kalıcı tünelli katater ile devamlı olarak i.v. uygulanması gereken bir ajandır. İPAH(WHO-FK III veya IV) ve SSc ile ilişkili PAH hastalarıyla yapılan 3 RKÇ’de etkililiği gösterilmiştir (158-160). Bu ilaç ile semptomlarda, egzersiz kapasitesinde, hemodinamik verilerde ve mortalitede iyileşme olduğu gösterilmiştir (158). Kalıcı kataterle ilgili; pompa disfonksiyonu, lokal bölge enfeksiyonu, katater obstrüksiyonu ve sepsis gibi komplikasyonlar bildirilmiş olup enfeksiyonlardan kaçınılması önerilmektedir (161,162).

2.1.8.2.d.ii. Iloprost

Iloprost inhale kullanım için onay almış bir prostasiklin analogudur. 1 RKÇ’de günde 6 veya 9 tekrarlayan iloprost alan ve placebo verilen PAH ve KTEPH hastaları karşılaştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada placebo grubuyla karşılaştırıldığında iloprost grubunda; egzersiz kapasitesinde artma, semptomlarda iyileşme, klinik olay sıklığında azalma ve PVR’de azalma görülmüştür (163).

2.1.8.2.d.iii. Treprostini

Sc., i.v., inhale veya oral yolla uygulanabilir. S.c. Treprostininin PAH hastalarında egzersiz kapasitesi, hemodinamik parametreler ve semptomlar üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (164). İnfüzyon bölgesinde ağrı en sık karşılaşılan yan etkidir ve bu hastaların %8’inde ilacın bırakılmasına sebep olmuştur (164).

İnhale treprostininin; 6DYM, NT-proBNP ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (165). Henüz Avrupa’da veya Türkiye’de kullanımı onaylanmamıştır.

2.1.8.2.d.iv. Beraprost

Kimyasal olarak stabil olan ve oral olarak aktif olan bir prostasiklin analogudur. 2 RKÇ’de PAH hastalarında kısa vadede egzersiz kapasitelerinde düzelme sağladığı gösterilmiştir (166,167). Henüz Avrupa’da ve Türkiye’de onay almamıştır.

2.1.8.2.d.v. Seleksipag

Seleksipag oral olarak kullanılabilen, selektif bir prostasiklin reseptör agonistidir. Farmakolojik olarak prostasiklinden farklıdır. Olay-odaklı 1156 hastanın alındığı bir Faz 3 RKÇ’de seleksipag’ı tek başına veya ERA ve PDE5i’leriyle ikili olarak kullanan hastalarda kompozit morbidite/mortalite oranlarının %40 oranında azaldığı gösterilmiştir(168). En sık yan etkileri; baş ağrısı, mide bulantısı ve çene ağrısıdır.

2.1.9. PAH’ta özel durumlar

2.1.9.1. Gebelik

Tarihsel olarak bakıldığında PAH’li veya diğer gruplara bağlı ciddi PH olan gebe kadınlarda anne ölüm oranının %56’ya kadar, neonatal ölüm oranının %13’e kadar çıkabildiği gösterilmiştir (169). Mortalitenin bu derece yüksek olması nedeniyle PAH hastalarında gebelikten kaçınılması daha önceki ESC kılavuzunda önerilmiştir (98,99). Bu hastalarda gebelik olması ön görülemeyen risklerle beraberdir ve PH progresyonunu hızlandırabilir (170). Bu kadınlarda gebelik sırasında veya sonrasında PH kötüleşebilir. Bu yüzden hekimler olası risklerle ilgili hasta ve yakınlarını iyice bilgilendirmelidir, gebelik kararı bu şekilde verilmelidir. Eğer hastalık kontrol altına alınamamışsa, orta veya orta-yüksek risk grubundaysa, sağ ventrikül disfonksiyonu mevcutsa gebeliğin erken sonlandırılması önerilmelidir. Hastalık kontrol altına alınmışsa, hasta düşük risk profilindeyse, istirahat halinde hemodinamik verileri normalse hasta kararına bağlı yaklaşım düşünülmelidir.

PH tanılı kadın gebe kaldığında veya gebe bir kadına PH tanısı konduğunda hemen tedavi başlanmalıdır. Bu hastaların tedavisi multidisipliner bir takım varlığında, gebe PH hastalarının takibinde deneyimli ileri merkezlerde yapılmalıdır. Eğer gebelik devam edecekse endotelin reseptör antagonistleri, riosigat, seleksipag teratojenite riskleri nedeniyle kesilmelidir (171). Sınırlı miktarda kanıt olmasına rağmen KKB’ler, PDE5 inhibitörleri, prostasiklin analoglarının güvenli olduğu düşünülmektedir (172,173).

2.2. KTEPH

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (4. grup) KTEPH, majör damar tromboembolisi sonucunda, PA'nın tıkanması ile oluşan bir yeniden biçimlenme (remodeling) hastalığıdır. KTEPH'nin semptomatik bir pulmoner emboli olayından sonraki ilk 2 yıllık süre zarfında toplam insidansının %0,1-9,1 olduğu görülmüştür (174). Hata payının fazla olması, büyük olasılıkla, sevk yanılgıları, erken semptomların az olması ve akut PE ile önceden beri var olan KTEPH kliniğinin ayırt edilmesindeki güçlüklerden kaynaklanmaktadır (175). KTEPH'nin gerçek prevalansı ve yıllık insidansı tam olarak bilinmese de, bazı veriler bu durumun yıl başına yaklaşık milyonda 5 kişide görülebileceğini ortaya koymaktadır (176).

2.2.1. Tanı

PE sonrasında rutin KTEPH taraması güncel kanıtlarla desteklenmemektedir; önemli sayıda KTEPH olgusu, geçirilmiş akut PE öyküsü olmadığı halde gelişmiştir. Hastaların tanı sırasındaki medyan yaşı 63'tür ve her iki cins de eşit derecede etkilenmektedir (177). Klinik semptomlar ve bulgular özgül değildir ya da KTEPH'in erken döneminde görülmez. Sağ kalp yetersizliği bulguları ancak ilerlemiş hastalıkta belirgin hale gelir. Bu nedenlerle KTEPH tanı konulması zor olan sinsi bir hastalıktır; uzmanlaşmış merkezlerde bile, semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen süre ortalama 14 aydır (178). Eğer varsa, KTEPH'nin klinik semptomları, akut PE ya da İPAH 'ninkilere benzeyebilir. KTEPH'de ödem ve hemoptizi daha sık izlenirken, İPAH'de senkop daha sık olarak görülür (179). KTEPH tanısı bu hastalığı 'subakut' PE'den ayırt edebilmek için en az 3 aylık etkili antikoagülasyondan sonra elde edilen bulgulara dayanarak konur. Bu bulgular sağ kalp kateterizasyonunda PAUB düşük iken (≤ 15 mmHg) ortalama PAB'ın yüksek olması (≥ 25 mmHg), akciğer sintigrafisinde uyumsuz perfüzyon defektleri ve yüksek rezolüsyonlu BT anjiyografi, MR görüntüleme ya da klasik pulmoner sineanjiyografi ile görülen önceki bölümlerde de anlatılan KTEPH ile ilişkili bulguların olmasıdır. Bazı hastalar, özellikle çift taraflı obstrüksiyonu olmayanlar, semptomatik olmalarına rağmen, istirahat halinde pulmoner hemodinami bulguları normal olarak başvurabilir. Bu hastalarda da KTEPH olduğu düşünülerek ona göre tedavi uygulanmalıdır. Halen bu kronik tromboembolik pulmoner vasküler hastalık durumunu ifade edecek uygun bir terminoloji bulunmamaktadır.

Tedavi yöntemleri olarak cerrahi tedavi, ilaç tedavisi ve girişimsel tedaviler kullanılmaktadır.

2.3. İnflamasyon *(180)

İnflamasyon: hücre hasarına ve enfeksiyona dokunun vasküler dolaşımı ve inflamatuvar hücreleri arttırmasıyla verdiği cevaptır. Hem inflamasyonun sebebini (örn:mikroorganizmalar ve toksinler) hem de sonuçlarını (örn: nekrotik hücreler) ortadan kaldırmak amaçlanır. 5 aşamada meydana gelir:

1) *Tanıma (Recognition):* Mikrobial ürünler ve salgılanan diğer kimyasallar hücredeki reseptörlere bağlanarak inflamasyonu başlatır. Bu durum inflamatuvar mediatörlerin üretilmesini uyararak inflamatuvar cevabı başlatır.

2) *Toplanma (Recruitment):* Lökosit ve plazma proteinlerinin dolaşımdan dokuya toplanmasıdır.

3) *Temizlenme (Removal):* İnflamatuvar cevabın uyarılmasıyla genellikle fagositer hücreler aracılığıyla ölü hücrelerin ve mikropların ortadan kaldırılmasıdır.

4) *Düzenlenme(Regulation):* İnflamatuvar süreçte hedeflenen duruma ulaşıldığında(hedef ölçü hücreler ve mikropların ortadan kaldırılması) inflamatuvar süreç durdurulur.

5) *Tamir(Repair):* Rejenerasyon ve bağ dokunun hasar göre dokunun yerini almasıyla gerçekleşen tamir sürecidir. Bu süreçte kan damarları, fagositik lökositler, antikolar ve kompleman proteinleri rol oynar. Ancak bu duruma sıklıkla lokal doku harabiyeti ve buna bağlı bulgu ve semptomlar eşlik eder(ağrı gibi). Bu durum genelde kendini sınırlandırır ve sekelsiz ortadan kalkar. Eğer bu inflamasyon süreci yeterli olarak denetlenmezse, kontrolsüz bir şekilde devam ederse akut ve kronik bazı hastalıkların sebebi haline gelir. (örn: otoimmün hastalıklar, alerji gibi) İnflamasyonun metabolik, dejeneratif ve genetik başka hastalıkların oluşumunda da katkısı olduğu bilinmektedir (örn: Alzheimer hastalığı, diyabet, kanser vb.). İnflamasyon lokal veya sistemik olabildiği gibi akut veya kronik olarak da gelişebilir.

Tablo 2.3. Akut ve Kronik İnflamasyonun Temel Özellikleri

İnflamasyon karakteristiği	Akut	Kronik
Süre	• Hızlı başlayan, genellikle uyarıcı faktörler ortadan kalktığında kendini sınırlayan bir inflamasyon sürecidir. • Dakikalar-saatler içinde başlar, saatler-günler sürebilir.	• Ortadan kaldırılması zor uyarıcı faktörler tarafından başlatılır. Akut inflamasyonu takiben veya de novo olarak oluşabilir. • Günler içinde başlar, uzun süre devam eder.
Hakim hücre tipi	Nötrofiller	Monosit/makrofajlar ve lenfositler
Doku zedelenmesi	Genellikle kendini sınırlar.	Daha çok doku harabiyeti ve skar dokusu vardır.
Klinik belirti	• 4 temel bulgu görülür: rubor(kızarıklık), tumor(şişlik), calor(ısı artışı), dolor(ağrı). • 5. olarak işlev kaybı görülebilir.	• Lokal ve sistemik belirtiler daha siliktir. • 5. bulgu işlev kaybı görülebilir.

İnflamasyonun Nedenleri:

Enfeksiyonlar: En sık nedenidir. Mikroorganizmaların salgıladığı toksinler, içeriğindeki antijenler inflamasyonu uyarır. Mikrobu türüne, konağın patojene verdiği cevaba ve özelliklerine göre hafiften ciddiye kadar verilen inflamatuvar cevap değişkenlik gösterir.

Doku nekrozu: hücre ölümünün nedeninden (iskemi, travma vb.) bağımsız olarak inflamasyonu artırır.

Yabancı maddeler: kendileri veya yol açtığı travma ya da eşlik eden mikroplar ile inflamasyonu uyarırlar. Gutta ürik asit kristalleri gibi endojen kökenli de olabilirler.

İmmün reaksiyonlar/hipersensivite: Normalde koruyucu bir görev üstlenen immün sistem uygunsuz bir şekilde aktive olursa, vücuttaki kendi antijenlere karşı immün cevap oluşturursa o kişinin kendi dokusunda harabiyete neden olur (örn: otoimmün hastalıklar). Bu aktivasyon durumu ortadan kaldırılmazsa inatçı ve tedavisi zor bir inflamasyon süreci devam eder, morbidite ve mortalitede artmaya neden olur.

Mikropların ve hasarlı hücrelerin tanınması:

1. Hücrelerdeki mikropları tanıyan reseptörler (örn:Toll Like Reseptörler(TLR))
2. Hücre hasarını algılayan reseptörler (örn:Nod Like Reseptörler(NLR))
3. İnflamasyona dahil olan diğer hücresel reseptörler

4. Dolaşımdaki proteinler (örn:kompleman proteinleri, mannoz bağlayan lektin)

2.3.1. Akut İnflamasyon

Vasküler ve hücrel cevaptan oluşur.

a) Artmış kan akımı ve vasküler geçirgenlik artışı

Vasküler değişiklikler eksudasyonu arttırmak için meydana gelir (örnek: plazma proteinlerinin ve lökositlerin enflame bölgeye gelmesi).

Eksuda: Yüksek proteinli ekstravasküler sıvı ve hücre artıklarından oluşur.

Transuda: Düşük protein konsantrasyonlu ekstravasküler sıvıdır. Hücre yoktur veya çok azdır. Genelde vasküler geçirgenlik artışı olmadan damar duvarındaki osmotik ve hidrostatik basınç farkından dolayı oluşur.

Ödem: İnterstisyel alanda veya seröz boşluklarda sıvı birikimidir. Eksuda veya transuda vasfında olabilir.

b) Kan akımındaki değişiklikler (vazodilatasyon ve staz)

Vazodilatasyon: akut inflamasyonun en erken bulgularındandır. Önce arteriollerde başlar ardından yeni kapiller yataklar açılır. Başta histamin olmak üzere çeşitli mediatörlerin vasküler düz kas hücrelerine etki etmesiyle başlar. Artmış kan akımı ısı artışı ve kızarıklığa neden olur. Bu durum ve sonuç olarak vasküler geçirgenlikteki artış (sıvı ekstravazasyonu ile beraber) staza neden olur. Bu durum vasküler konjesyon ve lokalize kızarıklık olarak kendini gösterir. Kandaki lökositler (özellikle nötrofiller) vasküler endoteliumda marjinalasyon ve interstisyel alana geçiş yapar.

c) Postkapiller venüllerde geçirgenlik artışı

Endotelial hücrelerin kontraksiyonu ve hasarı sonucunda oluşur.

Endotelial hücre kontraksiyonu: hızlı geçici cevap; sebep olan mediatöre maruziyetten hemen sonra, hızlıca başlar. Kısa ömürlüdür (15-30 dk.), ancak 2-12 saate kadar uzayabilir (örn: güneş yanığı). Histamin, bradikinin, lökotrien gibi mediatörler aracılığıyla olur. Bu mediatörlerin etkisiyle endotelial hücreler arasındaki boşluklar genişler.

Endotelial hasar: Genellikle hızlı oluşan ve kalıcı değişikliklerdir. Hasar tamir olana veya damar tromboze olana kadar devam eder. Direkt fiziksel hasara, mikroplara, mikropların salgıladığı toksinlere veya adheze olan nötrofillerin reaksiyonu şiddetlendirmesiyle oluşur. Bu durum endotelial hücre nekrozuna ve ayrılmasına neden olur.

d) Lenfatik sistem cevabı

İnflamasyona sekonder vasküler permeabilite artışından dolayı ekstraselüler sıvı artışı mevcuttur. Ekstraselüler sıvı artışına bağlı lenfatik akım artışı görülür. Lenfatik akım artışına bağlı lenfatik vasküler proliferasyon görülebilir. Lenfatikler sekonder olarak inflame olabilir (lenfanjit) ve döküldüğü lenf nodları da etkilenebilir (reaktif/inflamatuvar lenfadenit).

e) İnflamasyon bölgesine lökositlerin toplanması

Vasküler yapıda meydana gelen değişikliklerden sonra özellikle nötrofiller ve makrofajlar inflamasyon bölgesine gelir, fagositik özellikleriyle mikropları ve yabancı maddeleri ortadan kaldırırlar. Makrofajlar ayrıca tamir sürecinde rol oynayan büyüme faktörleri salgırlar. Lökositlerin göçü aşamalı olarak gerçekleşir. Adezyon molekülleri ve kemokin adı verilen sitokinler bu süreci kontrol eder.

i. Marjinasyon, yuvarlanma ve tutunma: Kan göllenmesi daha çok lökositin marjinasyonuna neden olur(kan akımının etkisiyle endoteliuma yaklaşıp yavaşlarlar ve yuvarlanma harekete yaparlar). Ardından lökositler endoteliumdan gelen sinyaller sayesinde adezyon molekülleri aracılığıyla endoteliuma tutunur. Doku makrofajlarından, endotelial hücrelerden ve mast hücrelerinden salgılanan (Tümör Nekroz Faktör)TNF, IL-1 gibi kemokinler bu süreci uyarır. Bu süreçte rol alan adezyon molekülleri selektinler ve integrinlerdir.

ii. Endotelium ve damar duvarından geçiş: Lökositler kemokinlerin uyarısıyla endotelial hücreler arası boşluklarda geçer (transmigrasyon/diapedez). Postkapiller venüllerde, kemotaktik proteinlerin az olduğu yerden çok olduğu yere doğru geçiş olur. Lökositler interselüler aralıktan geçtikten sonra kollajenazlar yardımıyla bazal membranı geçerek ekstraselüler alana ulaşır.

iii. Dokuda kemotaktik ajana doğru göç: Hem ekzojen (örn: bakteriyel ajanlar), hem endojen(IL-8, kompleman proteinleri, araşidonik asit(AA) metabolitleri-lökotrien B4 gibi) kemoatraktanlar olarak lökositlere etki ederler. Bu maddelerin hepsi lökositlerde kendi reseptörlerine bağlanırlar. Hücre iskeletinde değişiklikler meydana getirip filopod denilen yalancı ayakları oluştururlar.

Akut inflamasyonda temel rol oynayan hücre tipi inflamasyonun süresine göre değişmektedir. İlk 6-24 saatte baskın hücreler nötrofillerdir. 24-48 saatlik dönemde ise monosit/makrofajlardır.

f) Etken ajanın fagositoz yoluyla ortadan kaldırılması: Fagositer hücrelerin (nötrofiller ve makrofajlar) mikropları ve hasarlı hücreleri tanıyarak aktive olmasıyla başlar. Fagositoz ve hücre içi öldürme yollarıyla etkenler ortadan kaldırılır.

i. Fagositik reseptör tarafından alınan partikülün bağlanması ve tanınması

ii. Fagositik vaküol formasyonunun oluşması

iii. Fagosome edilen materyalin hücre içi yok edilişi

g) Lökosit aracılı doku hasarı ve kontrolü: Aktive olmuş lökositler normal doku üzerinde hasara yol açabilirler. Bu durum özellikle ortadan kaldırılması güç enfeksiyonların yok edilmesi (örn: tüberküloz), inflamatuvar cevabın normal dokuya karşı uygunsuz şekilde gelişmesi(örn: otoimmün hastalıklar), genellikle zararsız olan maddelere karşı aşırı inflamasyon cevabı oluşması(örn: alerjiler) gibi durumlarda görülür. Fagolizozom içeriğinin ekstraselüler alana yayılması oluşan hasarı artırır. Özellikle fagosome edilemeyecek materyallerin varlığında(immün kompleksler gibi) , fagolizozom membranına hasar verebilecek maddeler varlığında (ürik asit kristalleri gibi) bu durum oluşur. Serum ve dokudaki antiproteazlar bu yıkıcı etkiyi sınırlarlar.

h) Akut inflamatuvar cevabın düzenlenmesi ve sona ermesi: Uyarıcı ajanın ortadan kalkmasıyla inflamatuvar mediatörlerin üretimi durur. Kısa ömürlü olan nötrofiller birkaç saat içinde apoptoz yoluyla ortadan kalkarlar. İnflamasyonun kendisi de terminasyon mekanizmalarını uyarır. Örneğin araşidonik asit metabolitleri proinflamatuvar lökotrienlerden antiinflamatuvar lipoksinlere doğru kayar, makrofajlardan TGF- β gibi antiinflamatuvar maddeler salınır.

i) Akut inflamasyonda görevli olan mediatörler:

Histamin: özellikle mast hücrelerinden salgılanır, arteriollerde vazodilatasyon venüllerde permeabilite artışına yol açar.

Araşidonik asit: mast hücreleri, lökositler ve trombositlerde bulunur. Metabolitleri olan prostaglandinler ve lökotrienler inflamasyonda görev alır.

PGD2 ve PGE2: vazodilatasyon ve damar geçirgenliğinde artışa yol açar. PGD2 önemli bir nötrofil kemoatraktanı iken PGE2 hiperaljeziye neden olur. Prostasiklin (PGI2) ise vazodilatasyon yapar ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Tromboksan A2 (TxA2) ise vazokonstrüksiyon yapar ve trombosit agregasyonunu uyarır.

Lökotrienler: 5-lipoksijenaz ile sentezlenir. Artmış damar geçirgenliği, kemotaksis, lökosit adezyonu ve aktivasyonundan sorumludur. Özellikle LTB4 (lökotrien B4), bronkospazm yapar. Lipoksinler ise AA'lardan 5-lipoksijenaz ile üretilmelerine rağmen anti-inflamatuvar etki yaparlar.

İnflamasyonda rol alan diğer maddeler; TNF, IL-1, komplemanlar, PAF, kininler ve bradikininlerdir.

Akut inflamasyon 3 şekilde sonuçlanabilir: tam resolüsyon, skarlaşma/fibrosis, kronik inflamasyona ilerleme.

2.3.2. Kronik İnflamasyon

Persistan uyarana uzamış (haftalar veya aylar süren) inflamatuvar cevabın görüldüğü, doku hasarlanmasının ve tamirinin beraber izlendiği bir tablodur. Nedenleri; persistan enfeksiyonlar (örn: tüberküloz, bazı mantarlar), hipersensitivite hastalıkları(örn: RA vb.), zararlı ajanlara uzun süre maruz kalmaktır (örn: silikozis).

Morfolojik olarak genelde makrofajlar, lenfositler, plazma hücreleri izlenir. Doku hasarlanması(uyaran ajana veya inflamatuvar hücrelere sekonder), iyileşme çabası (anjyogenez ve fibrosise sekonder yeni bağ dokusu oluşumu) izlenir.

Makrofajlar: Kronik inflamasyonda dominant olan hücre tipidir. Büyüme faktörleri ve sitokinler salgılar. Yabancı maddeleri yok ederler, doku harabiyetinde ve doku iyileşmesinde rol alırlar. İnflamasyon bölgesine nötrofile benzer şekilde göç ederek 48 saat içinde dominant hücre haline gelir. Bu hücreler fagositoz, sitokin salınımı, doku tamiri, T-

lenfositler ile temas gibi görevleri yerine getirir. Makrofajlar klasik ve alternatif yoldan aktive olabilir.

Lenfositler: Mikrobial partiküller, endojen etkenler T ve B lenfositlerini uyarır. Bu durum hafıza hücrelerini uyarır. Bu hücreler kronik inflamasyon ve ciddi skar dokusu ile ilişkilidir. CD4+ hücreler yaptığı görevlere göre 3'e ayrılır.

1) TH1 hücreler: IFN- γ salgılayarak klasik yol üzerinden makrofaj aktivasyonu yaparlar.

2) TH2 hücreler: IL-4, IL-5 ve IL-13 üreterek alternatif yol üzerinden makrofajları uyarırlar. Bunun yanında eosinofilleri uyarak etki ederler.

3) TH17 hücreler: IL-17 ve diğer sitokinleri salgılayarak nötrofil ve monositleri uyarırlar.

Bunun yanında B lenfositler, eosinofiller, mast hücreleri kronik inflamasyonda rol alabilirler.

a) Doku Tamiri

Rejenerasyon ve skarlaşma mekanizmaları ile doku tamiri yapılır.

Rejenerasyon: Hasar görmüş yapıların yerini normal hücrelerin almasıdır. Dokudaki rejenere olma yeteneğine sahip hücreler veya dokudaki kök hücreler tarafından gerçekleşir. Normal doku restorasyonu kalan dokunun yapısal olarak sağlam olması durumunda gerçekleşebilir. Ancak infeksiyon veya inflamasyon durumunda skar dokusu oluşumu da gerçekleşir.

Hücre Proliferasyonu: Büyüme faktörleri, çevredeki hücrelerin tahribatı sonucunda salınıp makrofajları, epitel hücrelerini ve stromal hücreleri uyarır. Bu hücre içinde değişikliklere yol açarak DNA replikasyonunu ve proliferasyonu uyarır.

Rejenerasyon hızı dokunun rejenerasyon kapasitesi ve dokuda kök hücre varlığına bağlıdır. Bu açıdan bakıldığında hücreler labil(rejenerasyon kapasitesi yüksek) ve stabil (rejenerasyon kapasitesi düşük) ve kalıcı hücreler (rejenerasyon izlenmez-skarlaşma izlenir) olarak üçe ayrılır.

Proliferasyon hepatosit hücresi üzerinden şu sırayla gerçekleşir:

1) *Hazırlık fazı*: Kupffer hücrelerinden IL-6 gibi sitokinler salgılanarak hücre büyüme faktörüne duyarlı hale gelir.

2) *Büyüme fazı*: HGF ve TGF- α gibi büyüme faktörleri salgılanarak hücre uyarılır. Hücre döngüsü başlar. Replikasyon sırasında pek çok gen aktive olur, transkripsiyon faktörleri artar.

3) *Durma fazı*: TGF- β gibi antiproliferatif sitokinlerin salgılanması sonucunda hücre tekrar sessiz faza geçer.

b) Skarlaşma

Doku rejenerasyon yeteneğinden yoksunsa veya onarılamayacak kadar hasar almışsa bağ doku tarafından oluşturulan fibrozis aracılığıyla gerçekleşir. Amaç dokunun stabilitesini ve normal işlevini sürdürmesini sağlamaktır, yenilenmek değildir.

Doku zedelenmesini takiben kanamayı önlemek ve fibrin için bir iskelet görevini yapacak olan hemostatik tıkaç trombosit hücrelerinden meydana gelir. İnflamasyonun oluşması ve gerilemesini takiben çeşitli hücreler dokuya gelir. Gevşek bağ doku, ince kapillerler ve inflamatuvar hücrelerden bir granülasyon dokusu oluşur. Bu dokuda daha sonra kolajen miktarı artar ve fibröz skar oluşur. Özellikle alternatif yoldan aktive olan makrofajlar salgıladıkları sitokinlerle bu süreci yönetir. Hasarlanmış dokuyu ve yabancı maddeleri yara bölgesinden temizler (180).

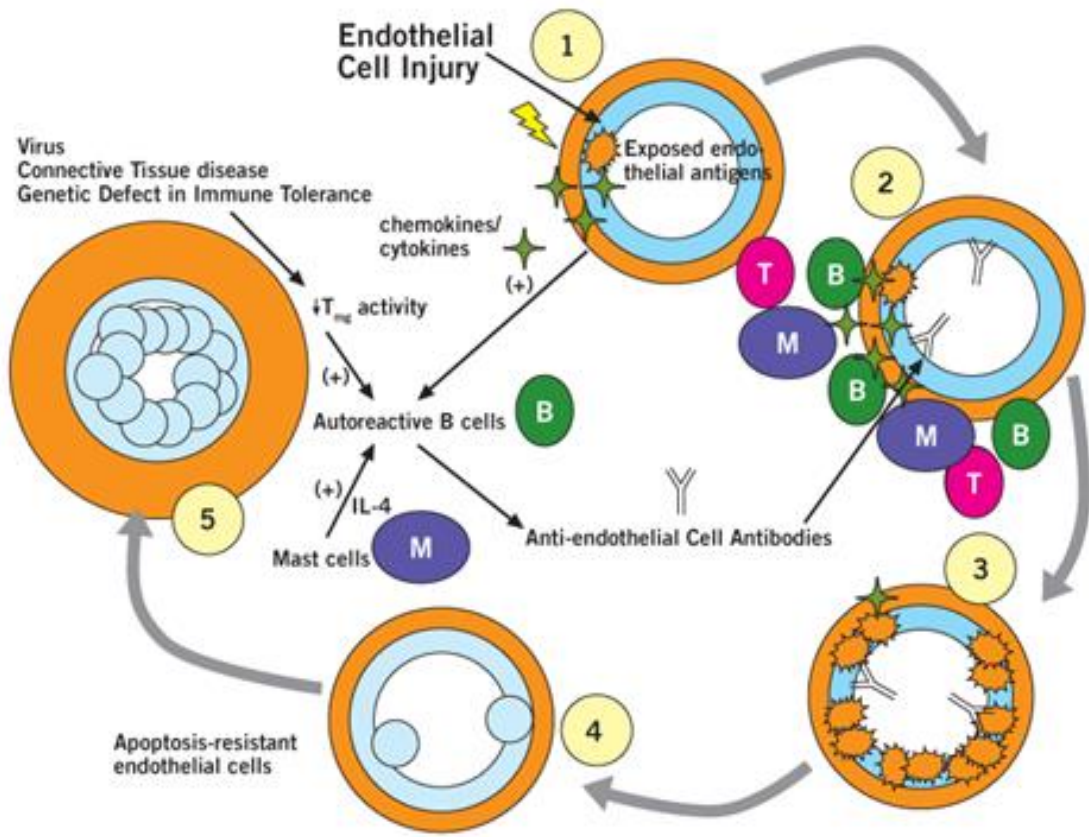
2.4. İnflamasyon ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Arasındaki İlişki

Etiyolojide yer alan tetikleyici faktörler farklı olsa da, tüm pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında, pulmoner arterlerde belirgin vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, fibrozis, tromboz gelişmektedir ve pulmoner arter basıncı progresif şekilde yükselmektedir (181). İdiyopatik PAH'da pulmoner arterlerde görülen değişiklikler tüm PAH grupları için prototip olarak kabul edilmektedir. İdiyopatik PAH'nin patogenezinin küçük musküler pulmoner arter ve arteriyollerdeki hasar sorumlu tutulmaktadır.

PAH etiopatogenezinde suçlanan bir önemli faktör de inflamasyondur. Son yıllarda PAH'da inflamasyonun da önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaya başlamıştır. Quarck R ve ark. (182) yaptığı yeni bir çalışmada hem PAH, hem de kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)'da inflamasyonun karakteristik belirteci CRP'nin kan düzeyi, pulmoner hipertansiyonun ciddiyeti ile paralel olarak yüksek bulunmuştur. Her iki hasta popülasyonunda da CRP düzeyi hem mortalite, hem de klinik kötüleşmeyi ön görmüştür. Pulmoner hipertansiyonlar içinde intralüminal trombozların organize olarak pulmoner arterleri tıkaması sonucunda gelişen KTEPH'de etiopatogenez farklı gibi dursa da, hücresele düzeyde de sistemik inflamasyonun arttığının gösterilmiş olması da pulmoner hipertansiyona giden süreçte inflamasyonun öneminin bir kanıtı olarak değerlendirilebilir (183). Üstelik akut emboli olguları ile karşılaştırıldığında KTEPH'da inflamatuvar hastalık prevalansı da belirgin yüksek saptanmıştır (184). PAH'da inflamasyonun rolünü düşündüren ilk bulgu, PAH'un pulmoner arterlerdeki tipik histopatolojik lezyonu olan pleksiform konstriktif lezyonlara genellikle makrofaj, mast hücreleri ve lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerin eşlik etmesidir (185). Üstelik sistemik lupus eritematozus (SLE) ve Sjögren gibi PAH'a yol açan durumlarda da akciğerlerde antikor-kompleman birikimleri gösterilmiştir (186,187). PAH'la giden bu gibi klinik tablolarda sistemik otoimmünitenin varlığı akciğer dolaşımının da immün süreçten etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir (188). PAH'da immün sistemin rolü olabileceğinin bir dayanak noktası da viral enfeksiyonlar ve immün yetmezlik durumlarında da PAH gelişebilmesidir (189).

Örneğin HIV, akciğerlerde esas olarak makrofajları infekte eder ve Nef, Tat and gp120 gibi viral proteinler için rezervuar oluşturur. Bu virüs partiküllerine kronik maruziyetin, düzenleyici (regülatuvar) T hücre yetersizliği ve artmış sitokin oluşumuyla pulmoner vasküler disfonksiyon gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir (189). Hayvan çalışmalarında HIV-1'de bulunan bazı proteinlerin vasküler remodelling ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (190). Nef proteini adı verilen bu protein; HIV enfeksiyonun erken dönemlerinde ortaya çıkar, esas etkisi CD4'ü azaltması ve majör doku-uyumu antijeni-1'i bloke etmesidir (190). Ayrıca interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör (TNF) α salınımını da uyarır. Bu nedenlerden dolayı HIV enfeksiyonunda virüse bağlı olarak immün yapının düzensizleşmesi ile konağın genetik özelliklerinin değişmesi birlikte vasküler remodellinge yol açtığı ileri sürülmüştür (189). HIV'den başka, insan gamma herpes virüs 8

(HHV8) ve Hepatit C virüsü de PAH'la ilişkili bulunmuştur. HHV8'nin Castleman hastalığı ve Kaposi sarkomu gibi proliferatif bozukluklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir: geniş bir pulmoner hipertansiyon serisinde pleksiform lezyonlarda yüksek oranda saptanmıştır (191). HCV enfeksiyonunda da patogenezi bilinmemekle birlikte %1-5 prevalansla pulmoner hipertansiyon gelişmektedir (192). Viral enfeksiyonlarda olduğu gibi PAH'la ilişkili pek çok durumda T hücrelerinin düzenleyici olarak varsayılan alt gruplarında CD4 T hücre defektleri (CD4 hücre yetersizliği, CD4/CD8 oranı azalması veya CD4+CD25+ yüzdesinin rölatif kaybolması) saptanabilmektedir (189).



Şekil 2.3. PAH'ta İnflamasyonun Patobiyolojisi

Splenektomi sonrasında PAH gelişebilmesi de, PAH'da immün sistemin rolü olduğu hipotezini desteklemektedir (193). PAH etiyopatogenezinde immün sistemde kontrolün bozulmasının da rolü olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, bu immün hasarın T hücrelerden mi yoksa B hücrelerden mi kaynaklandığı net değildir (189). İmmünolojik hastalıklarda genellikle, B hücreler üzerinde düzenleyici etkisi olan Treg hücrelerinde fonksiyonel bir bozukluk veya azalma sonucunda B hücrelerinin üzerindeki inhibisyon etkisi ortadan

kalkmakta ve oluşan oto-antikorlar, otoimmün süreci tetiklemektedir (194). B hücreleri üzerinde düzenleyici veya kontrol edici olarak tanımlanan Treg hücrelerin aktivitesinde azalma veya kaybolma olması, mast vb hücrelerinden kendiliğinden reaktif olan B hücrelerine uyarıların gitmesine yol açarak B hücrelerinin apoptozisten korunmasına ve patolojik antikor salgılamaları için uyarılmasına yol açar (195).

- İdiyopatik PAH hastalarında; %30-40 anti-nükleer antikor, %23 anti-Ku antikor ve %10-15 CD4 hücre anormalliği,
- HIV enfeksiyonunda CD4 sayısında azalma,
- HHV8 enfeksiyonunda CD4 sayısında azalma, CD4/CD8 oranında azalma,
- Hepatit C enfeksiyonunda CD4 sayısında azalma, CD4/CD8 oranında azalma, CD4+ CD25+ yüzdesinde azalma,
- Sklerodermada CD4 sayısı normal ama CD4+ CD25+ yüzdesinde azalma,
- Sistemik lupus eritematoziste CD4+ CD25+ yüzdesinde azalma
- Antifosfolipid antikor sendromunda CD4+ CD25+ yüzdesinde azalma
- Polimiyozitte CD4/CD8 oranında azalma
- Hashimoto tiroiditinde CD4/CD8 oranında azalma
- Sjögren sendromunda CD4 sayısında azalma izlenmektedir (189).

Pulmoner hipertansiyon gösterilmiş otoimmünite ile ilişkili viral ve bağ dokusu hastalıkları ve T hücre bulguları antifosfolipid antikor (AFA) pozitifliği bildirilmiştir (196-198). Vasküler endotele karşı gelişen antikorlar, endotelde apoptozisi uyartabilir ve endotel hasarının gelişmesinde önemli rol oynayabilirler. Anti-endotel antikorlar, PAH'la ilişkili olan SLE, mikst bağ dokusu hastalığı, AFA sendromu ve sklerodermada saptanmıştır (199, 200). PAH'un eşlik ettiği SLE ve Sjögren olgularında pulmoner arter duvarlarında antikor ve kompleman birikimi gösterilmiştir (187,188). Skleroderma ve AFA sendromunda endotele karşı gelişen oto-antikorların, endotelin apoptozisini uyartarak sistemik hastalık gelişiminin esas tetikleyicisi olabileceği öne sürülmüştür (201,202). Hem skleroderma, hem de AFA sendromunda dolaşımda CD4 ve CD25 T hücrelerinde belirgin azalma söz konusudur (203,204). Her 2 patolojide de endotel hasarını tetikleyerek PAH'ye yol açan oto-antikor gelişiminin genellikle viral enfeksiyon veya benzeri bir immünomodülatör etki sonucunda başladığı düşünülmektedir (205,206). Sklerodermaya bağlı PAH'de pulmoner

arter duvarındaki tipik pleksiform lezyonlarda makrofaj, T hücre ve mast hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltratlar (207) ve AFA sendromunda ise pulmoner kapillarit gösterilmiştir (208). Özetle skleroderma ve AFA sendromunda perivasküler infiltrasyon olasılıkla viral enfeksiyonla ilişkili, endotel hasarı, periferde CD4, CD25 hücre azalması, B hücrelerinde düzen kaybı ile antiendotel antikorlarla karakterizedir (189). PAH hastalarında dolaşımda inflamatuvar mediatörlerin de arttığı saptanmıştır ve ufak pulmoner arterlerden salgılanan bu kemokinlerin inflamatuvar hücre toplanmasına ve pulmoner arterlerde düz kas hücre (DKH) proliferasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (189).

İdiyopatik PAH'da IL-1 ve IL-6 serum düzeylerinde belirgin artış bildirilmiştir (208). Ayrıca, PAH'da interlökin 8 ailesinin anahtar sitokini olan CCL5'in [Regulated upon Activation, Normal T cell expressed and secreted (RANTES)] de akciğer dokusunda arttığı gösterilmiştir (209). CCL5, hafıza T hücreleri ve monositler için selektif bir kemoatraktan (çekici) olup endotelin dönüştürücü enzim-1 ve endotelin-1'i stimule ederek, PAH gelişiminde vasküler direnci arttıran vazokonstriksiyona katkıda bulunabilir (210). Tüm bu kemokinlerin, deneysel modellerde pulmoner arterlerde yeniden şekillenmede rol oynadığı öne sürülmüştür (189).

PAH gelişiminde inflamasyonun rolü fark edildikçe, antiinflamatuvar ajanların tedavide yararlı olup olamayacağı tartışmaları artmıştır. Ancak, PAH'da şimdiye dek sadece bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH'da immünsüpresif tedavinin etkinliği tedavi kılavuzunda yerini almıştır. Bugüne dek yapılmış plasebo kontrollü geniş bir çalışma olmaması da anti-inflamatuvar tedavinin PAH'da yeri olup olmadığı konusunun hala karanlık olmasına neden olmaktadır (211).

2.5. SII nedir?

Nötrofil (N), lenfosit (L) ve trombosit (P) sayılarına dayanan SII indeksi ($N \times P / L$) son zamanlarda giderek artan bir sıklıkla biyobelirteç olarak kullanılmaya başlandı. SII değerinin inflamasyonla yakın ilişkili olduğu kan CRP düzeyiyle orantılı olduğu bilinmektedir (212). Bu nedenle patogenezinde inflamasyon olduğu düşünülen hastalıkların tanı ve prognozunun belirlenmesi amacıyla SII ile pek çok çalışma yapılmıştır. Literatür

incelendiğinde bazı malignitelerin prognozu ile anlamlı ilişkisi olduğu, SII değeri yüksek olan hastalarda hastalığın daha agresif seyrettiği görülmüştür (213-216).

2.6. SII ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Arasındaki İlişki

Yukarıda da anlatıldığı gibi inflamasyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon arasında yakın bir ilişki olduğu görülmektedir. İnflamasyon sürecinin daha yoğun olduğu PAH hastalarında mortalitenin daha yüksek, prognozun daha kötü olduğu tahmin edilmektedir.



3. AMAÇ

Yapılan bu çalışmada; inflamasyonla doğrudan ilişkili olan SII gibi hızlı ve kolayca bakılabilen bir parametre ile hastaların mortalitelerinin öngörülebileceği hipotezi incelenmiştir.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda son on yılda Adnan Menderes Üniversitesinde prekapiller PH tanısı konan hastalarda (Grup 1 ve Grup 4) SII ölçülerek PH ve SII değerinin prekapiller PH' da mortalite üzerine öngördürücü etkisi araştırıldı. Bunun yanında klinik, biyokimyasal, ekokardiyografik, invazif hemodinamik verileri de incelendi, bu değerlerin mortalite ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı. Araştırılan parametreleri etkileyebileceği için KC-S tanısı olan (trombositopeni görülmesi nedeniyle) ve romatolojik hastalıkları olan hastalar (inflamatuvar sürecin aktif olması nedeniyle) çalışmaya dahil edilmedi. Steroid gibi kan parametrelerini etkileyen ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 23.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı aracılığıyla yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildikten ve normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için parametrik testler, normal dağılım göstermeyen değişkenleri için ise parametrik olmayan testler tercih edildi. Veriler, tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyrekler açıklığı), T-testi, Man-Whitney U ve Ki-Kare testleri, lojistik regresyon ve ROC (Receiving operator characteristic) eğrisi kullanılarak analiz edildi. Anlamlılık düzeyi ($p < 0.05$) olarak kabul edildi. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier yöntemi kullanıldı.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 hastanın 14'ü erkek (%28), 36'sı kadındır (%72). Çalışmaya prekapiller pulmoner hipertansiyon hastaları alınmış olup 32'si Grup 1 PH hastaları (%64), 18'i Grup 4 PH hastalarıdır (%36). Alınan 32 Grup 1 PH hastasının 11'i konjenital PAH grubundayken, 21'i ise idiopatik PAH grubundadır.

Çalışmada değerlendirilen 50 olgunun 23'ü (%46) mortalite grubunda yer alırken 27 (%44) olgu ise sağkalım grubunda yer aldı. Mortalite grubunun yaş ortalaması 67.96 ± 14.18 bulunurken bu değer sağkalım grubunda 52 ± 16.49 olarak saptandı ve bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.01$). Mortalite grubunda atriyal fibrilasyon ve koroner arter hastalığı, sağkalım grubuna göre daha yüksek oranda saptandı. Hastalara ait diğer demografik veriler ve gruplara göre dağılımları Tablo 5.1'de gösterildi.

Sağkalım grubunda hemoglobin için ortanca değer 12.9 bulunurken mortalite grubunda ise hemoglobine ortancası 10.9 saptandı ve farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.07$). Gruplar arasında hematokrit, lenfosit ve trombosit sayıları açısından da anlamlı farklılık gözlemlendi. Hematolojik parametrelerin gruplara göre dağılımı Tablo 5.2'de gösterildi.

Mortalite grubunda sistemik immün inflamasyon indeksi ortanca değeri 1266.4 bulunurken bu değer sağkalım grubunda 553.04 saptandı (Şekil-4). Mortalite grubu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek SII indeksi değerine sahipti ($p=0.003$). İnflamasyon parametrelerinin gruplara göre dağılımı Tablo 5.2'de gösterildi.

Biyokimyasal parametreler açısından gruplar arası farklılık değerlendirildiğinde, ürik asit, GFR, potasyum, albumin ve BNP parametreleri açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Biyokimyasal parametrelerin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel analizi Tablo 5.4'de gösterildi.

Ekokardiyografi parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve analizi Tablo 5.5 ile gösterildi. Gruplar arasında yalnızca sol atriyum çapı açısından anlamlı farklılık mevcuttu ve mortalite grubu daha yüksek sol atriyum çapına sahipti ($p=0.037$).

Sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ dal bloğu varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Gruplara ait EKG verileri Tablo 5.6'da gösterildi.

Grupların sağ kalp kateterizasyon verileri ve analizi Tablo 5.7 ile gösterildi. Ortalama pulmoner arter basıncı, sistolik pulmoner arter basıncı ve diyastolik pulmoner arter basıncı parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sağkalım grubu ile kıyaslandığında mortalite grubunda altı dakika yürüme testi ortanca değeri daha düşük bulundu ($p=0.027$). Gruplara ait fizik kapasite verileri Tablo 5.8 ile gösterildi.

İlaç tedavileri ve gruplara göre dağılımı Tablo 5.9. ile gösterildi. Gruplar arasında kalsiyum kanal blokeri, furosemid ve iloprost kullanımları açısından anlamlı farklılık gözlemlendi ($p>0.05$). Her üç ilaç da mortalite grubunda daha yüksek kullanım oranına sahip idi.

Çeşitli değişkenler ve mortalite arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan tek yönlü ve çok yönlü lojistik regresyon analizleri Tablo 5.10'te gösterilmiştir. Tek yönlü lojistik regresyon analizi sonrası, yaş, koroner arter hastalığı, SII indeks, kalsiyum kanal blokeri kullanımı ve furosemid kullanımı değişkenleri çok yönlü lojistik regresyon modeline dahil edildi. Analiz sonucunda, ileri yaş (odds ratio [OR]: 1.173; 95% CI:1.026-1.341, $p=0.019$), koroner arter hastalığı varlığı (odds ratio [OR]: 97.73; 95% CI:1.322-7223.62, $p=0.037$), kalsiyum kanal blokeri kullanımı (odds ratio [OR]: 82.515; 95% CI:1.635-4164.3, $p=0.027$), furosemid kullanımı (odds ratio [OR]: 13.127; 95% CI:0.766-255.095, $p=0.076$) ve SII indeks yüksekliği (odds ratio [OR]: 1.003; 95% CI:1.000-1.005, $p=0.019$) parametreleri mortaliteyi öngörmede istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.

Mortaliteyi öngörmede anlamlı rolü saptanan SII indeksi için kestirim noktası ROC eğrisi analizi aracılığıyla belirlendi (Şekil 5.2). Analiz sonucunda mortaliteyi öngören SII indeks değeri, %78.3 sensitivite ve %70.4 spesifite ile 769.53 olarak bulundu (AUC:0.749, %95 CI:0.605 – 0.892, $p=0.003$).

Kesme noktasının 769.53 olarak belirlenmesinin ardından Kaplan Meier yöntemi ile sağkalım analizi gerçekleştirildi. Takip süresi ortanca değerinin 36 ay olduğu çalışmada 3 yıllık sağkalım beklentisi SII indeks değeri <769.53 olan olgularda %75.5 bulunurken, SII indeks değeri >769.53 olan olgularda bu oran %52.3 olarak hesaplandı. Sağkalım beklentisi açısından gruplar arasında saptanan farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.01$) (Şekil 5.3).

Tablo 5.1. Gruplara Göre Demografik Verilerin ve Hasta Karakteristiklerinin Dağılımı

	Mortalite (n=23)	Sağkalım (n=27)	p değeri
Yaş (ort±ss)	67.96 ± 14.18	52 ± 16.49	0.01#
Cinsiyet n,(%)			0.579*
Erkek	5 (35.7)	9 (64.3)	
Kadın	18 (50)	18 (50)	
Hipertansiyon n,(%)	16 (59.3)	11 (40.7)	0.052*
Diyabetes mellitus n,(%)	9 (64.3)	5 (35.7)	0.126*
Hiperlipidemi n,(%)	5 (83.1)	1 (16.7)	0.082*
Atriyal fibrilasyon n,(%)	10 (71.4)	4 (28.6)	0.031*
Koroner arter hastalığı n,(%)	7 (87.5)	1 (12.5)	0.017*
Tanı alt tipi n,(%)			0.101*
İdiopatik	12 (57.1)	9 (42.9)	
Konjenital	2 (18.2)	9 (81.8)	
KTEPH	9 (50)	9 (50)	

KTEPH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon, #:T-Test, *:Ki-Kare

Tablo 5.2. Hematolojik Parametrelerin Gruplara Göre Dağılımı

	Mortalite (n=23)	Sağkalım (n=27)	p değeri
Hemoglobin gr/dL,(iqr)	10.9 (3.3)	12.9 (3.4)	0.007+
Hematokrit %,(iqr)	35.5 % (11.6)	40.6 (7.6)	0.046+
Lökosit 10 ³ /mL,(iqr)	8.69 (5.34)	8.33 (2.86)	0.553+
Nötrofil 10 ³ /mL,(iqr)	6.13 (4.55)	5.26 (1.52)	0.271+
Lenfosit 10 ³ /mL,(iqr)	1.44 (1.05)	1.76 (1.27)	0.048+
Trombosit 10 ³ /mL,(iqr)	276 (170)	217 (100)	0.009+
RDW %,(iqr)	17.7 (5.1)	14.6 (4.6)	0.12+
MPV fL,(iqr)	9.8 (1.7)	10.6 (1)	0.136+
PDW m,(iqr)	15.6 (1.9)	15.8 (1.2)	0.227+

RDW: Red Cell Distrubition Width, MPV: Mean Platelet Volume, PDW: Platelet Distribution Width, +:Man Whitney U

Tablo 5.3. İnflamasyon Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı

	Mortalite (n=23)	Sağkalım (n=27)	p değeri
SII, 10 ³ /mL, (iqr)	1266.4 (1374.17)	553.04 (513.65)	0.003+
PLR m,(iqr)	203.75 (197.82)	109.6 (50.12)	0.001+
NLR m,(iqr)	5.19 (4.23)	2.6 (1.27)	0.019+

SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi, PLR: Trombosit/Lenfosit oranı, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, +:Man Whitney U

Tablo 5.4. Biyokimyasal Parametrelerin Gruplara Göre Dağılımı

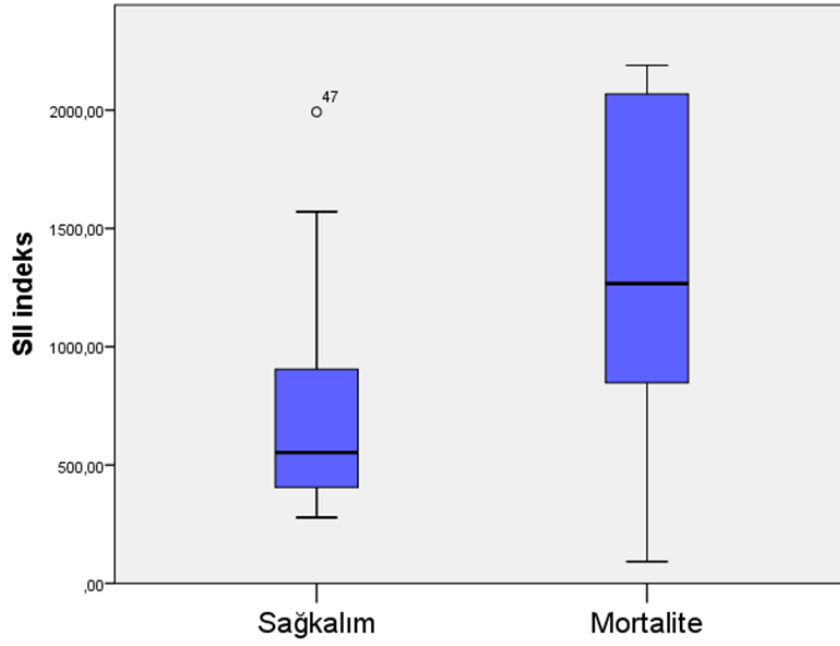
	Mortalite (n=23)	Sağkalım (n=27)	p değeri
Glukoz mg/dL, (iqr)	122 (40)	104 (25)	0.316+
Üre mg/dL, (iqr)	36 (29)	31 (11)	0.088+
Ürik asit mg/dL, (iqr)	6.31 (2.1)	5.6 (1.9)	0.003+
Kreatinin mg/dL,(iqr)	0.85 (0.51)	0.76 (0.15)	0.1+
GFR mL/dk/1.73 m2 (ort±ss)	75.14 ± 28.74	95.49 ± 20.39	0.05#
Sodyum mmol/L (ort±ss)	137.52 ± 4.39	138.85 ± 2.42	0.184#
Potasyum mmol/L (ort±ss)	4.6 ± 0.7	4.28 ± 0.38	0.047#
Magnezyum mmol/L,(iqr)	1.88 (0.37)	2 (0.4)	0.227+
Kalsiyum mmol/L (ort±ss)	8.9 ± 0.61	9.28 ± 0.7	0.051#
AST U/L,(iqr)	19 (7)	21 (16)	0.375+
ALT U/L,(iqr)	13 (10)	17 (8)	0.158+
Direkt bilirubin mg/dL,(iqr)	0.38 (0.26)	0.38 (0.15)	0.477+
Total bilirubin mg/dL,(iqr)	0.82 (0.5)	0.82 (0.23)	0.466+
HDL mg/dL (ort±ss)	44.39 ± 12.3	43.62 ± 13.29	0.834#
LDL mg/dL (ort±ss)	92.21 ± 28.64	98.39 ± 30.11	0.464#
Trigliserit mg/dL, (iqr)	118 (81)	117 (70)	0.77+
Total kolesterol mg/dL(ort±ss)	161.21 ± 34.48	167.62 ± 40.4	0.553#
D-Dimer ng/mL, (iqr)	1113.35 (443.16)	879 (676.36)	0.669+
Total protein g/dL,(iqr)	6.86 (0.6)	6.86 (0.4)	0.461+
Albumin g/dL,(iqr)	3.58 (0.6)	3.94 (0.42)	0.01+
LDH U/L, (iqr)	272.38 (60)	272.38 (77)	0.976+
Troponin pg/mL,(iqr)	10 (20.86)	10 (21.04)	0.576+
CRP mg/L,(iqr)	18.68 (9.77)	5.9 (16.68)	0.85+
BNP pg/mL,(iqr)	521.92 (673.7)	246 (398.42)	0.047+

#:T-Test ,+:Man Whitney U

Tablo 5.5. Ekokardiyografi Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı

EKO parametreleri	Mortalite (n=23)	Sağkalım (n=27)	p değeri
LVEF(%) m,(iqr)	64 (5)	60 (15)	0.264+
LVESD (mm) m,(iqr)	28.71 (4)	28.71 (6)	0.945+
LVEDD (mm) m,(iqr)	45.42 (6)	45.42 (7)	0.71+
Aort Kökü (mm) m,(iqr)	28.31 (4)	28.31 (8)	0.762+
SPAB (mm/hg) m,(iqr)	80 (25)	75 (30)	0.458+
Sol atriyum (mm) ,(iqr)	39 (7)	35 (6)	0.037+
Sağ atriyum (mm) (ort±ss)	12.84 ± 4.97	13.24 ± 4.56	0.769#
LV posterior duvar kalınlığı (mm) (ort±ss)	9.73 ± 2.05	9.47 ± 1.59	0.611#
Interventriküler septum (mm) (ort±ss)	10.77 ± 2.43	10 ± 1.72	0.199#
Perikardiyal mai n,(%)	5 (83.3)	1 (16.7)	0.082*

LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı,+:Man Whitney U,*:Ki-Kare, #:T-Test



Şekil 5.1. Gruplara Ait SII İndeks Değerlerinin Boxplot ile Gösterimi

Tablo 5.6. Gruplara Ait EKG Verileri

	Mortalite (n=23)	Sağkalım (n=27)	p değeri
Sağ ventrikül hipertrofisi n,(%)	4 (33.3)	19 (50)	0.345*
Sağ dal bloğu n,(%)	1 (16.7)	5 (83.3)	0.199*

*:Ki-Kare

Tablo 5.7. Gruplara Ait Sağ Kalp Kateterizasyon Verileri

	Mortalite (n=23)	Sağkalım (n=27)	p değeri
Ortalama pulmoner arter basıncı (mm/hg), m, (iqr)	45 (12)	47.88 (26)	0.612+
Sistolik pulmoner arter basıncı (mm/hg) m, (iqr)	84.48 (14)	84.48 (33)	0.289+
Diastolik pulmoner arter basıncı (mm/hg) m, (iqr)	27.71 (3)	27.71 (8)	0.921+

+:Man Whitney U

Tablo 5.8. Gruplara Ait Fizik Kapasite Verileri

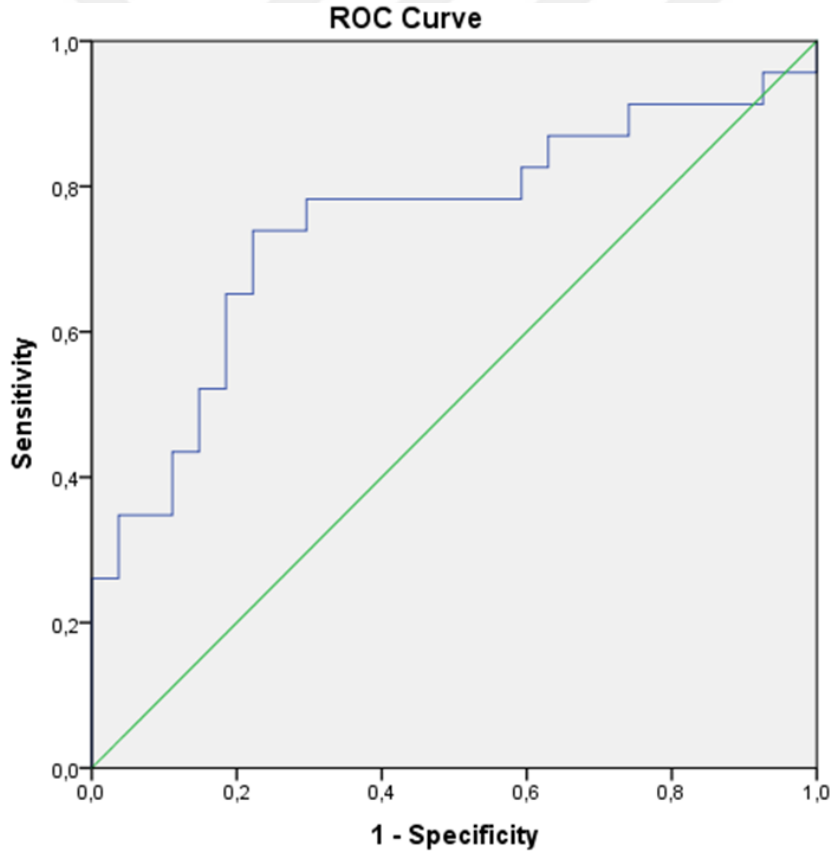
	Mortalite (n=23)	Sağkalım (n=27)	p değeri
Altı dakika yürüme testi m, (iqr)	150 (99.9)	171.94 (115)	0.027+
NYHA n,(%)			0.274*
NYHA 2	1 (20)	4 (80)	
NYHA 3	21 (47.7)	23 (52.3)	
NYHA 4	1 (100)	0 (0)	

NYHA: New York Kalp Cemiyeti konjestif kalp yetersizliği sınıflaması, +:Man Whitney U, *:Ki-Kare

Tablo 5.9. Kullanılan Veya Yeni Başlanılan Tedavilerin Gruplara Göre Dağılımı

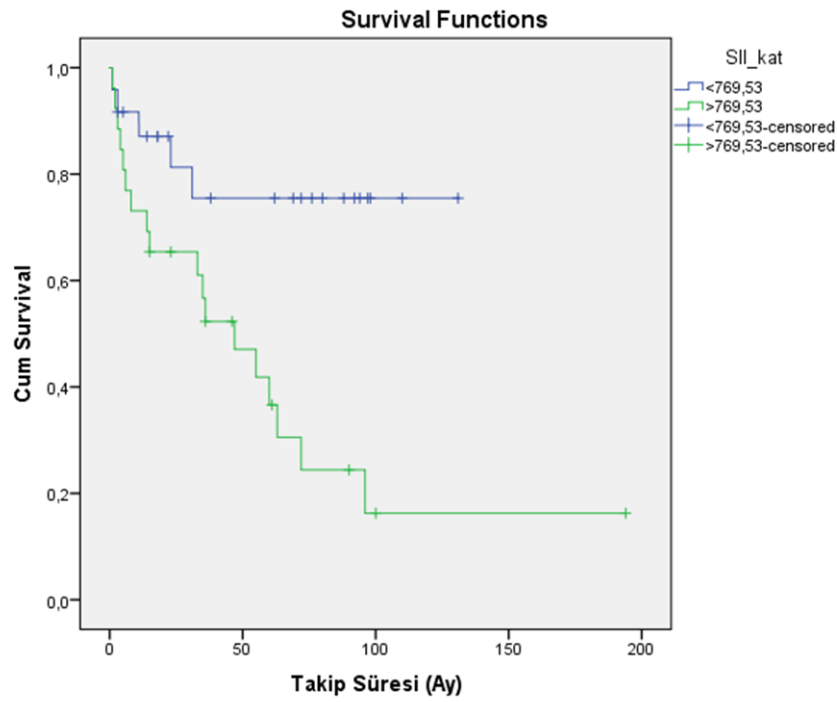
	Mortalite (n=23)	Sağkalım (n=27)	p değeri
ACE inhibitörü n,(%)	21 (46.7)	24 (53.3)	0.578*
ARB n,(%)	5 (45.5)	6 (54.5)	0.967*
B-Bloker n,(%)	7 (63.6)	4 (36.4)	0.184*
Kalsiyum kanal blokeri n,(%)	11 (73.3)	4 (26.7)	0.011*
Statin n,(%)	3 (60)	2 (40)	0.651*
Spironolakton n,(%)	14 (50)	14 (50)	0.522*
Furosemid n,(%)	14 (63.6)	8 (36.4)	0.027*
Asetilsalisilik asit n,(%)	5 (41.7)	7 (58.3)	0.73*
Bosentan n,(%)	8 (36.4)	14 (63.6)	0.226*
Ambrisentan n,(%)	3 (42.9)	4 (57.1)	0.857*
Sildenafil n,(%)	2 (50)	2 (50)	0.867*
Riosiguat n,(%)	5 (83.3)	1 (16.7)	0.082*
İloprost n,(%)	5 (100)	0 (0)	0.016*

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: anjiyotensin reseptör bloker, *:Ki-Kare

**Şekil 5.2.** SII İndeksinin, Tüm Nedenlere Bağlı Mortaliteyi Öngörmedeki Etkinliğinin ROC Eğrisi ile Değerlendirilmesi.

Tablo 5.10. Çeşitli Değişkenlerin Mortaliteyi Öngörmedeki Rolünün Tek Yönlü ve Çok Yönlü Lojistik Regresyon ile Değerlendirilmesi

	Univariate		Multivariate	
	Odds ratio (95% CI)	p-value	Odds ratio (95% CI)	p-value
Yaş	1.07 (1.024-1.118)	0.002	1.173 (1.026-1.341)	0.019
Koroner arter hastalığı	11.375 (1.278-101.220)	0.029	97.73 (1.322-7223.62)	0.037
Atrial fibrilasyon			14.759 (0.371-587.332)	0.152
Hemoglobin	0.765 (0.596-0.982)	0.036	1.435 (0.906-2.272)	0.124
SII	1.001 (1.000-1.003)	0.017	1.003 (1.000-1.005)	0.019
BNP	1.002 (1.000-1.003)	0.059		
LA	1.092 (1.004-1.189)	0.041	0.839 (0.621-1.136)	0.839
Altı dakika yürüme testi	0.992 (0.985-0.999)	0.027	1.003 (0.984-1.023)	0.741
Kalsiyum kanal blokeri	5.271 (1.380-20.138)	0.015	82.515(1.635-4164.3)	0.027
Furosemid	3.694 (1.139-11.978)	0.029	13.127 (0.766-225.095)	0.076



Şekil 5.3. SII İndeks İçin ROC Eğrisi ile Belirlenen Kesme Noktasına Göre Sağkalım Analizleri

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda Adnan Menderes Üniversitesinde prekapiller PH tanısı ile takip edilen hastalarda (Grup 1 ve Grup 4) SII ölçülerek PH ve SII değerinin prekapiller PH' da mortalite üzerine öngördürücü etkisi araştırıldı. Bunun yanında klinik, biyokimyasal, ekokardiyografik, invazif hemodinamik verileri de incelendi, mortalite ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı. Tanı anında başlanan ilaçlarla da mortalite ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

Çalışma hastalarının yaş ortalaması 59.18 bulundu. Mortalite grubunun yaş ortalaması 67.96 ± 14.18 bulunurken bu değer sağkalım grubunda 52 ± 16.49 olarak saptandı ve bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.01$).

Boucly ve arkadaşlarının 2006-2016 arasında yaptığı çalışmaya (217) 1017 PAH hastası alınmış olup ortalama yaş 57'dir. REVEAL kayıt çalışmasında ise alınan hasta sayısı 2716 olup ortalama yaş 50.4 olarak gerçekleşmiştir.

Çalışmamızda ortalama yaşın daha yüksek çıkmasındaki temel neden; diğer sözü edilen çalışmalarda sadece primer arteriyel hipertansiyon hastaları çalışmaya alınmışken bizim çalışmamızda Grup 4 hastalarının da mevcut olmasıdır. KTEPH hastalarının yapılan bir çalışmada ortalama yaşının 63 olduğu bildirilmiştir (218). Bizim çalışmamızda da toplam alınan 50 hastanın 18'i KTEPH tanılıdır. Ortalama yaşları da 63.3 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda toplam 14 erkek hasta (%28), 36 kadın hasta (%72) alınmıştır. PAH hastalarında prognoz araştırıldığı bir çalışmada (217) kadın hasta oranı %59 olarak, başka bir çalışmada (219) %78.6 olarak bulunmuştur. 679 KTEPH hastasıyla yapılan bir çalışmada E:K oranı 1 olarak bulunmuştur (218). İPAH hastalarında bilindiği gibi kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla izlenmektedir (220). Ayrıca kalıtsal PAH hastalarında kadın erkek oranı 1.7/1 olarak bildirilmiştir. Bunun nedeninin; kadınlardaki hormonal değişkenlik, çevresel nedenler gibi değişkenlerin herediter PAH'tan sorumlu BMPR2 geninde mutasyon sıklığını arttırması olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamıza alınan 32 Grup 1 PH hastasının 11 tanesi (tüm hastaların %22'si, Grup 1 hastalarının %34.4'ü) konjenital PH hastası olup 21 tanesi de diğer alt gruplardandır. Merkezimizde genetik test çalışmadığı için kaçının idiyopatik PAH olduğu net olarak tespit edilememiştir. Romatolojik hastalara sekonder gelişen PAH hastalarında inflamasyon

süreci rol oynadığından ve çalışmada SII değerinin mortalite üzerindeki etkisi araştırıldığından bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu hasta gruplarında K:E oranının yüksek olması nedeniyle çalışmamızda da K:E oranı yüksek olarak saptanmıştır.

Çalışmamıza alınan hastalardan ileri yaşta olanların istatistiki açıdan anlamlı olarak mortalite oranları daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonuç 482 hastayla İngiltere’de yapılan bir çalışma ile uyumludur (221). Bu çalışmada tanı anında 50 yaşın üzerinde olan hastalarda mortalite daha yüksek olarak bulunmuştur, ABD’de de yapılan bir çalışmada ileri yaş yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (222).

Çalışmamızda PH tanısı konduğunda DM, KAH ve AF tanıları olan hastalarda mortalite daha yüksek olarak bulunmuştur. ABD’de 261 hastayla yapılan bir çalışmada (223) diyabetik hastalarda tüm nedenlere bağlı sağkalım çalışmamıza benzer şekilde daha düşük bulunmuştur. Bu hastalarda Grup 1 dışındaki PH alt tiplerinin daha sık görüldüğü, HT ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Tüm gruplardan PH hastalarının dahil edildiği bir başka çalışmada da DM tanısı olan PH hastalarında mortalite oranının %28-33 daha fazla olduğu gösterilmiştir (224).

Çalışmamızda KAH olan hastalarda toplam mortalite daha yüksek olarak bulunmuştur. 167 PAH hastasıyla yapılan bir çalışmada ise KAH hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite kontrol grubuna göre tek değişkenli analize göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak yaş, RAP gibi değişkenlerle yapılan çoklu değişken analizinde bağımsız prognoz belirleyici etken olarak saptanmamıştır (225).

PH’nin SVT ve AF gibi aritmilerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda AF tanısı olan hastalarda toplam mortalite daha yüksek olarak bulunmuştur. 225 PH hastasıyla yapılan, sinüs ritimde ve AF’de olan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada AF’si olan hastalarda klinik kötüleşmenin daha hızlı olduğu izlenmektedir. Bu hastalarda RAP daha yüksek bulunmuştur ve sağ atrium dilatasyonu daha sıktır. AF ile PAB arasında doğrudan bir ilişki gözlenmemekle beraber, AF hastalarında RV fonksiyonlarının kontrol gruba göre daha kötü olduğu bulunmuştur ve bu da daha ileri evre hastalıkla ilişkilidir (226). 231 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada da SVT ve AF gibi aritmilerin hastaların klinik kötüleşmesiyle ve sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada AF ritminde olan hastalarda yüksek bir mortalite oranı bildirilmiştir (kümülatif mortalite %82*ortalama 11 aylık takipte) (227).

Hematolojik parametrelere bakıldığında ise çalışmamızda mortalite grubunda ortalama hemoglobin değeri 10.9 iken sağ kalım grubunda 12.9 olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.001$). Pulmoner hipertansiyonun demir eksikliği anemisi ile ilişkisi pek çok çalışmada araştırılmıştır.

Pulmoner hipertansiyon hastalığının patogenezinde temel olarak pulmoner vasküler yatakta remodellinge bağlı değişiklikler yatmaktadır. Pulmoner arteriollerin kompliansının azalmasına bağlı olarak hipoksi ortaya çıkmaktadır. Bu durum dokulara daha çok oksijen taşınması için EPO üretimini uyarmaktadır. Pulmoner arter sistolik basıncındaki yükselme kandaki demir düzeyine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. İntravenöz olarak verilen demir şelatörü deforeksem (DFO) hem normoksemik hem hipoksemik deneklerde artmış sağ ventrikül sistolik basıncına neden olur. DFO, EPO düzeyinin artmasına neden olarak pulmoner damar yatağındaki hipoksi cevabını taklit eder. IV uygulanan demir tedavisinin SPAB’de %50 düşmeye neden olduğu gözlenmiştir. Demir replasmanı hipoksik pulmoner vasokonstriksiyonu azaltarak pulmoner hipertansiyonu azaltır. Bu çalışmalar Grup 3 PH hastalarına odaklanmıştır. Grup 1 hastalarda bu durum daha karmaşıktır. İPAH ve HPAH hastalarında serum demir düzeyleri düşüktür ve bu durum kötü sonlanımla ilişkilidir. Hipoksi ile ilişkili PH’de hepsidin down regülasyonu mevcuttur, PAH’de hepsidin up regülasyonu görülmektedir. Bu durum serum demir düzeyinin düşüklüğüyle ilişkilidir. Hepsidin ilişkili absorpsiyon defekti nedeniyle oral demir replasman tedavisi bu hastalarda etkili olmamaktadır.

IV demir replasman tedavisinin artmış yaşam kalitesi, artmış egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunun çizgili kas dokusunda artmış myoglobin düzeyi ve artmış oksijen taşıma kapasitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda demir düzeyleri farklı şekillerde araştırılmıştır. Serum ferritin düzeyi, transferrin, transferrin saturasyonu ve serum demiri ölçülmüştür. Son çalışmalara göre CRP düzeyine göre düzeltilmiş sTfR indeksinin ($sTfR / \log(\text{serum ferritin})$) PAH hastalarının serum demir düzeyinin değerlendirilmesinde daha iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir. sTfR indeks > 3.2 iken eğer $CRP < 0.5$ mg/dL ise veya sTfR indeks > 2 iken eğer $CRP > 0.5$ mg/dL ise demir eksikliği düşünülmelidir (228). Ancak çalışmamıza alınan hastaların büyük bir kısmında serum ferritin ve sTfR bakılmamış olduğundan sTfR indeksi bakılamamıştır.

Hematolojik verilere bakıldığında ise mortalite grubundaki hastalarda trombosit sayısı daha yüksek olarak bulunmuştur($p=0.009$).

PH patogenezinde trombotik pulmoner vasküler lezyonlar, vasokonstriksiyon ve remodelling temel mekanizmalardır. Trombosit fonksiyonlarındaki anormallikler, endotelial bütünlüğün ve fonksiyonlarının bozulması, bozulmuş fibrinoliz ve antitromboz idiopatik PAH'ta izlenmektedir. Hastalık sürecinin mi buna neden olduğu yoksa bu mekanizmalarla mı PH'nin ortaya çıktığı net değildir (229). Mikroanjiyopati ile beraber PH bulunan hastalarda trombositopeni izlenmiştir (230). Başka bir çalışmada ise ET tanısı olan hastalarda PH gelişimi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (231). 1991 yılında yapılan başka bir çalışmada tromboembolik pulmoner hipertansiyonun uzamış trombositozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (232). Ancak literatür incelendiğinde trombosit sayısı ile PH prognozunun ilişkisinin araştırıldığı yayın bulunmamaktadır.

Çalışmamızda esas araştırmayı hedeflediğimiz parametre SII değeri olmuştur. PH'de inflamasyonun patogeneizde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle SII, PLR,NLR gibi inflamasyon parametreleri PH hastalarımızın mortalite grubunda ve hayatta kalan grubunda karşılaştırılmıştır. SII mortalite grubunda anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p=0.003$).

Literatür incelendiğinde SII, PLR,NLR gibi belirteçlerin PH prognozu ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma görülmemektedir. Ancak Çin'de 185 hastayla yapılan bir çalışmada SII değerinin akut KOAH alevlenme ile gelen hastalarda PH gelişimini öngördürücü etkisi araştırılmıştır. Bu araştırma sonucunda SII, NLR ve PLR değerlerinin istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu akut KOAH alevlenme ile gelen hastalarda PH gelişiminin daha olası olduğu gösterilmiştir (233).

Başka bir kaynağa göre ise; 42000 civarı kişinin dahil edildiği 20 yıllık bir kohort çalışması yapılmış, SII değerlerine göre hastalar dört gruba ayrılmış, SII değerleri en yüksek olan (>655) hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin diğer popülasyona göre %31 daha fazla olduğu izlenmiştir. Bu kişilerde kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitenin de %32 oranında daha yüksek olduğu bulunmuştur (234).

Yapılan başka bir çalışmada PH ile birlikte asiyenotik kalp hastalığı olan hastaların cerrahi sonuçlarının yeni inflamasyon belirteçleriyle (PLR,NLR, SII) ilişkisi araştırılmıştır (REPLICA-PH). 18 yaş altında hastalarla yapılan bu çalışmada çalışmaya 1040 hasta dahil

edilmiş olup ortalama yaş 24.9 aydır. SII, PLR ve PNR değeri daha yüksek olan hastalarda istatistiki olarak anlamlı şekilde; yapılan operasyon sonrasında aortik cross-clamp süresi, KPB süresi, MV süresi, hastanede kalma süresi ve YBÜ’de kalma süresi daha uzun olarak bulunmuştur. ROC eğrisi analizine göre cut off değerler; NLR için 3.332, PLR için 129.569, SII için $860.605 \times 10^3/\text{mm}^3$. Sırasıyla bu değerlerin sensitivite, spesifite ve eğri altında kalan alan değerleri(EAA); %77.8, %91.7, 0.871;%73.3, %90, 0.868 ve %78.9, %82.2, 0.833 olarak tespit edilmiştir. Bunun yanında PH hastaları hafif, orta ve ciddi olarak ayrıldığında ciddi PH hastalarının SII, PLR ve NLR değerlerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Tüm nedenlere bağlı sağkalım bu hasta grubunda daha azdır (235).

Literatür incelendiğinde; patogenezinde inflamasyonun rolü oynadığı bilinen diğer hastalıklarla SII ilişkisinin araştırıldığı izlenmiştir. Örneğin kolorektal kanserde PLR, NLR, SII indeksi daha düşük olan hastalarda istatistiki olarak anlamlı şekilde toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım daha yüksek olarak bulunmuştur (213). Başka bir çalışmada küratif rezeksiyon sonrası HCC hastalarında sağkalım araştırılmıştır. Tek değişkenli ve çoklu değişkenli analizlerde SII’nın toplam sağkalım, relapssız sağkalımla ilişkili bağımsız bir prognoz öngördürücü değer olduğu gösterilmiştir. SII’nın 330’un üzerinde olduğu hastalarda toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (214). Servikal kanser tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada SII değerinin bağımsız bir prognoz öngördürücü değer olduğu gösterilmiştir. Daha yüksek olduğu hastalarda sağ kalım oranının daha düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı şekilde görülmüştür (215). Cerrahi tedavi olmuş duktal pankreas adenokarsinom tanılı 321 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada hem tek değişkenli hem çoklu değişkenli analizlerde SII değeri yüksek olan hastalarda tüm nedenlere bağlı sağkalım daha düşük olarak bulunmuştur (216).

Biyokimyasal parametrelere bakıldığı zaman serum ürik asit seviyesi çalışmamıza alınan hastaların mortalite grubunda yer alanlarda ortalama 6.31 mg/dL olarak ölçülürken sağkalım grubunda ortalama 5.6 mg/dL olarak ölçülmüştür($p=0.003$). Yani ürik asit seviyesi daha yüksek olan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite daha yüksek olarak izlenmektedir. Bu durum başka çalışmalarda da tespit edilmiştir (236-241). Bu durumun CO azalmasına bağlı renal perfüzyon bozulmasına sekonder olduğu düşünülmektedir. Ayrıca ürik asitin (ÜA) endotelial yapıyı bozarak PH patogenezinde katkısı olduğu da düşünülmektedir (242). Yapılan bir çalışmada ÜA seviyesi daha yüksek olan hastalarda NYHA’ya göre fonksiyonel kapasite gerilemiş olarak bulunmuştur. Hemodinamik parametrelere bakıldığında ÜA

seviyesi daha yüksek olan hastalarda oRAP, TPR anlamlı olarak daha yüksek, CO anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Kan gazlarında ortalama venöz kan oksijen saturasyonu bu hastalarda daha düşük bulunmuştur. Ortalama kullandıkları furosemid dozları kontrol grubundan daha yüksektir. Bu çalışmada çoklu değişken analizi yapıldığında ortalama ÜA seviyesinin mortalite üzerinde RR 1.25 olarak bulunmuştur (%95 CI: 1.075-1.453) (233). Başka bir çalışmada ürik asit seviyesi yüksek olan hastalarda anlamlı olarak oPAB daha yüksek, LVEF ve RVEF daha düşük olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada ÜA seviyesi arttıkça NYHA'ya göre fonksiyonel kapasitenin kötüleştiği görülebilmektedir (238). Sistemik sklerozlu hastalarda yapılan bir çalışmada ise PH bulunan grupta ortalama ÜA seviyesi daha yüksek olarak bulunmuştur. Ortalama ÜA seviyesi daha yüksek olan hastalarda 6DYM daha kısa olarak ölçülmüştür (239).

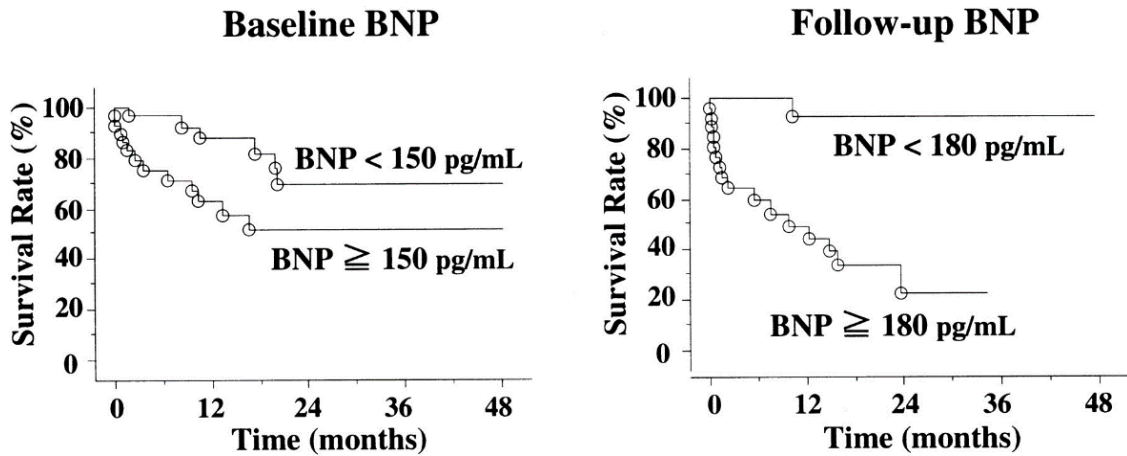
Çalışmamızda GFR değeri mortalite grubunda anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. Literatürde bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (243-245). Serum kreatinin seviyeleri yüksek olan hastalarda serum ürik asit seviyeleri de daha yüksek olarak bulunmuştur ve bu hastalarda beklenen sağkalım daha düşük olarak gözlenmiştir. PH hastalarında CO'nun azalmasına bağlı olarak renal perfüzyonun bozulduğu ve bu nedenle ürik asit seviyelerinin de yükseldiği gösterilen çalışmalar mevcuttur (246, 247). Bu durumun renal perfüzyonun azalmasının yanında sağ kalp yetersizliğine bağlı renal vene basınç yansıması, kapsüllü bir organ olduğundan böbreklerde genişleyememe, buna bağlı hidrostatik basınç artışı ve tübülointerstisyel ödem nedeniyle olduğu önceki bölümlerde de değinilmiştir. KBY ile PH ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada çoklu değişken analizinde kreatinin seviyeleri daha yüksek olan KBY hastalarında PH gelişim ihtimali daha yüksek olarak bulunmuştur (244).

Potasyum seviyelerinde de çalışma hastalarımızda anlamlı olarak mortalite grubundaki hastalarda daha yüksek olarak görülmektedir. Bunun da ürik asit seviyesine benzer şekilde CO azalmasına bağlı renal perfüzyon bozukluğuna sekonder geliştiği sonucunu çıkarmaktayız. Bu ilişkinin direkt olarak araştırıldığı bir yayın izlenmemiştir.

Çalışma hastalarımızın mortalite grubunda serum albümin seviyeleri anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. 273 PAH hastasıyla yapılan bir çalışmada bulgularımıza benzer şekilde albümin seviyeleri daha düşük olan hastalarda mortalite daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu hastalarda hastalığın seyrinin daha hızlı ve daha kötü olduğu da

bildirilmiştir (257). Kalp yetersizliği tanılı hastalarda hipoalbumineminin yüksek mortaliteyle ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (249, 250). Başka bir çalışmada ise KBY tanılı hastalarda, hemodiyaliz alan hastalarda PH gelişim riskinin daha yüksek olduğu ve bu hastalarda albumin seviyesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (251).

BNP değeri de çalışmamızda mortalite grubunda anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu bulguya pek çok çalışmada da rastlanmaktadır ve ESC kılavuzunda da mortalite öngördürücü bir parametre olarak yer almaktadır (252-255). Yapılan bir çalışmada PPH tanı sırasında BNP, ANP, noradrenalin ve adrenalin seviyelerine bakılmış. Bu hastaların 53'ünde ölçümler ortalama 3 ayda bir tekrarlanmış. 49 hasta oral veya IV prostasiklin tedavisi kullanmış. Ortalama 24 aylık takip sonucunda 18 hasta kardiyopulmoner nedenlerle ölmüş. Çoklu değişkenli analize göre BNP değerinin bağımsız mortalite öngördürücü bir markır olduğu saptanmış. BNP değerinin 150 pg/mL'nin üzerinde olduğu hastalarda diğer grupla karşılaştırıldığında Kaplan-Meier eğrisine göre sağkalımın daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Takipler sırasında BNP değerlerinde gerileme olan hastaların sağkalımı, BNP değerlerinde yükselme olan hastalara göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (252).



Şekil 6.1. Tanı Anındaki ve Takip Sırasındaki BNP Değerleri ile Sağkalımın İlişkisinin Gösterildiği Kaplan-Meier Eğrisi (261)

61 prekapiller PH hastasının alındığı bir çalışmada NT-pro BNP değeri incelenmiştir. Bazal değerlerine ve takip değerlerine bakılmıştır. İPAH hastalarında NT-pro BNP İPAH olmayan yaşlılarına göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmada 15 hasta

kardiyopulmoner nedenlerle ölmüştür. Yapılan Kaplan-Meier analizinde NT-proBNP düzeyi 168 pmol/L'nin üzerinde olan hastalarda mortalite oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.01$) (254). Yapılan bir çalışmada bazal değerinden bağımsız olarak takip sırasında NT-proBNP değeri <1800 pg/ml olan 84 PAH hastasında sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (255). Çok değişkenli analiz yapıldığında çalışmamızda BNP ile mortalitenin anlamlı ilişkisinin görülmemiş olmasının; hasta sayısının az olması ve alınan çoğu hastadan BNP görülmemiş olmasından dolayı olduğu düşünülmüştür.

Ekokardiyografik parametrelere bakıldığı zaman LA çapının büyük olması ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. PH hastalarında bu ilişkinin araştırıldığı bir çalışma görülmemiştir. Bununla beraber daha önce bahsedildiği gibi SVT ve AF gibi aritmilerin PH hastalarında normal popülasyona göre daha sık olduğu bilinmektedir. Bu gibi aritmilerin hastaların klinik kötüleşmesiyle ilişkili olduğu ve bu hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu da bilinmektedir.

Yapılan bir çalışmada bakılan EKO parametrelerinden LV deformite indeksi ve perikardial efüzyon ciddiyetinin mortalite ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (252). Başka bir çalışmada 80 grup 1 pulmoner hipertansiyon hastasının EKO parametreleri incelenmiştir. Tümünde RV sistolik strain ($-15\% \pm 5\%$) ve strain oranı ($-0.80 \pm 0.29 s^{-1}$) azalmıştır. SğV serbest duvar sistolik strain -12.5% 'tan kötü olan, SğV sistolik disfonksiyonu kötüleşen RV stroke volüm indeks 26 ± 9 mL/m², SğA basıncı artmış olan kohort grubunda hastalığın daha ciddi olarak seyrettiği gözlenmiştir (bu grubun %82'si FK Klas III veya IV'tür.). Bu hastalarda 6 aylık gözlemlerde hastalığın daha hızlı seyrettiği, loop diüretik ihtiyacının arttığı, 1-2-3 ve 4 yıllık mortalitenin (düzeltilmemiş risk oranı 6.2;2.1-22.3) arttığı izlenmiştir. Bu oran yaşa, cinsiyete, PH sebebine göre, FK'ye göre düzeltildiğinde RV serbest duvar straininde her %5'lik düşmenin yıllık ölüm oranının 2.9 katına çıktığı bulunmuştur. Özetle RV longitudinal strain ve strain oranı bağımsız prognoz ve mortalite öngördürücü olarak tespit edilmiştir (256).

PAH hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada ise TAPSE'nin 1.8 cm'den az olması RV sistolik disfonksiyonunda artma, sağ kalpte remodellingde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur. TAPSE 1.8 cm ve üzerinde olan PAH hastalarında 1 ve 2 yıllık sağkalım sırasıyla %94 ve %88 iken, 1.8 cm altında olanlarda bu oranlar sırasıyla %60 ve %50'dir.

TAPSE'deki her 1 mm azalışa karşılık düzeltilmiş yıllık ölüm riski %17 oranında artmaktadır (hazard ratio, 1.17; 95% confidence interval, 1.05-1.30; p = 0.006) (257). Çalışmamıza alınan hastalarda yeterli sayıda TAPSE, RA çapı, TAPSE/SPAB ölçümleri yapılmamış olduğundan bu parametrelerin mortalite olan ilişkileri incelenememiştir. Perikardial mayi ciddiyeti ve RA çapı bazı kaynaklarda mortalite ile ilişkilendirilmişken çalışmamızda böyle bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum hasta sayısının azlığı ve RA çapı ölçümünün her hastada yapılmamış olmasına bağlanmıştır. LA çapının mortalite grubunda daha yüksek olması; mortalite grubundaki hastaların AF gibi aritmileri meyilli olmasıyla, mortalite grubundaki hastaların daha ileri yaşta olmasıyla açıklanabilir (226, 227).

6DYM de kılavuzda da kabul edilen bir prognostik belirteçtir. Pek çok çalışmada olduğu gibi (258-261), çalışmamızda da 6DYM ile mortalite arasında negatif korelasyon vardır.

Yapılan bir çalışmada 6DYM 400 m üzerinde olan hastalar 400 m altında olan hastalara göre hospitalizasyon ve mortalite oranları daha düşüktür (258). 563 PAH hastasıyla yapılan başka bir çalışmada 6DYM 440m üzerinde olan hastalarda, toplam sağkalım daha yüksek olarak bulunmuştur (259). FK Klas I veya II olan hastaların toplam sağkalımı FK Klas III ve IV olanlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur (259). Bazı çalışmalarda da 6DYM ile mortalite arasında negatif korelasyon bulunmuş ancak net bir eşik değer belirtilmemiştir. Ayrıca bu çalışmada 6DYM'deki düzelmenin mortalite üzerinde etkisi görülmemiştir (260). Başka bir araştırmada PAH hastaları 3 gruba ayrılmıştır. Prognoz açısından en kötü sonuçlar 6DYM 165m altındakilerde bulunurken, 6DYM 440 m üzerindekiilerde en iyi bulunmuştur (261). Bu veri ESC kılavuzunda da yer almıştır. 22 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde 3112 hasta üzerine yapılan incelemede 6DYM'deki iyileşmenin prognoz üzerinde anlamlı etkisi görülmemiştir (262).

Çalışmamızda mortalite grubundaki hastalarda KKB, furosemid ve iloprost kullanımı anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Kılavuzlarda KKB kullanımı vasoreaktivite testi pozitif olanlarda önerilmektedir. Bu hasta grubunda 5 yıllık takip sonunda PVD değerlerinde ve oPAB değerlerinde gerileme gözlenmiştir. Mortalitenin daha az olduğu bulunmuştur (263, 264). Çalışmamızda görüldüğü gibi yüksek mortalite grubu hastalarda KKB'lerin daha çok kullanıldığını gösteren bir çalışma bulunmamıştır. Bu durum

mortalite grubundaki hastaların ERA gibi diğer ilaç gruplarını tolere edememesi nedeniyle kullanılmak durumunda kalınması nedeniyle olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda mortalite grubundaki hastalarda furosemid kullanımının da daha sık olduğu izlenmiştir (Tek değişkenli analiz grubunda anlamlı, çoklu değişkenli analiz grubunda anlamlı değil). Ürik asit seviyeleri ile PAH'ta mortalitenin ilişkisinin araştırıldığı bir araştırmada ÜA seviyesi daha yüksek olan grupta furosemid kullanımının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu grupta mortalite de daha yüksek olarak bulunmuştur (233). Furosemid PH kılavuzunda da temel tedavilerden biri olarak önerilmektedir, bazı çalışmalarda etkililiği de gösterilmiştir (265). Çalışmamızda furosemid kullanan hastalarda mortalitenin daha yüksek olmasının; bu hastalarda RV disfonksiyonunun ve konjesyonun daha fazla olmasına, RV disfonksiyonunun kötü prognoz göstergesi olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34: 888–894.
- 2) Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2012; 39:319–328.
- 3) Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, et al. The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. *JACC Heart Fail* 2017;5:337–346.
- 4) Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking program. *Circulation* 2016;133:1240–1248.
- 5) Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:509–516.
- 6) Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, Brittain EL, Maron BA, Choudhary G. Mild pulmonary hypertension is associated with increased mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009729.
- 7) Maron BA, Brittain EL, Hess E, Waldo SW, Baron AE, Huang S, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020;8:873–884.
- 8) Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2020;79:370–378.
- 9) Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.

- 10) 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;4:306–322.
- 11) NHS Digital. National Audit of Pulmonary Hypertension 10th Annual Report, Great Britain, 2018-19. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-pulmonary-hypertension-audit/2019#> (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
- 12) . Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:603–614.
- 13) Montani D, Girerd B, Jais X, Laveneziana P, Lau EMT, Bouchachi A, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *The Eur Respir J* 2020;58:2004229.
- 14) Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913.
- 15) Certain MC, Chaumais MC, Jais X, Savale L, Seferian A, Parent F, et al. Characteristics and long-term outcomes of pulmonary venoocclusive disease induced by mitomycin C. *Chest* 2021;159:1197–1207.
- 16) Cornet L, Khouri C, Roustit M, Guignabert C, Chaumais MC, Humbert M, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with protein kinase inhibitors: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Eur Respir J* 2019;53:1802472.
- 17) McGee M, Whitehead N, Martin J, Collins N. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Toxicol* 2018;56:801–809.
- 18) McGregor PC, Boosalis V, Aragam J. Carfilzomib-induced pulmonary hypertension with associated right ventricular dysfunction: A case report. *SAGE Open Med Case Rep* 2021;9:2050313X21994031.
- 19) Montani D, Lau EM, Descatha A, Jais X, Savale L, Andujar P, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2015;46:1721–1731.

- 20) Savale L, Chaumais MC, Cottin V, Bergot E, Frachon I, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012;40: 1164–1172.
- 21) Weatherald J, Bondeelle L, Chaumais MC, Guignabert C, Savale L, Jais X, et al. Pulmonary complications of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. *Eur Respir J* 2020; 56:2000279.
- 22) Philen RM, Posada M. Toxic oil syndrome and eosinophilia-myalgia syndrome: May 8–10, 1991, World Health Organization meeting report. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:104–124.
- 23) Hertzman PA, Clauw DJ, Kaufman LD, Varga J, Silver RM, Thacker HL, et al. The eosinophilia-myalgia syndrome: status of 205 patients and results of treatment 2 years after onset. *Ann Intern Med* 1995;122:851–855.
- 24) Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, Rich S, Rubin LJ, Strom BL, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J* 2006;152:521–526.
- 25) Chen SC, Dastamani A, Pintus D, Yau D, Aftab S, Bath L, et al. Diazoxide-induced pulmonary hypertension in hyperinsulinaemic hypoglycaemia: Recommendations from a multicentre study in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;91:770–775.
- 26) Timlin MR, Black AB, Delaney HM, Matos RI, Percival CS. Development of pulmonary hypertension during treatment with diazoxide: a case series and literature review. *Pediatr Cardiol* 2017;38:1247–1250.
- 27) 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; 11: 2045894020977300.
- 28) Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020; 57: 2002828.
- 29) Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol* 2018; 107: 548–553.

- 30) Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC).; European Respiratory Society (ERS).; International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)., Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34(6):1219-63. doi: 10.1183/09031936.00139009. Epub 2009 Sep 12. PubMed PMID: 19749199
- 31) Sevil Gülaştı, 1 Cemil Zencir,1 Mustafa Yılmaz,2 Hasan Güngör,1 Çağdaş Akgüllü,1 Ufuk Eryılmaz1 Serum fibulin 1 and 5 levels in pulmonary hypertension 1 Department of Cardiology, Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Aydın 2 Department of Biochemistry, Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Aydın
- 32) Tudor R.M., Archer S.L., Dorfmueller P., Erzurum S.C., Guignabert C., Michelakis E., Rabinovitch M., Schermuly R., Stenmark K.R., Morrell N.W. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62:D4–D12. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.025.
- 33) Budhiraja R., Tudor R.M., Hassoun P.M. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109:159–165. doi: 10.1161/01.CIR.0000102381.57477.50.
- 34) Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:214–221. doi: 10.1056/NEJM199507273330403.
- 35) 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: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903–975.
- 36) 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: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European

- Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67–119.
- 37) Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216–223.
- 38) Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, Wu Y, Deng KW, Wang H, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132:373–379.
- 39) Galiè N, Saia F, Palazzini M, Manes A, Russo V, Bacchi Reggiani ML, et al. Left main coronary artery compression in patients with pulmonary arterial hypertension and angina. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2808–2817.
- 40) 2015 ESC-Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu
- 41) 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. *Eur Respir J* 2021;57:2004455.
- 42) 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: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903–975.
- 43) 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: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67–119.

- 44) Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216–223
- 45) Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2017;12:61–73.
- 46) Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: D42–D50.
- 47) Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1028–1035.
- 48) Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, Olschewski H, Behr J, Winkler J, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002;57:473–476.
- 49) Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, Inuzuka R, Kempny A, Martinez-Naharro A, et al. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation* 2013;127:882–890.
- 50) Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, Lewis RA, Olsson KM, Huscher D, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med* 2022. Jun 28:S2213-2600(22)00097-2. doi: 10.1016/S2213-2600(22) 00097-2. Epub ahead of print. PMID: 35777416
- 51) Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T, Olsson KM. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:441–449.
- 52) Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired pulmonary diffusion in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:490–498.
- 53) Olsson KM, Fuge J, Meyer K, Welte T, Hoeper MM. More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with a low diffusing capacity. *Eur Respir J* 2017;50:1700354.
- 54) Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013;42:1575–1585.

- 55) Melot C, Naeije R. Pulmonary vascular diseases. *Compr Physiol* 2011;1:593–619.
- 56) Harbaum L, Fuge J, Kamp JC, Hennigs JK, Simon M, Sinning C, et al. Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2020;318: 131–137
- 57) Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713.
- 58) Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–270.
- 59) Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301–1310.
- 60) Grunig E, Henn P, D’Andrea A, Claussen M, Ehlken N, Maier F, et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:117–124.
- 61) Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, ALNahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy Is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680–684.
- 62) Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801915.

- 63) Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Fauueno H, Bueno H, Geersing GJ, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society(ERS). *EurHeart J* 2020;41:543–603.
- 64) He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multi detector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012;33:459–463.
- 65) Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680–684.
- 66) Giordano J, Khung S, Duhamel A, Hossein-Foucher C, Bellevre D, Lamblin N, et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol* 2017;27:1631–1639.
- 67) Seferian A, Helal B, Jais X, Girerd B, Price LC, Gunther S, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;40:75–83.
- 68) Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2020;79:370–378.
- 69) Swift A J, Dwivedi K, Johns C, Garg P, Chin M, Currie BJ, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2020; 30:4918–4929.
- 70) Dong C, Zhou M, Liu D, Long X, Guo T, Kong X. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: asystematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0126985.

- 71) Rajaram S, Swift AJ, Capener D, Telfer A, Davies C, Hill C, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced MR angiography and unenhanced proton MR imaging compared with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2012;22:310–317.
- 72) Hinrichs JB, Marquardt S, von Falck C, Hoeper MM, Olsson KM, Wacker FK, et al. Comparison of C-arm computed tomography and digital subtraction angiography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:53–63.
- 73) Hinrichs JB, Renne J, Hoeper MM, Olsson KM, Wacker FK, Meyer BC. Balloon pulmonary angioplasty: applicability of C-Arm CT for procedure guidance. *Eur Radiol* 2016;26:4064–4071.
- 74) 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. *Eur Respir J* 2019;53:1801900.
- 75) Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, Capener D, Tubman E, Elliot CA, et al. Identification of cardiac magnetic resonance imaging thresholds for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201: 458–466.
- 76) Swift AJ, Capener D, Johns C, Hamilton N, Rothman A, Elliot C, et al. Magnetic resonance imaging in the prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:228–239.
- 77) van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2511–2519.
- 78) van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28: 1250–1257.
- 79) Alabed S, Shahin Y, Garg P, Alandejani F, Johns CS, Lewis RA, et al. Cardiac-MRI predicts clinical worsening and mortality in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14:931–942.

- 80) Swift AJ, Wilson F, Cogliano M, Kendall L, Alandejani F, Alabed S, *et al.* Repeatability and sensitivity to change of non-invasive end points in PAH: the RESPIRE study. *Thorax* 2021;76:1032–1035.
- 81) van der Bruggen CE, Handoko ML, Bogaard HJ, Marcus JT, Oosterveer FPT, Meijboom LJ, *et al.* The value of hemodynamic measurements or cardiac MRI in the follow-up of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2021;159:1575–1585.
- 82) van Wolferen SA, van de Veerdonk MC, Mauritz GJ, Jacobs W, Marcus JT, Marques KMJ, *et al.* Clinically significant change in stroke volume in pulmonary hypertension. *Chest* 2011;139:1003–1009.
- 83) Huis In 't Veld AE, Van de Veerdonk MC, Spruijt O, Groeneveldt JA, Marcus JT, Westerhof N, *et al.* EXPRESS: preserving right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension: single centre experience with a cardiac magnetic resonance imaging-guided treatment strategy. *Pulm Circ* 2019. doi:10.1177/2045894018824553.
- 84) van de Veerdonk MC, Huis In T Veld AE, Marcus JT, Westerhof N, Heymans MW, Bogaard HJ, *et al.* Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;49:1700007.
- 85) van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, de Man FS, Boonstra A, Heymans MW, *et al.* Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2015;147:1063–1071.
- 86) Nikolic I, Yung LM, Yang P, Malhotra R, Paskin-Flerlage S, Dinter T, *et al.* Bone morphogenetic protein 9 is a mechanistic biomarker of portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:891–902.
- 87) Ferrer E, Dunmore BJ, Hassan D, Ormiston ML, Moore S, Deighton J, *et al.* A potential role for exosomal translationally controlled tumor protein export in vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018;59: 467–478.
- 88) Lavoie JR, Ormiston ML, Perez-Iratxeta C, Courtman DW, Jiang B, Ferrer E, *et al.* Proteomic analysis implicates translationally controlled tumor protein as a novel mediator of occlusive vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;129:2125–2135.

- 89) Rhodes CJ, Wharton J, Ghataorhe P, Watson G, Girerd B, Howard LS, et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2017;5:717–726.
- 90) van Bon L, Affandi AJ, Broen J, Christmann RB, Marijnissen RJ, Stawski L, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2014;370:433–443.
- 91) Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:503–512.
- 92) Hoeper M, Pausch C, Olsson K, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined 4-strata risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2022;60:210231
- 93) Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;353:1579–1583.
- 94) Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jar's X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546–2552.
- 95) Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164–172.
- 96) Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest* 2019;156:323–337.
- 97) Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:354–362.

- 98) 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: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903–975.
- 99) 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: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67–119.
- 100) Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–3111.
- 101) Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M, et al. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018;137:693–704.
- 102) Montani D, Girerd B, Jais X, Laveneziana P, Lau EMT, Bouchachi A, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *The Eur Respir J* 2020;58:200422
- 103) Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801899.
- 104) Larkin EK, Newman JH, Austin ED, Hemnes AR, Wheeler L, Robbins IM, et al. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:892–896.

- 105) Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, Chelghoum N, Coulet F, Bonnet D, Dorfmueller P, Fadel E, Sitbon O, Simonneau G, Tregouet DA, Humbert M, Soubrier F. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014;46:65–69.
- 106) McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, Palazzini M, Park MH, Tapon VF, Sitbon O. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D73–D81.
- 107) Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM. Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure. *Circulation* 2020;141:678–693.
- 108) Chan L, Chin LMK, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143: 333–343.
- 109) de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van ‘t Hul AJ, Abbink J, Koppers RJ, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:669–675.
- 110) Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, Weidenhammer J, Fischer C, Nechwatal R, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37:35–44.
- 111) Grunig E, MacKenzie A, Peacock AJ, Eichstaedt CA, Benjamin N, Nechwatal R, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021;42:2284–2295.
- 112) Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114: 1482–1489

- 113) Grunig E, Eichstaedt C, Barbera JA, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1800332.
- 114) Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130:545–552.
- 115) Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014;129:57–65.
- 116) Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2015;132:2403–2411.
- 117) Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, Khan SU, Murad MH, Mookadam F, et al. Is anticoagulation beneficial in pulmonary arterial hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004757.
- 118) Wang P, Hu L, Yin Y, Yan D, Zheng H, Zhang J, et al. Can anticoagulants improve the survival rate for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020;196:251–256.
- 119) Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019;21:K46–K53.
- 120) Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1682–1687.
- 121) Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493–498.

- 122) McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1664–1672.
- 123) Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J* 2011;32:2790–2799.
- 124) Sonnweber T, Nairz M, Theurl I, Petzer V, Tymoszyk P, Haschka D, et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *PLoS One* 2018;13:e0203396.
- 125) Ruiter G, Manders E, Happe CM, Schaliij I, Groepenhoff H, Howard LS, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ* 2015;5:466–472.
- 126) Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, Ten Freyhaus H, Rudolph TK, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014;175:233–239.
- 127) Kramer T, Wissmuller M, Natsina K, Gerhardt F, Ten Freyhaus H, Dumitrescu D, et al. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a long-term study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021;12: 1501–1512.
- 128) Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev* 2015;24:621–629.
- 129) Larisch A, Neeb C, de Zwaan M, Pabst C, Tiede H, Ghofrani A, et al. Mental distress and wish for psychosomatic treatment of patients with pulmonary hypertension. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2014;64:384–389.
- 130) Olsson KM, Meltendorf T, Fuge J, Kamp JC, Park DH, Richter MJ, et al. Prevalence of mental disorders and impact on quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Front Psychiatry* 2021;31:667602.

- 131) Pfeuffer E, Krannich H, Halank M, Wilkens H, Kolb P, Jany B, et al. Anxiety, depression, and health-related QOL in patients diagnosed with PAH or CTEPH. *Lung* 2017;195:759–768.
- 132) Zhou X, Shi H, Yang Y, Zhang Z, Zhai Z, Wang C. Anxiety and depression in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a Chinese survey. *Exp Ther Med* 2020;19: 3124–3132.
- 133) Kingman M, Hinzmann B, Sweet O, Vachieri JL. Living with pulmonary hypertension: unique insights from an international ethnographic study. *BMJ Open* 2014;4: e004735.
- 134) Harzheim D, Klose H, Pinado FP, Ehlken N, Nagel C, Fischer C, et al. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Res* 2013;14:104.
- 135) Anand V, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, Frantz RP, Cajigas HR, Strand JJ, et al. Inpatient palliative care use in patients with pulmonary arterial hypertension: temporal trends, predictors, and outcomes. *Chest* 2020;158:2568–2578.
- 136) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353: 487–497.
- 137) Kjellstrom B, Sandqvist A, Hjalmarsson C, Nisell M, Nasman P, Ivarsson B. Adherence to disease-specific drug treatment among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2020;6:00299-02020.
- 138) Shah NB, Mitchell RE, Proctor ST, Choi L, DeClercq J, Jolly JA, et al. High rates of medication adherence in patients with pulmonary arterial hypertension: an integrated specialty pharmacy approach. *PLoS One* 2019;14:e0217798.
- 139) Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
- 140) Montani D, Savale L, Natali D, Jais X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898–1907.

- 141) Galiè N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75:55A–62A.
- 142) Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2013;218:199–227.
- 143) Xing J, Cao Y, Yu Y, Li H, Song Z, Yu H. In vitro micropatterned human pluripotent stem cell test (microP-hPST) for morphometric-based teratogen screening. *Sci Rep* 2017;7:8491.
- 144) Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117:3010–3019.
- 145) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
- 146) Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338–344.
- 147) Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–818.
- 148) Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5: 689–702.
- 149) Galiè N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;45:1314–1322.
- 150) Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353: 2148–2157.

- 151) Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–1153.
- 152) Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:521–530.
- 153) Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119: 2894–2903.
- 154) Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:567–576.
- 155) Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369: 330–340.
- 156) Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–137.
- 157) Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48: 890–896.
- 158) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoan MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
- 159) Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoan M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485–491.
- 160) Badesch DB, Tapson VF, McGoan MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425–434.

- 161) Boucly A, O'Connell C, Savale L, O'Callaghan DS, Jais X, Montani D, et al. Tunnelled central venous line-associated infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostacyclin. *Presse Med* 2016;45:20–28.
- 162) Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL, et al. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2008;(160):5–9.
- 163) Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329.
- 164) Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–804.
- 165) McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1915–1922.
- 166) Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119–2125.
- 167) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496–1502.
- 168) Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:2522–2533.
- 168a. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani H-A, Lemarié J-C, Naeije R, Packer M, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:405–413
- 169) Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650–1657

- 170) Bostock S, Sheares K, Cannon J, Taboada D, Pepke-Zaba J, Toshner M. The potential effects of pregnancy in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension responding to calcium channel blockade. *Eur Respir J* 2017;50:1701141.
- 171) de Raaf MA, Beekhuijzen M, Guignabert C, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ. Endothelin-1 receptor antagonists in fetal development and pulmonary arterial hypertension. *Reprod Toxicol* 2015;56:45–51.
- 172) Kamp JC, von Kaisenberg C, Greve S, Winter L, Park DH, Fuge J, et al. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension: midterm outcomes of mothers and offspring. *J Heart Lung Transplant* 2021;40:229–233.
- 173) Dunn L, Greer R, Flenady V, Kumar S. Sildenafil in pregnancy: a systematic review of maternal tolerance and obstetric and perinatal outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2017;41: 81–88.
- 174) Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013;41:462–468.
- 175) Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guegan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598–605.
- 176) Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;41:985–990.
- 177) Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–1981.
- 178) Pepke-Zaba J, Hoeper MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J* 2013;41:8–9.

- 179) Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, Torbicki A, Mellemkjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013;110:83–91.
- *180) Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed.
- *(2.3 İnflamasyon bölümünün yazımında sadece bu kaynak referans alınmıştır)
- 181) Rubin LJ. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75 (Supl): 51A-54A.
- 182). Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-Reactive Protein: A New Predictor of Adverse Outcome in Pulmonary Arterial Hypertension *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1211-8.
- 183). Kimura H, Okada O, Tanabe N, Tanaka Y, Terai M, Takiguchi Y, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 319-24.
- 184) Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005; 93: 512-6.
- 185). Humbert M, Morrell N, Archer S, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S13-S24.
- 186). Nakagawa N, Osanai S, Ide H, Nishigaki Y, Takahashi S, Nakano H, et al. Severe pulmonary hypertension associated with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med* 2003; 42: 1248-52.
- 187) Quismorio FP Jr, Sharma O, Koss M, Boylen T, Edmiston AW, Thornton PJ, et al. Immunopathologic and clinical studies in pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 13: 349-59.

- 188). Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S10-9.
- 189) Nicolls MR, Tamosiuniene R, Voelkel NF. Inflammation in pulmonary hypertension: how immunobiology provides the missing link between these conditions. *Advances Pulmonary Hypertension* 2006; 5: 26-9.
- 190) Marecki J, Cool C, Voelkel N, Luciw P, Flores S. Evidence for vascular remodeling in the lungs of macaques infected with simian immunodeficiency virus/HIV NEF recombinant virus. *Chest* 2005; 128 Suppl: 621S-2S.
- 191) Cool CD, Rai PR, Yeager ME, Hernandez-Saavedra D, Serls AE, Bull TM, et al. Expression of human herpes virus 8 in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 349: 1113-22.
- 192) Moorman J, Saad M, Kousseifi S, Krishnaswamy G. Hepatitis C virus and the lung: implications for therapy. *Chest* 2005; 128: 2882-92.
- 193) Hoeper MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med*. 1999; 130: 506-9.
- 194) Khoruts A, Fraser JM. A causal link between lymphopenia and autoimmunity. *Immunol Lett* 2005; 98: 23-31.
- 195) Tsubata T, Wu J, Honjo T. B-cell apoptosis induced by antigen receptor crosslinking is blocked by a T-cell signal through CD40. *Nature* 1993; 364: 645-8.
- 196) Isern RA, Yaneva M, Weiner E, Parke A, Rothfield N, Dantzker D, et al. Autoantibodies in patients with primary pulmonary hypertension: association with anti-Ku. *Am J Med* 1992; 93: 307-12.
- 197) Yanai-Landau H, Amital H, Bar-Dayana Y, Levy Y, Gur H, Lin HC, et al. Autoimmune aspects of primary pulmonary hypertension. *Pathobiology* 1995; 63: 71-5.
- 198) Karmochkine M, Cacoub P, Dorent R, Laroche P, Nataf P, Piette JC, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in precapillary pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 1996; 23: 286-90.

- 199) Renaudineau Y, Dugué C, Dueymes M, Youinou P. Antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 365-72.
- 200) Negi VS, Tripathy NK, Misra R, Nityanand S. Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 1998; 25: 462-6.
- 201) Riboldi P, Gerosa M, Raschi E, Testoni C, Meroni PL. Endothelium as a target for antiphospholipid antibodies. *Immunobiology* 2003; 207: 29-36.
- 202) Worda M, Sgonc R, Dietrich H, Niederegger H, Sundick RS, Gershwin ME, et al. In vivo analysis of the apoptosis-inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorionallantoic membrane assay. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2605-14.
- 203) Ingegnoli F, Trabattoni D, Saresella M, Fantini F, Clerici M. Distinct immune profiles characterize patients with diffuse or limited systemic sclerosis. *Clin Immunol* 2003; 108: 21-8.
- 204) Papo T, Piette JC, Legac E, Frances C, Grenot P, Debre P, et al. T lymphocyte subsets in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 2242-5.
- 205) Ramos-Casals M, Cervera R, Lagrutta M, Medina F, García-Carrasco M, de la Red G, et al. Hispanoamerican Study Group of Autoimmune Manifestations of Chronic Viral Disease (HISPAMEC). Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (hepatitis C virus/HIV infection): description of 82 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1009-16.
- 206) Harel L, Straussberg R, Rudich H, Cohen AH, Amir J. Raynaud's phenomenon as a manifestation of parvovirus B19 infection: case reports and review of parvovirus B19 rheumatic and vasculitic syndromes. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 500-3.
- 207) Voelkel NF, Tuder RM. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1995; 8: 2129-38.
- 208) Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1628-31.

- 209) Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, Monti G, Balabanian K, Garcia G, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 534-9.
- 210) Molet S, Furukawa K, Maghazechi A, Hamid Q, Giaid A. Chemokine and cytokine-induced expression of endothelin 1 and endothelin-converting enzyme 1 in endothelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 333-8.
- 211) Kayikcioglu, Meral. "The etiopathogenesis of pulmonary hypertension: inflammation, vascular remodeling/Pulmoner hipertansiyonda etiyopatogenez: Inflamasyon, vaskuler yeniden sekillenme." *The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi)* 10.1 (2010): S5-S5.
- 212) Ustundag, Yasemin, et al. "Relationship between C-reactive protein, systemic immune-inflammation index, and routine hemogram-related inflammatory markers in low-grade inflammation." *Int J Med Biochem* 1.1 (2018): 24-8.
- 213) Chen, Jian-Hui, et al. "Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer." *World journal of gastroenterology* 23.34 (2017): 6261.
- 214) Hu, Bo, et al. "Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma." *Clinical Cancer Research* 20.23 (2014): 6212-6222.
- 215) Huang, Huaping, et al. "Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer." *Scientific reports* 9.1 (2019): 3284.
- 216) Jomrich, Gerd, et al. "Systemic immune-inflammation index (SII) predicts poor survival in pancreatic cancer patients undergoing resection." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 24 (2020): 610-618.
- 217) Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, Picard F, de Groote P, Jevnikar M, Bergot E, Chaouat A, Chabanne C, Bourdin A, Parent F, Montani D, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. *Eur Respir J*. 2017 Aug 3;50(2):1700889. doi: 10.1183/13993003.00889-2017. Print 2017 Aug.
- 218) Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA,

- Kovacs G, Hamid AM, Jai's X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–1981.
- 219) Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):164-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122. Epub 2010 Jun 28. PubMed PMID: 20585012.
- 220) Rudarakanchana, N; Trembath RC, Morrell NW (November 2001). "New insights into the pathogenesis and treatment of primary pulmonary hypertension". *Thorax* 56 (11): 888–890. doi:10.1136/thorax.56.11.888. PMID 11641516.
- 221) Changing Demographics, Epidemiology, and Survival of Incident Pulmonary Arterial Hypertension Results from the Pulmonary Hypertension Registry of the United Kingdom and Ireland Yi Ling¹, Martin K. Johnson¹, David G. Kiely², Robin Condliffe², Charlie A. Elliot², J. Simon R. Gibbs³, Luke S. Howard³, Joanna Pepke-Zaba⁴, Karen K. K. Sheares⁴, Paul A. Corris⁵, Andrew J. Fisher⁵, James L. Lordan⁵, Sean Gaine⁶, J. Gerry Coghlan⁷, S. John Wort⁸, Michael A. Gatzoulis⁸, and Andrew J. Peacock¹
- 222) George, M. G., Schieb, L. J., Ayala, C., Talwalkar, A., & Levant, S. (2014). Pulmonary hypertension surveillance: United States, 2001 to 2010. *Chest*, 146(2), 476-495.
- 223) Abernethy, Abraham D., et al. "Impact of diabetes in patients with pulmonary hypertension." *Pulmonary circulation* 5.1 (2015): 117-123.
- 224) Trammell, Aaron W., et al. "Influence of body weight and diabetes mellitus in patients with pulmonary hypertension." *The American journal of cardiology* 134 (2020): 130-137.
- 225) Shimony, Avi, et al. "Prevalence and impact of coronary artery disease in patients with pulmonary arterial hypertension." *The American journal of cardiology* 108.3 (2011): 460-464.
- 226) Rottlaender, Dennis, et al. "Clinical impact of atrial fibrillation in patients with pulmonary hypertension." *PloS one* 7.3 (2012): e33902.

- 227) Tongers, Joern, et al. "Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension." *American heart journal* 153.1 (2007): 127-132.
- 228) Quatremaire, Marceau, et al. "Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a deep dive into the mechanisms." *Cells* 10.2 (2021): 477.
- 229) Zanjani, Keyhan Sayadpour. "Platelets in pulmonary hypertension: a causative role or a simple association?." *Iranian Journal of Pediatrics* 22.2 (2012): 145.
- 230) Stuard ID, Heusinkveld RS, Moss AJ. Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1972;287(17):869–70. [
- 231) Altintas, Abdullah, et al. "Pulmonary hypertension in patients with essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis." *Leukemia & lymphoma* 48.10 (2007): 1981-1987.
- 232) Rostagno, Carlo, et al. "Pulmonary hypertension associated with long-standing thrombocytosis." *Chest* 99.5 (1991): 1303-1305.
- 233) Zuo, Huanhuan, et al. "Predictive value of novel inflammation-based biomarkers for pulmonary hypertension in the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease." *Analytical Cellular Pathology* 2019 (2019).
- 234) Xia, Y.; Xia, C.; Wu, L.; Li, Z.; Li, H.; Zhang, J. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 1128.
- 235) Walian, Ashish, et al. "Retrospective evaluation of platelet-leukocyte indices and cardiac surgical outcomes in acyanotic heart disease patients with pulmonary hypertension (REPLICA-PH)." *Brazilian journal of cardiovascular surgery* 37 (2021): 866-874.
- 236) Nagaya, Noritoshi, et al. "Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension." *American journal of respiratory and critical care medicine* 160.2 (1999): 487-492.

- 237) Zharikov, Sergey I., et al. "Could uric acid be a modifiable risk factor in subjects with pulmonary hypertension?." *Medical hypotheses* 74.6 (2010): 1069-1074.
- 238) Zhang, Chun-Yan, Long-Le Ma, and Le-Xin Wang. "Relationship between serum uric acid levels and ventricular function in patients with idiopathic pulmonary hypertension." *Experimental & Clinical Cardiology* 18.1 (2013): e37.
- 239) Dimitroulas, Theodoros, et al. "Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study." *Rheumatology international* 31 (2011): 263-267.
- 240) Seyyedi, Seyyed Reza, et al. "Relationship between serum uric acid levels and the severity of pulmonary hypertension." *Tanaffos* 16.4 (2017): 283.
- 241) Bendayan, D., et al. "Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension." *Respiratory medicine* 97.2 (2003): 130-133.
- 242) Zharikov, Sergey, et al. "Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells." *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 295.5 (2008): C1183-C1190.
- 243) Leuchte, Hanno H., et al. "N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension." *Chest* 131.2 (2007): 402-409.
- 244) Patel, P., et al. "Clinical and biochemical parameters in chronic kidney disease with pulmonary hypertension." *Indian Journal of Nephrology* 17.1 (2007): 4-6.
- 245) Kaiser, R., et al. "Prognostic impact of renal function in precapillary pulmonary hypertension." *Journal of internal medicine* 275.2 (2014): 116-126.
- 246) Rich, Stuart, et al. "Primary pulmonary hypertension: a national prospective study." *Annals of internal medicine* 107.2 (1987): 216-223.
- 247) Rich, Stuart. "Primary pulmonary hypertension." *Progress in cardiovascular diseases* 31.3 (1988): 205-238.
- 248) Snipelisky, David, et al. "Serum albumin concentration as an independent prognostic indicator in patients with pulmonary arterial hypertension." *Clinical cardiology* 41.6 (2018): 782-787.

- 249) Gotsman, Israel, et al. "Low serum albumin: A significant predictor of reduced survival in patients with chronic heart failure." *Clinical cardiology* 42.3 (2019): 365-372.
- 250) Arques, Stephane. "Human serum albumin in cardiovascular diseases." *European journal of internal medicine* 52 (2018): 8-12.
- 251) Yoo, Hugo Hyung Bok, et al. "Could albumin level explain the higher mortality in hemodialysis patients with pulmonary hypertension?." *BMC nephrology* 13.1 (2012): 1-7.
- 252) Nagaya, Noritoshi, et al. "Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension." *Circulation* 102.8 (2000): 865-870.
- 253) McLaughlin, Vallerie V., et al. "Treatment goals of pulmonary hypertension." *Journal of the American College of Cardiology* 62.25S (2013): D73-D81.
- 254) Andreassen, Arne K., et al. "N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension." *The American journal of cardiology* 98.4 (2006): 525-529.
- 255) Nickel, Nils, et al. "The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension." *European Respiratory Journal* 39.3 (2012): 589-596.
- 256) Sachdev, Arun, et al. "Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension." *Chest* 139.6 (2011): 1299-1309.
- 257) Forfia, Paul R., et al. "Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension." *American journal of respiratory and critical care medicine* 174.9 (2006): 1034-1041.
- 258) Souza, Rogério, et al. "Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the randomized SERAPHIN trial." *PLoS One* 13.3 (2018): e0193226.
- 259) Heresi, Gustavo A., and Youlan Rao. "Follow-up functional class and 6-minute walk distance identify long-term survival in pulmonary arterial hypertension." *Lung* 198 (2020): 933-938.

- 260) Farber, Harrison W., et al. "Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance." *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 34.3 (2015): 362-368.
- 261) Zelniker, Thomas A., et al. "The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry." *Clinical Research in Cardiology* 107 (2018): 460-470.
- 262) Savarese, Gianluigi, et al. "Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials." *Journal of the American College of Cardiology* 60.13 (2012): 1192-1201.
- 263) Rich, Stuart, Elizabeth Kaufmann, and Paul S. Levy. "The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension." *New England Journal of Medicine* 327.2 (1992): 76-81.
- 264) Sitbon, Olivier, et al. "Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension." *Circulation* 111.23 (2005): 3105-3111.
- 265) Stickel, Simone, et al. "The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension." *European Heart Journal Supplements* 21.Supplement_K (2019): K46-K53.