



T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GÖLLER BÖLGESİNDE PULMONER HİPERTANSİYON
TANISI ALAN HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Esmâ Tuğba CANLI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Önder ÖZTÜRK

ISPARTA – 2024

BEYAN

“*Göller Bölgesinde Pulmoner Hipertansiyon Tanısı Alan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi*” adlı uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara da kaynaklar listesinde yer verdiğimi, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hazırlayan

Dr. Esmâ Tuğba CANLI

Danışman

Prof. Dr. Önder ÖZTÜRK

ÖNSÖZ

Tez çalışmam ve asistanlık eğitimim boyunca her zaman ve her konuda desteklerini esirgemeyen, akademik birikimi, çalışma disiplini, özverisi ve gayretiyle yanımda olan, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum ve örnek aldığım değerli tez danışmanım Prof. Dr. Önder Öztürk'e,

Zorlu uzmanlık eğitimi sürecinde usta çırak ilişkisi çerçevesinde bilgi, birikim ve tecrübeleriyle bize yol gösteren, aynı zamanda karşılaştığımız her sorunda bizleri evlat gözüyle görüp desteğini eksik etmeyen Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Ahmet Akkaya'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini ve tecrübelerini paylaşmaktan geri durmayan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Münire Çakır, Doç. Dr. Rezan Demiralay ve Dr. Öğr. Üyesi Merve Erçelik'e,

Asistanlığım boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım çalışma arkadaşlarıma ve tüm Göğüs Hastalıkları ekibine,

Yaşamım boyunca ve eğitim hayatımın her aşamasında hep yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve sonsuz sevgilerini daima hissettiren babam Prof. Dr. Mustafa Reşit Usal'a, annem Prof. Dr. Melek Usal'a, çok sevdiğim kardeşlerim Arş. Gör. Mehmet Usal'a ve Sueda Nur Usal'a

Hayatımı paylaşmaktan büyük keyif aldığım, varlıklarıyla huzur bulduğum ve sevgileriyle bana güç veren eşim Dr. Aykut Canlı ve oğlum Kerem Canlı'ya çok teşekkür ederim.

Dr. Esmâ Tuğba CANLI

Isparta- 2024

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BEYAN	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLERİN DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pulmoner Hipertansiyon Tanımı	3
2.2. Pulmoner Hipertansiyon Epidemiyolojisi	3
2.3. Pulmoner Hipertansiyon Tanısı	4
2.3.1. Klinik Bulgular	4
2.3.2. Tanı Yöntemleri.....	6
2.3.2.1. Elektrokardiyogram.....	6
2.3.2.2. Ekokardiyografi.....	6
2.3.2.3. Akciğer Grafisi.....	7
2.3.2.4. Bilgisayarlı Tomografi	8
2.3.2.5. Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi	9
2.3.2.6. Manyetik Rezonans	9
2.3.2.7. Solunum Fonksiyon Testleri	9
2.3.2.8. Arter Kan Gazı	10
2.3.2.9. Altı Dakika Yürüme Testi ve Kardiyopulmoner Egzersiz Testi	10
2.3.2.10. Kan Testleri.....	11
2.3.2.11. Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite.....	12
2.4. Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması.....	14
2.4.1. Fonksiyonel Sınıflama	14
2.4.2. Pulmoner Hipertansiyonun Hemodinamik Sınıflaması	15
2.4.3. Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflaması.....	16
2.4.3.1. Grup I Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH).....	18
2.4.3.1.1. İdiyopatik PAH.....	20
2.4.3.1.2. Kalıtsal PAH.....	20

2.4.3.1.3. İlaçlar ve Toksinler İlişkili PAH	21
2.4.3.1.4. PAH İlişkili Hastalıklar	22
2.4.3.1.5. Venöz / Kapiller Tutulum Özellikleri (PVOH / PKH) ile İlişkili PAH	23
2.4.3.2. Grup II Sol Kalp Hastalıkları İle İlişkili PH	23
2.4.3.3. Grup III Akciğer hastalıkları ve/veya Hipoksiye Bağlı PH	24
2.4.3.4. Grup IV Pulmoner Arter Obstrüksiyonları ile İlişkili PH.....	25
2.4.3.5. Grup V Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Mekanizmalar ile İlişkili PH	27
2.5. Pulmoner Hipertansiyon Tedavisi	28
2.5.1. Genel Önlemler ve Destek Tedaviler	28
2.5.2. Spesifik Tedaviler	29
2.5.2.1. Kalsiyum Kanal Blokerleri	29
2.5.2.2. Prostatiklin Analogları ve Prostatiklin Reseptör Agonistleri.....	30
2.5.2.3. Endotelin Reseptör Antagonistleri	31
2.5.2.4. Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri ve Guanilat Siklaz Stimülatörleri.	32
2.5.2.5. Kombine Tedaviler.....	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
3.1. Etik Kurul Onayı ve İzinler	34
3.2. Araştırma Tipi ve Yeri.....	34
3.3. Verilerin Toplanması.....	34
3.3.1. Hasta Seçimi	34
3.3.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	34
3.3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	35
3.4. Araştırma Verileri.....	35
3.5. Verilerin Analizi.....	35
3.6. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1. Tek Yönlü Çok Değişkenli Varyans Analizi (MANOVA)	51
4.2. Çok Sonuçlu (Multinomial) Lojistik Regresyon Analizi	52
4.3. Korelasyon Analizleri.....	52
4.4. PH Spesifik İlaçlarının Sağkalım Üzerindeki Etkileri.....	54
4.5. Sağkalım Analizi	61
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ.....	74

ÖZET	77
SUMMARY	78
KAYNAKLAR	79
EKLER	86
Ek 1. Etik Kurul Kararı	86



KISALTMALAR DİZİNİ

6DYM	: Altı Dakika Yürüme Mesafesi
6DYT	: Altı Dakika Yürüme Testi
ALK	: Aktivin Like Kinase Tip1
ANA	: Anti Nükleer Antikor
BDH	: Bağ Doku Hastalığı
BMPR2	: Kemik Morfogenetik Protein Reseptörü 2
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
BPA	: Balonlu Pulmoner Anjiyoplasti
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
CGC	: Siklik Guanilat Siklaz
CGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
DLCO	: Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi
DM	: Diabetes Mellitus
DPHS	: Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin Ven Trombozu
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EIF2AK4	: Ökaryotik Translasyon Başlatma Faktörü 2 Alfa Kinaz 4
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ENG	: Endoglin
ERA	: Endotelin Reseptör Antagonisti
ERS	: European Respiratory Society

ESC	: European Society of Cardiology
FEV1	: Birinci saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim
FS	: Fonksiyonel Sınıf
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
HİV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
HT	: Hipertansiyon
İAH	: İnterstsiyel Akciğer Hastalığı
İPAH	: İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
İPF	: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
İVK	: İnferior Vena Cava
Kİ	: Kardiyak İndeks
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokeri
KKH	: Konjenital Kalp Hastalığı
KO	: Kardiyak Output
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KPET	: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
KTEPH	: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
MR	: Manyetik Rezonans
NO	: Nitrik Oksit
NT-pro-BNP	: N-Terminal Pro-Beyin Natriuretik Peptid
OHS	: Obezite Hipoventilasyon Sendromu
oPAB	: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
PA	: Pulmoner Arter
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PDE5	: Fosfodiesteraz Tip-5

PDE5i	: Fosfodiesteraz Tip-5 inhibitörü
PE	: Pulmoner Emboli
PEA	: Pulmoner Endarterektomi
PH	: Pulmoner Hipertansiyon
PKH	: Pulmoner Kapiller Hemanjiomatozis
PKUB	: Pulmoner Kapiller Uç Basınç
PoPH	: Portopulmoner Hipertansiyon
PR	: Pulmoner Rehabilitasyon
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
PVOH	: Pulmoner Venö Oklüzif Hastalık
PVR	: Pulmoner Vasküler Rezistans
REVEAL	: Registry to Evaluate and Long-Term PAH Disease Management
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
SA	: Sol Atrium
SDÜ	: Süleyman Demirel Üniversitesi
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SğA	: Sağ Atrium
SğAB	: Sağ Atrium Basıncı
SğV	: Sağ Ventrikül
SKH	: Sol Kalp Hastalığı
SKK	: Sağ Kalp Kateterizasyonu
SPAB	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
SSk	: Sistemik Skleroz
SV	: Sol Ventrikül
SVİ	: Stroke Volüme İndex
SVO2	: Mikst Venöz Oksijen Satürasyonu

TAPSE	: Triküspit Anüler Planının Sistolik Hareket Mesafesi
TGF	: Tumor Growth Factor
TRV	: Zirve Triküspit Yetersizlik Hızı
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
TYAH	: Triküspit Yetersizlik Akımı Hızı
USB	: Uykuda Solunum Bozuklukları
V/P	: Ventilasyon/Perfüzyon
WU	: Wood Ünite
YÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. PH semptom ve bulguları	5
Şekil 2.2. PH olasılık sınıflandırılması ve yönetimi	13
Şekil 4.1. Grup I hastalarının sağ kalım ve tedavi alma durumuna göre özgül ilaç kullanımlarının dağılımı.	56
Şekil 4.2. Grup II hastalarının sağ kalım ve tedavi alma durumuna göre özgül ilaç kullanımlarının dağılımı	57
Şekil 4.3. Grup III hastalarının sağ kalım ve tedavi alma durumuna göre özgül ilaç kullanımlarının dağılımı.	57
Şekil 4.4. Grup IV hastalarının sağ kalım ve tedavi alma durumuna göre özgül ilaç kullanımlarının dağılımı	58
Şekil 4.5. Grup V hastalarının sağ kalım ve tedavi alma durumuna göre özgül ilaç kullanımlarının dağılımı	59
Şekil 4.6. Özgül ilaçların sağkalım üzerine olan etkileri	60
Şekil 4.7. Özgül ilaç tedavisi alan ve almayan hastaların sağkalım analizi.....	61
Şekil 4.8. Grup I'deki hastaların sağkalım analizi	61
Şekil 4.9. Grup II'deki hastaların sağkalım analizi	62
Şekil 4.10. Grup III'teki hastaların sağkalım analizi	63
Şekil 4.11. Grup IV'teki hastaların sağkalım analizi	63
Şekil 4.12. Grup V'teki hastaların sağkalım analizi	64

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. PH EKG bulguları	6
Tablo 2.2. PH EKO bulguları	7
Tablo 2.3. PH akciğer grafisi bulguları	7
Tablo 2.4. PH BT bulguları	8
Tablo 2.5. PH kan testleri	12
Tablo 2.6. SKK ile elde edilebilen hemodinamik veriler	14
Tablo 2.7. PH fonksiyonel sınıflaması	15
Tablo 2.8. PH hemodinamik sınıflaması	16
Tablo 2.9. PH klinik sınıflaması	17
Tablo 2.10. PAH risk sınıflamasında tanı için kullanılan üçlü model.....	19
Tablo 2.11. PAH risk sınıflamasında takip için kullanılan dördümlü model.....	20
Tablo 2.12. PAH ile ilişkili ilaçlar ve toksinler.....	21
Tablo 2.13. SKH'nin klinik ve hemodinamik sınıflaması.....	24
Tablo 2.14. KTEPH risk faktörleri	26
Tablo 2.15. Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalarla ilişkili PH nedenleri.....	27
Tablo 4.1. Hastaların demografik verilerinin ve semptomlarının dağılımı	37
Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar verilerinin cinsiyet özelliğine göre karşılaştırılması	38
Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar verilerinin cinsiyet özelliğine göre karşılaştırılması	40
Tablo 4.4. PH gruplarının cinsiyet özelliğine göre dağılımı	41
Tablo 4.5. PH takip ve tedavisi ile ilgili verilerin cinsiyet özelliğine göre dağılımı.	42
Tablo 4.6. Gruplara göre hastaların demografik verilerin ve aile öyküsü ile sigara kullanma durumunun dağılımı.....	44
Tablo 4.7. Gruplara göre hastaların semptomlarının dağılımı	46
Tablo 4.8. Gruplara göre hastaların fonksiyonel sınıflaması ve solunum fonksiyon test sonuçları	47
Tablo 4.9a. Gruplara göre hastaların sağ kalp kateterizasyon sonuçları.....	48
Tablo 4.9b. Gruplara göre hastaların sağ kalp kateterizasyon sonuçları (Devamı) ..	49
Tablo 4.10. Gruplara göre hastaların ana PA çapı ve V/P sintigrafisi ile dağılımı ...	50
Tablo 4.11. Çok Değişkenli Testler (Multivariate Tests).....	51

Tablo 4.12. Çok Değişkenli Testler (Multivariate Tests).....	51
Tablo 4.13. PH gruplarının tedavide kullanılan spesifik ilaçların dağılımı, yan etki, sağ kalım durumu.....	55



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğerler, her vuruşta kalp debisinin tamamını alan tek organdır ve pulmoner dolaşım normalde kanı kalpten akciğerlere taşıyan yüksek akışlı, düşük dirençli, düşük basınçlı bir sistemdir (1). Pulmoner hipertansiyon (PH) vazokonstriksiyon, mikrotromboz ve vasküler remodeling üçlüsü ile karakterize, vasküler yeniden yapılanma ile gelişen lümen obliterasyonu sonucunda pulmoner vasküler direncin (PVR) ve pulmoner arter basıncının (PAB) yükselmesi ile teşhis edilen, farkındalığı son zamanlarda artmakta olan bir hastalık grubudur. Son yıllarda PH tanısı, tedavisi ve yönetiminde önemli gelişmeler mevcut olmasına rağmen patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (2).

PH, birçok klinik durumu içerebilen ve çeşitli kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar ile ilişkili olabilen mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Hastalığın şüphe aşamasında ekokardiyografi (EKO) önerilse de tanısı hemodinamik olarak konulur. Güncel bilgilere göre tanı için, istirahat sırasında yapılan sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 20 mmHg olması gerekmektedir (3).

PH; tek bir hastalık olmayıp, heterojen bir hastalık grubunu tek bir şemsiye altında toplar ve beş grupta kategorize edilir. Güncel rehberlerde PH, grup I pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), grup II sol kalp hastalığı ile ilişkili PH, grup III akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili PH, grup IV pulmoner arter obstrüksiyonları ile ilişkili PH, grup V belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalar ile ilişkili PH şeklinde gruplandırılmış ve alt grupları revize edilmiştir (3).

PH; tüm yaş gruplarını etkileyebilen önemli bir küresel sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Epidemiyolojik olarak tüm PH gruplarının görülme sıklığını içeren, PH'nin gerçek prevalansını yansıtan net bir veri bulunmamakla birlikte çalışmalar dünya nüfusunun yaklaşık %1'inde PH olduğunu göstermektedir (4).

Çalışmamızın amacı Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Araştırma ve Uygulama Hastanesinde 2006 Ekim-2023 Ekim tarihleri arasında PH tanısı alan 250 hastanın demografik ve klinik özellikleri ile birlikte sağkalımlarının ve sağkalımlarına etki eden faktörlerin incelenmesidir. PH tanısı alan hastalar hastane

otomasyon sisteminden geriye dönük olarak taranmış ve çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada tüm PH grupları ve alt grupları değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilogram, aile öyküsü, sigara kullanımı, semptomları, rutin kan tetkikleri, takip süreleri, tanı anındaki Dünya Sağlık Örgütü-Fonksiyonel Sınıfı (DSÖ-FS), transtorasik EKO bulguları, SKK bulguları, altı dakika yürüme mesafeleri (6DYM), solunum fonksiyon testlerinden (SFT) birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1, ml,%) ve zorlu vital kapasite (FVC, ml, %) ölçümleri, bilgisayarlı tomografide (BT) ölçülen ana pulmoner arter (PA) çapları, aldıkları PH spesifik tedavileri gruplarına göre kaydedilmiş ve hastaların sağkalımları ile tedavilerin sağkalıma etkileri analiz edilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Hipertansiyon Tanımı

PH; pulmoner arter basıncının artışı ile karakterize, mortalitesi yüksek, tek bir hastalık olmayıp heterojen bir hastalık grubudur.

PH ilk defa 1973 yılında DSÖ tarafından yapılan 1. Dünya PH Sempozyumunda (DPHS), istirahat sırasında yapılan SKK ile ölçülen oPAB 25 mmHg'nin üzerinde (>25 mmHg) saptanması olarak tanımlanmıştır (5). Hemodinamik tanımlamada yapılan güncelleme ile 2018 yılında yapılan 6. DPHS'da oPAB'ın sınır değerinin 20 mmHg olması gerektiği önerilmiştir (6). 2022 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından hazırlanan PH Tanı ve Tedavi kılavuzunda PH tanımı istirahat halinde yapılan SKK ile ölçülen oPAB'ın >20 mmHg olması şeklinde güncellenmiştir (3).

2.2. Pulmoner Hipertansiyon Epidemiyolojisi

PH tüm yaş gruplarını etkileyebilen önemli bir küresel sağlık sorunudur. Epidemiyolojik olarak tüm PH gruplarının görülme sıklığını içeren, PH'nin gerçek prevalansını yansıtan net bir veri bulunmamakla birlikte literatürdeki çalışmalar dünya nüfusunun yaklaşık %1'inde PH olduğunu ve bu oranının ek hastalıkların eşlik etmesiyle 65 yaş üstü bireylerde %10'a kadar çıktığını ve kadınlarda daha sık görüldüğünü göstermektedir (4).

PH gruplarının prevalansına ilişkin karşılaştırmalı epidemiyolojik veriler olmamakla birlikte PH'nin en sık nedeninin sol kalp hastalıkları, ikinci en sık nedeninin kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olduğu düşünülmektedir. Fakat PH şüphesi ile SKK yapılmak üzere referans merkezlere sevk edilen hastaların dahil edildiği uluslararası kayıt çalışmalarında olguların büyük kısmını PAH (Grup I) hastaları oluşturmaktadır (3, 4, 7). Avrupa'da PAH insidansının yılda 5-10 olgu/milyon, prevalansının ise yılda 15-60 olgu/milyon olduğu bildirilmiştir (8).

2.3. Pulmoner Hipertansiyon Tanısı

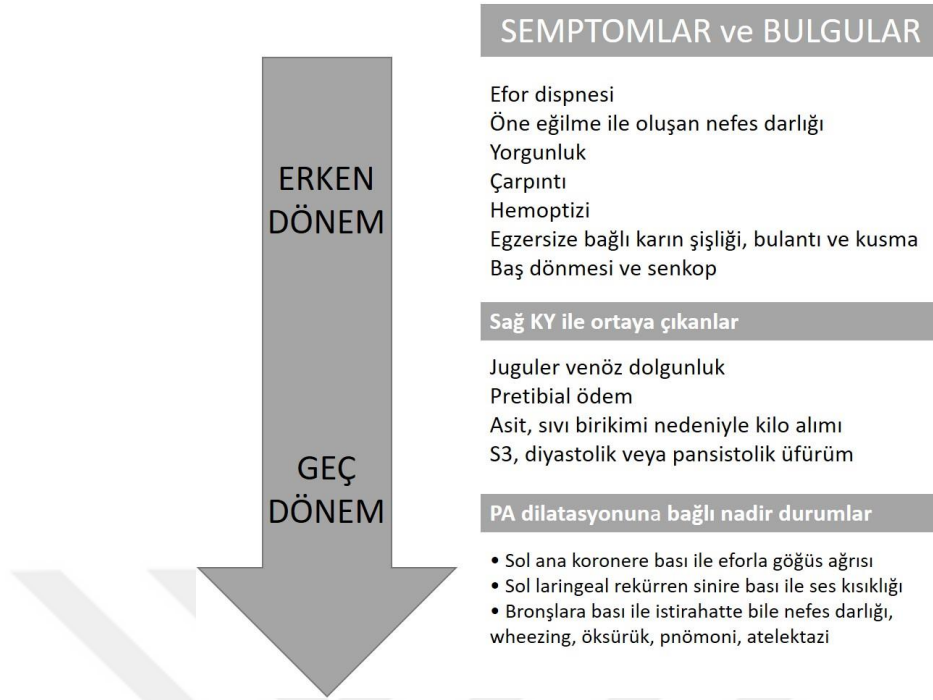
Son yayınlanan ESC/ERS kılavuzunda PH'nin tanısal yaklaşımında öncelikle iki amaca odaklanılması önerilmiştir;

1. PH klinik şüphesini artırmak ve PAH (Grup I) , KTEPH (Grup IV) veya diğer şiddetli PH olasılığı yüksek olan hastaların erken teşhisini ve zaman kaybetmeden PH merkezlerine sevkini sağlamak,
2. Altta yatan hastalıkları, özellikle sol kalp hastalıkları ile ilişkili PH (Grup II) ve akciğer hastalıkları ile ilişkili PH (Grup III) hastalarını ayırt etmek, hastaların komorbiditelerini belirlemek, doğru gruplandırma ile birlikte risk değerlendirmesi yapıp hastalar için uygun tedaviye başlamaktır.

PH merkezlerinde bu amaçlar doğrultusunda şüpheli olan hastalara yapılan tetkikler kardiyoloji, radyoloji, iç hastalıkları ve göğüs hastalıkları uzmanlarından oluşan disiplinler arası bir ekip tarafından yorumlanmalı ve hastanın kesin tanı ve tedavi süreci karara bağlanarak hastalar takibe alınmalıdır (3).

2.3.1. Klinik Bulgular

PH'da görülen en sık yakınma eforla artan ilerleyici nefes darlığıdır. Erken dönemde egzersize bağlı dispneye eşlik edebilen yorgunluk, göğüs ağrısı, kuru öksürük, hemoptizi, çarpıntı, bulantı, kusma, baş dönmesi ve senkop gibi şikayetler PH'ye spesifik değildir. İlerleyen dönemlerde sağ KY gelişmesiyle istirahat halinde nefes darlığı, juguler venöz dolgunluk, ayak bileğinde ödem, hepatomegali ve asit görülebilir. PH'nin fizik muayene bulguları arasında; ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde şiddetlenme, üçüncü kalp sesi (S3), triküspit yetersizliğe bağlı pansistolik üfürüm ve pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm bulunur (3, 9-11). Erken ve geç dönem ilişkili PH semptom ve bulguları Şekil 2.1'de listelenmiştir.



Şekil 2.1. PH semptom ve bulguları (3)

Hastaların kliniği, PH'ye yol açan hastalığa ve eşlik eden durumların varlığına dolayısıyla PH gruplarına göre değişebilir. Sklerodaktili, raynoud fenomeni, telenjiyektazi veya dijital ülserlerin varlığı sistemik sklerozisi akla getirmeli hastanın PAH (Grup I) olabileceği düşünülmelidir. Sol KY'ye bağlı PH (Grup II)'de oskültasyonda konjesyona bağlı raller; akciğer hastalıklarına bağlı PH (Grup III)'de bronkospazm eşlik ediyorsa ronküsler, akciğer parankimini tutan hastalıklar varsa velcro ralleri duyulabilir. Hastada çomak parmak görülmesi durumunda siyanotik konjenital kalp hastalıkları, karaciğer hastalıkları, pulmoner venookluzif hastalık, bronşiyektazi veya interstisyel akciğer hastalıklarına (İAH) bağlı PH olabileceği akılda tutulmalıdır (3, 9, 10).

Hastalığa özgü bir semptom veya fizik muayene bulgusu olmaması nedeniyle PH tanısında klinik şüphe çok önemlidir. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre 2 yılı aşmaktadır (12). Hastaların bu süreçte yanlış tanı ve tedavi almaları veya takipsiz kalmaları nedeniyle PH'nin ilerlemesi önlenememektedir. PAH hastalarında tedavisiz dönemde yaşam süresi 2-3 yıl ile sınırlıyken tedavinin uygulandığı dönemde ortalama 7 yıl olarak bildirilmiş, erken teşhis ve tedavinin PH hastalarında sağ kalımı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (13).

Hikayede; derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner tromboemboli (PTE) öyküsü, altta yatan akciğer veya kalp hastalığı, bilinen skleroderma, uyku solunum bozuklukları (USB), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, anemi veya karaciğer hastalığı olan, ailesinde PH öyküsü bulunan ve eforla artan, geçmeyen nefes darlığı şikayeti ile başvuran her hastada PH'den şüphelenilmelidir (3, 14).

2.3.2. Tanı Yöntemleri

2.3.2.1. Elektrokardiyogram

Efor sırasında dispne şikayeti olan hastalarda mutlaka elektrokardiyogram (EKG) çekilmeli görülen anormallikler PH açısından değerlendirilmelidir. EKG'de görülen aritmiler, sol ve sağ KY bulguları ağır PH'ye işaret edebilir. Klinik PH şüphesi olan hastalarda görülen sağ eksen sapmasının PH için yüksek prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (15). PH'de görülebilen EKG anormallikleri Tablo 2.1'de sıralanmıştır.

Tablo 2.1. PH EKG bulguları (3)

Anormallik	EKG bulgusu
P pulmonale	DII'de P >0,25 mV
Sağ eksen sapması	QRS eksenini >90°
Sağ ventrikül hipertrofisi	R/S >1, V1'de R >0.5 mV; V1'de R + V5'te S > 1 mV
Sağ dal bloğu	V1'de qR veya rSR kalıpları
Sağ ventrikül gerilim paterni	Sağ prekordiyal V1-4 ve inferior DII, DIII, aVF'de ST çökmesi/T dalgası inversiyonu)
Uzamış QTc aralığı	QTc >440-460 ms

2.3.2.2. Ekokardiyografi

PH şüpheli ve tanılı hastalara, PH'nin kalp üzerindeki etkilerini görmek, doppler ölçümleri ile oPAB'ı tahmin etmek, SKK yönlendirilecek hastaları belirlemek ve prognozu değerlendirmek için mutlaka transtorasik ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır (10). Fakat PH'nin karmaşık fizyopatolojisi ve sağ ventrikülün kendine özgü anatomisi göz önüne alındığında, kesin tanı koyduran ve altta yatan etiyoloji hakkında güvenilir bilgi veren tek bir ekokardiyografik parametre yoktur Bu

nedenle şüpheli hastalara tecrübeli hekimlerce kapsamlı bir ekokardiyografik değerlendirme yapılmalıdır (3). PH'de görülebilen EKO anormallikleri Tablo 2.2'de sıralanmıştır.

Tablo 2.2. PH EKO bulguları (3)

Ventriküller	Pulmoner arter	Vena kava inferior ve sağ atriyum
RV/LV bazal çap/alan oranı >1.0	RVOT AT <105 ms ve/veya orta sistolik çentiklenme	İnferior VK çapı >21 mm
Ventriküler septum düzleşmesi	Erken diyastolik pulmoner yetersizlik hızı >2,2 m/s	RA alanı (sistol sonu) >18 cm ²
TAPSE/sPAP oranı <0,55 mm/mmHg	PA çapı >Aort çapı PA çapı >25 mm	

RV: sağ ventrikül, LV: sol ventrikül, TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareket mesafesi, PA: pulmoner arter, sPAP: sistolik pulmoner arter basıncı, RVOT AT: sağ ventrikül çıkış yolu hızlanma süresi, RA: sağ atriyum

2.3.2.3. Akciğer Grafisi

Hastaların birçoğunun akciğer grafisinde anormal bulgulara rastlanır fakat normal bir grafi PH'yi dışlatmaz (16). Akciğer grafisi, sol KY ilişkili PH (Grup II) veya akciğer hastalıkları ile ilişkili PH'ye (Grup III) bağlı pulmoner venöz konjesyona işaret eden bulgular ortaya koyarak PH'nin gruplandırılmasına yardımcı olur (17). PH şüpheli hastalarda sağ akciğerde inen pulmoner arter çapı için erkeklerde 16 mm, kadınlarda 15 mm üstündeki değerler artmış pulmoner arter basıncını gösterir (14). PH'de akciğer grafisinde görülebilen anormallikler Tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. PH akciğer grafisi bulguları (3)

PH belirtileri	Sol kalp hastalığı belirtileri	Akciğer hastalığı belirtileri
Sağ atriyum ve ventrikül hipertrofisi	Kardiyotorasik oranda artış	Diyaframda düzleşme
Pulmoner konusta belirginleşme, pulmoner arter çapında artış	İnterlobüler septal kalınlaşma, Kerley B çizgileri	Parankimde hiperlüsens görünüm
Budanmış ağaç manzarası	Plevral efüzyon	Akciğerlerde hacim kaybı
Kalp gölgesinin su şişesi görünümü	Sol atriyum ve ventrikül hipertrofisi	Retiküler opasiteler

2.3.2.4. Bilgisayarlı Tomografi

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA), açıklanamayan dispnesi olan PH şüpheli hastalar için önemli bilgiler verir.

Yapılan çalışmalarda üç parametrenin kombine kullanımı PH hastaları için yüksek derecede öngördürücü olarak saptanmıştır:

1. Pulmoner arter çapı ≥ 30 mm,
2. Sağ ventrikül çıkım yolu duvar kalınlığı ≥ 6 mm
3. Septal deviasyon $\geq 140^\circ$ (18).

Özellikle akciğer hastalıkları ile ilişkili PH (Grup III) etiyojisinde ve PA obstrüksiyonları ile ilişkili PH (Grup IV) tanısında BT'ler tercih edilmelidir. Parankim, hava yolları, kalp, mediasten ve plevranın değerlendirilmesi için YÇBT, hastalarda PE, KTEPH, anevrizma, arteriyovenöz malformasyon, malignite kuşkusuna varsa BTPA kullanılabilir (19). PH'de BT'de görülebilen anormallikler Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. PH BT bulguları (3)

Ekstravasküler kardiyak bulgular	Kardiyak bulgular	Parankimal bulgular	Mediastinal bulgular
Pulmoner trunkus çapının artması (≥ 30 mm)	Sağ ventrikül hipertrofisi (duvar kalınlığı >4 mm)	Sentrilobuler buzlu cam nodülleri	Bronşial arter hipertrofisi
Pulmoner trunkus çapının asendan aorta çapına oranında artış (≥ 1)	İnterventriküler septumda düzleşme	Pulmoner arterlerde dolma defekti	
Genişlemiş pulmoner arterler	Sağ ventrikül genişlemesi	Neovaskülarizasyon	
Santral pulmoner arterlerde mural kalsifikasyon	Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma	Mozaik patern	
Geçirilmiş pulmoner emboli bulgusu			
Karina-crossover işareti			

2.3.2.5. Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi

PA obstrüksiyonları ile ilişkili PH (Grup IV) özellikle KTEPH tanısı ve dışlanması için ventilasyon/perfüzyon (V/P) akciğer sintigrafisi kullanılmaktadır. V/P sintigrafisi KTEPH açısından normal veya düşük olasılık şeklinde sonuçlandığında, KTEPH tanısı %90-100 duyarlılık ve %94-100 özgüllükle ekarte edilebilmektedir. Fakat birçok V/P sintigrafisi tanı koydurucu değildir. PH'de V/P akciğer sintigrafisi normal sonuçlanarak yanlış negatif olabileceği gibi küçük periferik subsegmenter perfüzyon defektlerini göstererek yanlış pozitif de olabilir. Ancak periferik perfüzyon defektlerinin PVOH gibi vasküler hastalıklarda da görülebileceği akılda tutulmalıdır (20).

2.3.2.6. Manyetik Rezonans

Kardiyak manyetik rezonans (KMR), atriyum ve ventrikül boyutlarını, sağ kalp morfolojisini ve işlevini, doğru ve tekrarlanabilir bir şekilde girişimsel olmayan bir yöntemle değerlendirir. KMR, kardiyak ve pulmoner anjiyografiyi miyokardın geç gadolinyum destekli görüntülemesiyle birleştirerek, kalbin ve pulmoner damarların tam resmini elde edebilir. Tekniğin maliyeti ve ulaşılabilirliği, PH'nin erken tanısında kullanımını engellese de hem tanıda hem de takipte önemli bilgiler sağlamaktadır (21).

KTEPH şüpheli hastalarda özellikle gebelerde, genç hastalarda ya da kontrast madde enjeksiyonunun kontrendike olduğu özel durumlarda pulmoner damarlanmanın incelenmesine kontrastlı ve kontrastsız MR anjiyografi yardımcı olabilmektedir (22).

2.3.2.7. Solunum Fonksiyon Testleri

SFT; PH gruplarını ayırt etmek, oksijen ihtiyacını değerlendirmek, komorbiditeleri ve hastalığın ciddiyetini belirlemek için PH olgularında tanı ve takip sürecinde yapılması gereken testlerdir. PH şüphesi olan hastaların tanı sürecinde zorlu spirometri, vücut pletismografisi, karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) testleri yapılmalı, sonuçları kaydedilmelidir (3).

PH'ye özgü herhangi bir solunum fonksiyon testi bulgusu yoktur. Grup I PAH hastalarında SFT genellikle normal olmakla birlikte hastalığın ciddiyetine göre testlerde genellikle hafif ila orta derecede restriktif, obstrüktif veya kombine anormallikler görülebilir. Grup III Akciğer hastalıkları ile ilişkili PH hastalarında etiyojolojiye bağlı olarak daha ciddi SFT anormallikleri vardır (23).

Birçok PAH hastasının DLCO kapasitesi düşük bulunmuştur fakat PH olgularında DLCO düşük olarak saptandığında ayırıcı tanıda skleroderma ile ilişkili PAH, akciğer parankim hastalıkları ve PVOH gibi pulmoner vasküler hastalıklar da yer almalıdır (24). Bir hipoksik PH nedeni olan, grup III içerisinde yer alan KOAH tanısı geri dönüşsüz hava yolu obstrüksiyonu olmasının yanı sıra rezidüel volümde (RV) artış ve düşük DLCO bulguları ile konabilir (25). Akciğerin parankim ve vasküler hastalıklarının ayırıcı tanısında FVC %/DLCO % ≥ 1.8 olmasının pulmoner vasküler hastalık tanısını kuvvetlendirdiği gösterilmiştir (26).

Düşük DLCO'nun DSÖ-FS ile ilişkili olduğu gösterilmiş, özellikle PAH riski yüksek toplumlarda düşük DLCO değeri için $< 60\%$ 'ın kullanılabileceği önerilmiştir (27). Çeşitli PH gruplarında DLCO testinin beklenenin $< 45\%$ 'i olarak sonuçlanması kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (24).

2.3.2.8. Arter Kan Gazı

PH olgularında altta yatan bir akciğer hastalığı olup olmadığını araştırmak, PH grubunu belirlemek ve oksijen destek tedavisini planlamak amacıyla arter kan gazı (AKG) bakılmalıdır. Alveoler hiperventilasyon nedeniyle PH hastalarında arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) normal ya da hafif düşük ve arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) azalmış bulunabilir. İPAH hastalarında AKG anormallikleri hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkili olabileceği, düşük PaCO₂'nin prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği saptanmıştır (28).

2.3.2.9. Altı Dakika Yürüme Testi ve Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Ana semptomu efor dispnesi olan PH hastalarında istirahat sırasında şikayet olmayıp egzersiz sırasında dispne gelişebileceği için egzersiz sırasında hipoksemiye

değerlendirmek amacıyla 6DYT ve kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) yapılması önerilmektedir (14).

6DYT, PH hastaları tarafından tolere edilebilen, ucuz, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve prognostik önemi olan standart bir testtir. 6DYT, egzersiz kapasitesinin bir ölçüsü olarak kardiyopulmoner egzersiz testi değişkenleri, FS ve pulmoner hemodinami gibi hastalık şiddeti belirteçleri ile ilişkilidir. Hastalığın ilerlemesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede diğer invaziv ve invaziv olmayan hastalık belirteçleriyle birlikte klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmakta olan iyi bir prognostik belirteçtir (29).

Son yayınlanan ESC/ERS PH kılavuzunda 6DYT yapılan hastalarda kötü prognoz ve mortalite için <165 m yürüyen hastalar yüksek riskli, >440m yürüyen hastalar düşük riskli olarak belirlenmiştir (3). Fakat testin hastanın cinsiyet, yaş, boy, kilo, ırk, komorbid durumları, ilave oksijen kullanımı, testi anlama, uygulama yetisi ve test için kullanılan koridor uzunluğu gibi birçok faktörden etkilenmesi gibi dezavantajları vardır (29).

KPET, nedeni bilinmeyen nefes darlığı, egzersiz intoleransı ve efor dispnesinin metabolik, kardiyovasküler ve pulmoner nedenleri arasında ayırım yapabilmek ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaları değerlendirmek için kullanılan önemli bir araçtır (30). Test sırasında saptanan düşük zirve oksijen tüketimi (VO₂), azalmış kardiyak rezerv ve korunmuş ventilasyon rezervi PH'ye işaret edebilir. Spesifik bir belirteç olmayıp PH tanısı alan hastalarda egzersiz sınırlamasının şiddetini belirlemek için kullanılmaktadır (31).

2.3.2.10. Kan Testleri

PH tanısında kullanılan spesifik bir kan testi yoktur ancak PH gruplarının belirlenmesinde, PH etiyolojisinin ve komorbiditelerin tanımlanması için istenmesi gerekli biyokimyasal belirteçler vardır. Son yayınlanan ESC/ERS PH kılavuzunda tüm hastalara rutin biyokimya, hematoloji ve tiroid fonksiyon testlerinin yapılması, ayrıca bazı spesifik kan testlerinin de istenmesi gerektiği vurgulanmıştır. PH etiyolojisinde altta yatan hepatit, HIV veya herhangi bir bağ doku hastalığı olup olmadığını belirlemek açısından serolojik testlere bakılması, sistemik sklerozda PAH

prevelansı yüksek olduğu için bu hastalığın varlığının taranması önerilmektedir (3). PH tanısı sırasında yapılması gereken laboratuvar testleri Tablo 2.5'te özetlenmiştir.

Tablo 2.5. PH kan testleri (3)

Hemogram
Böbrek fonksiyon testleri (kreatinin, eGRF ve üre)
Karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin)
Serum elektrolitleri (sodyum, potasyum)
Ürik asit
Demir durumu (serum demiri, transferrin ve ferritin)
BNP veya NT-proBNP
Tiroid fonksiyon testleri
Seroloji: Anti-nükleer antikorlar, anti-sentromer antikorlar ve anti-Ro için tarama testleri dahil olmak üzere temel immünoloji testleri

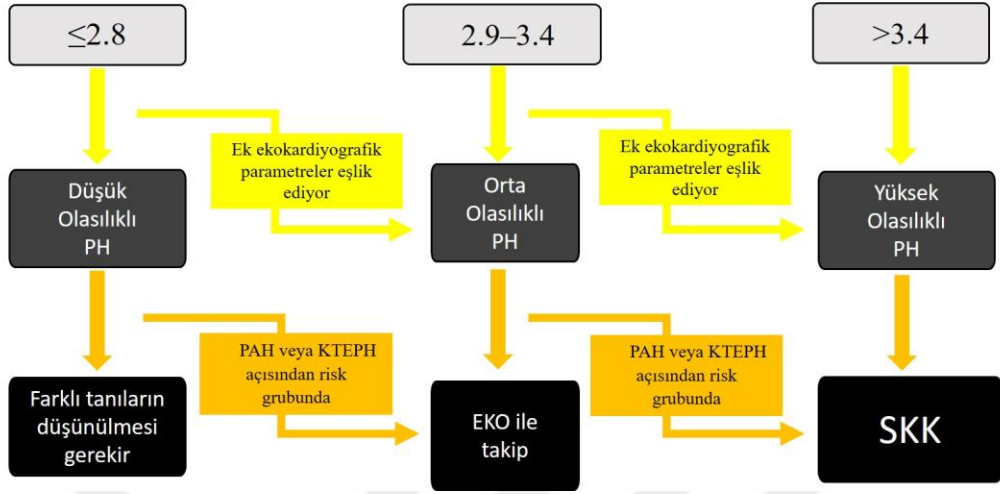
eGRF: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz, ALP; alkalin fosfataz, GGT; γ -glutamil transpeptidaz, BNP; beyin natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal pro beyin natriüretik peptid

PH' da miyokard duvarlarında artan gerilim nedeniyle kalp kası hücrelerinden BNP ve NT-pro-BNP salınımı artar. Fakat sol KY, kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda da yüksek olabilmektedir. NT-proBNP sağ kalp morfolojisi ve işlev bozukluğu ile ilişkili olup Grup I PAH hastalarında bağımsız bir risk belirteci olarak takipte kullanılmaktadır (32).

2.3.2.11. Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite

PH tanısı ve sınıflandırmasında kullanılan altın standart yöntem kalp kateterizasyonudur. SKK yapılacak hasta grubu belirlenirken EKO ile triküspit kapaktan elde edilen yetersizlik akımının zirve jet hızı (m/sn) ölçülür ve PH olasılık sınıfı karşılaştırılır (33). Ek ekokardiyografik parametreler (Tablo 2.2. PH EKO Bulguları) eşlik ediyorsa PH olasılık grubu değişebilir. Aile öyküsü, bağ doku hastalığı, toksik potansiyeli bulunan ilaç kullanım öyküsü, HIV pozitif, portal hipertansiyonu ve DVT veya PE öyküsü bulunan hastalar gibi riskli grupta olan olguların süreçleri farklı olabilir (3). PH olasılık sınıfına göre izlenecek algoritma Şekil 2.2'de özetlenmiştir.

Triküspit kapaktan elde edilen yetersizlik akımının zirve jet hızı (m/sn)



Şekil 2.2. PH olasılık sınıflandırılması ve yönetimi (3)

SKK, PH şüpheli hastalarda klinik olarak faydalı bilgiler sağlayabilen, titizlikle yapılması gereken, teknik açıdan zor ve maliyetli bir işlemdir. Bu yüzden SKK' nin diğer araştırmalar tamamlandıktan sonra yapılması, böylece diğer testler sonucunda alternatif tanı bulunması durumunda gereksiz bir girişimsel işlemden kaçınılması önerilmektedir (10). Hastalar açısından düşük risk sağlayarak kaliteli sonuçlar elde edebilmek için işlem sadece deneyimli PH merkezleri tarafından yapılmalıdır. Deneyimli merkezlerde yapıldığı takdirde SKK işlemlerinin morbidite oranı %1,1, mortalite oranı %0,05 olarak saptanmıştır (34).

Son yayınlanan ESC/ERS PH tanı ve tedavi kılavuzunda PH tanımı istirahat halinde yapılan SKK ile ölçülen oPAB'ın >20 mmHg olması şeklinde güncellenmiş, kardiyopulmoner hemodinamiğin eksiksiz değerlendirilmesi ve yanlış tanıya neden olabileceğinden eksik değerlendirmelerden kaçınılması önerilmiştir (3). SKK ile elde edilmesi gereken hemodinamik verilerin normal değerleri Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. SKK ile elde edilebilen hemodinamik veriler (3)

Ölçülen değerler	Normal değer
Sağ atriyal basınç, ortalama (oRAP)	2–6 mm Hg
Pulmoner arter basıncı, sistolik (sPAB)	15–30 mm Hg
Pulmoner arter basıncı, diyastolik (dPAB)	4–12 mm Hg
Pulmoner arter basıncı, ortalama (oPAB)	8–20 mm Hg
Pulmoner kapiller uç basıncı, ortalama (PKUB)	≤15 mm Hg
Kardiyak out-put (CO)	4-8 L/dk
Venöz oksijen satürasyonu (SvO ²)	%65–80
Arteriyel oksijen satürasyonu (SaO ²)	%95-100
Sistemik kan basıncı	120/80 mm Hg
Hesaplanan parametreler	Normal değer
Pulmoner vasküler rezistans (PVR)	0,3–2,0 WU
Pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRI)	3-3,5 WU·m ²
Toplam pulmoner rezistans (TPR)	<3 WU
Kardiyak indeks (CI)	2,5–4,0 L/dak·m ²
Atım hacmi (SV)	60–100 mL
Atım hacmi indeksi (SVI)	33–47 mL/ m ²
Pulmoner arter kompliyansı (PAC)	>2,3 mL/mmHg

SKK sırasında yapılan vazoreaktivite testinin amacı İPAH grubu içinde kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ile tedavi olabilecek hastaları belirlemektir. Vazoreaktivite testi için inhale nitrik oksit ve inhale iloprost tavsiye edilen ilaçlardandır. Pozitif yanıt, artmış veya değişmemiş KO ile birlikte oPAB'da en az 10 mmHg düşüş ile birlikte oPAB'ının ≤40 mmHg olması şeklinde tanımlanır (3).

2.4. Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması

2.4.1. Fonksiyonel Sınıflama

DSÖ-FS, PH tanısında ve takibinde sağ kalımı öngören güçlü ve uygulanabilirliği kolay göstergelerden biridir. FS'deki kötüleşme, PH'nin ilerlediğini

göstererek klinik kötüleşmeye neden olabilecek faktörleri belirlemek için ek testlerin gerekliliğine işaret eder (35). DSÖ-FS tablosu Tablo 2.7’de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. PH fonsiyonel sınıflaması (3)

Sınıf	Tanımlama
DSÖ-FS 1	PH olan ancak fiziksel aktivite kısıtlaması olmayan hastalar. Olağan fiziksel aktivite; dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı veya senkopa neden olmaz.
DSÖ-FS 2	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlamaya neden olan PH hastaları. Dinlenirken rahattırlar. Sıradan fiziksel aktivite, dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı veya bazen senkopa neden olur.
DSÖ-FS 3	Fiziksel aktivitede belirgin sınırlamaya neden olan PH hastaları. Dinlenirken rahattırlar. Sıradan aktiviteden daha az aktivite, aşırı dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı veya bazen senkopa neden olur.
DSÖ-FS 4	Herhangi bir fiziksel aktiviteyi semptomsuz yapamayan PH hastaları. Bu hastalarda sağ KY belirtileri görülür. Dispne ve/veya yorgunluk istirahatte bile mevcut olabilir. Semptomlar herhangi bir fiziksel aktivite ile artar.

DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflaması

2.4.2. Pulmoner Hipertansiyonun Hemodinamik Sınıflaması

Pulmoner vasküler hastalığı net olarak tanımlamak için yalnızca oPAB değeri yeterli değildir. SKK ile değerlendirilen oPAB ve pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB), pulmoner vasküler rezistans (PVR) ve kardiyak output (KO) kombinasyonlarına göre farklı hemodinamik tanımlamalar yapılmıştır. En son yayımlanan ESC/ERS kılavuzunda PH’nin hemodinamik sınıflamasında kullanılan PVR eşik değeri 3 WU iken revize edilerek 2 WU olarak belirlenmiş, bir diğer değişiklik olarak bu kılavuza “Egzersiz PH” tanımı dahil edilmiştir. Yeni yapılan tanımlamalara girmeyen ve oPAB > 20 mmHg, PVR < 2 WU ve PKUB ≤ 15 mmHg saptanan hasta grubu için “Sınıflandırılmayan PH” terimi kullanılmıştır (3). PH’nin güncel hemodinamik sınıflaması Tablo 2.8’de gösterilmiştir.

Tablo 2.8. PH hemodinamik sınıflaması (3)

Tanım	Özellik	Klinik Grup
PH	oPAB > 20mmHg	Grup I, II, III, IV ve V
Pre-kapiller PH	oPAB > 20mmHg PKUB ≤ 15mmHg PVR > 2WU	Grup I, III, IV ve V
İzole post-kapiller PH	oPAB > 20mmHg PKUB > 15mmHg PVR ≤ 2WU	Grup II ve V
Kombine pre ve post-kapiller PH	oPAB > 20mmHg PKUB > 15mmHg PVR > 2WU	Grup II ve V
Egzersiz PH	İstirahat ve egzersiz arası oPAB/CO eğimi >3mmHg/l/dakika	
Sınıflandırılmayan PH	oPAB > 20 mmHg PKUB ≤ 15 mmHg PVR < 2 WU	

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

2.4.3. Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflaması

PH klinik sınıflamasının amacı, birçok farklı klinik durumun, benzer patofizyolojik mekanizmalarına, klinik tablolarına, hemodinamik özelliklerine ve tedavi stratejilerine göre gruplandırarak ayırt edilmesini sağlamaktır (36). Klinik sınıflama, bu özelliklerle ilgili yeni çalışmaların ve verilerin ortaya konmasıyla güncellenebilir. PH klinik sınıflaması ilk kez 1998'de düzenlenen DPHS'de yapılmış, 2018'de yapılan DPHS'de 5 ana başlıkta toplanmış, en son 2022'de yayımlanan ESC/ERS kılavuzunda sınıflamanın ana yapısı korunmuş, fakat birkaç değişiklik yapılarak güncellenmiştir (3, 10, 36).

PH klinik sınıflamasında gruplarda son yapılan 3 ana değişiklik; vazoreaktivite testi yanıtına göre grup I'deki idiyopatik PAH (İPAH) hastalarının iki gruba ayrılması, pulmoner venöz/kapiller tutulumu olan PAH (pulmoner venooklüzif hastalık (PVOD) ve pulmoner kapiler hemanjiomatozis (PCH)) ve yenidoğan persistan PH'nin grup I'e eklenmesi ve grup III alt grupları arasındaki hipoventilasyon sendromları başlığının uyku apne sendromlarını da içerecek şekilde kullanılması olarak bildirilmiştir (3). PH'nin güncel klinik sınıflaması Tablo 2.9'da gösterilmiştir.

Tablo 2.9. PH klinik sınıflaması (3)

Grup I Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
I.1. İdiyopatik PAH I.1.1. Vazoreaktivite testine yanıt vermeyenler I.1.2. Vazoreaktivite testine akut yanıt verenler I.2. Kalıtsal PAH I.3. İlaçlar ve toksinler ilişkili PAH I.4. PAH ilişkili hastalıklar I.4.1. Kollojen doku hastalıkları I.4.2. HIV enfeksiyonu I.4.3. Portal hipertansiyon I.4.4. Konjenital kalp hastalığı I.4.5. Şistosomiyazis I.5. Venöz / kapiller tutulum özellikleri (PVOH / PKH) ile ilişkili PAH I.6. Yenidoğan persistan pulmoner hipertansiyonu
Grup II Sol kalp hastalıkları ile ilişkili PH
II.1. Kalp yetmezliği (KY) II.1.1. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY II.1.2. Düşük veya hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY II.2. Kalp kapak hastalıkları II.3. PH'a neden olan doğumsal/edinsel kardiovasküler durumlar
Grup III Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH
III.1. Obstrüktif akciğer hastalıkları III.2. Restriktif akciğer hastalıkları III.3. Karma restriktif/obstrüktif paternli akciğer hastalıkları III.4. Hipoventilasyon sendromları III.5. Akciğer hastalığına bağlı olmayan hipoksi III.6. Gelişimsel akciğer bozuklukları
Grup IV Pulmoner arter obstrüksiyonları ile ilişkili PH
IV.1. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) IV.2. Diğer ^a
Grup V Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalar ile ilişkili PH
V.1. Hematolojik bozukluklar ^b V.2. Sistemik bozukluklar ^c V.3. Metabolik bozukluklar ^d V.4. Hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz kronik böbrek yetmezliği V.5. Tümöral trombotik mikroanjiyopati V.6. Mediastinal fibrozis
HIV: insan immün yetmezlik virüsü, PVOH: pulmoner veno-oklüsif hastalık, PKH: pulmoner kapiller hemanjiyomatoz.

^a Pulmoner arter tıkanıklıklarının diğer nedenleri: sarkomlar (yüksek veya orta dereceli veya anjiyosarkom), diğer kötü huylu tümörler (örn. endometriyum kanseri, testisin germ hücreli tümörleri), iyi huylu tümörler (örn. uterin leiomyomu), bağ dokusu hastalığı olmayan arterit, konjenital pulmoner arteriyel stenozlar ve kist hidatik

^b Kalıtsal ve edinilmiş kronik hemolitik anemi ve kronik miyeloproliferatif bozukluklar

^c Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz ve nörofibromatoz tip 1

^d Glikojen depo hastalıkları ve Gaucher hastalığı dahil

2.4.3.1. Grup I Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)

Güncel çalışmalar PAH insidansının 6 vaka/milyon, prevalansının 48-55 vaka/milyon yetişkin olduğunu göstermektedir (37). Genellikle genç kadınları etkilediği görülmekte olup kadın/erkek oranı 2 civarındadır. Bununla birlikte, gelişmiş ülkelerden elde edilen son veriler PAH'ın sıklıkla eşlik eden kardiyovasküler hastalıklarla başvuran ≥ 65 yaş erkek hastalarda teşhis edildiğini ve bunun cinsiyetler arasında eşit bir dağılıma yol açabileceğini göstermektedir. Son kayıt çalışmalarında grup içerisinde %50-60 ile İPAH en sık görülen alt tip olarak izlendi, bunu kollajen doku hastalıkları, konjenital kalp hastalığı ve portal hipertansiyon ile ilişkili PAH izledi (38).

PAH risk sınıflaması tanı için düşük, orta ve yüksek olmak üzere üçe, takip için düşük, orta-düşük, orta-yüksek ve yüksek olmak üzere dörde ayrılmıştır. Risk sınıflamasının doğru şekilde yapılması tedavi seçenekleri açısından önem taşımaktadır (3, 39). Tanı için basitleştirilmiş üç katmanlı risk değerlendirme tablosu Tablo 2.10'da, takip için basitleştirilmiş dört katmanlı risk değerlendirme tablosu Tablo 2.11'de gösterilmiştir.

Tablo 2.10. PAH risk sınıflamasında tanı için kullanılan üçlü model (3)

Prognozun belirleyicileri (1 yıllık mortalite)	Düşük risk (<%5)	Orta risk (%5-20)	Yüksek risk (>%20)
Sağ KY bulguları	Yok	Yok	Var
Klinik kötüleşme	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Bazen	Sık sık
DSÖ-FS	1, 2	3	4
6DYM	>440 m	165–440 m	<165 m
Kardiyopulmoner Egzeriz Testi	Zirve VO ₂ >15 mL/dk/kg (öngör. >%65) VE/VCO ₂ eğim <36	Zirve VO ₂ 11–15 mL/dk/kg (öngör. %35–65) VE/VCO ₂ eğim 36–44	Zirve VO ₂ <11 mL/dk/kg (öngör. <%35) VE/VCO ₂ eğim >44
Biyobelirteçler	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
EKO	RA alanı <18 cm ² TAPSE/sPAB >0.32 mm/mmHg Perikardiyal efüzyon yok	RA alanı 18–26 cm ² TAPSE/sPAB 0.19–0.32 mm/mmHg Az perikardiyal efüzyon	RA alanı >26 cm ² TAPSE/sPAB <0.19 mm/mmHg Yaygın perikardiyal efüzyon
Kardiyak MR	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
SKK - Hemodinami	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%

KY: kalp yetmezliği, DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflaması, VO₂:oksijen tüketimi, öngör.:öngörülen,VE/VCO₂:ventilasyon/karbondioksit üretim oranı, BNP; beyin natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal pro beyin natriüretik peptid, 6DYM: altı dakika yürüme testi, EKO:ekokardiyografi, RA: sağ atriyum, TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareket mesafesi, sPAP: sistolik pulmoner arter basıncı, MR: manyetik rezonans, RVEF, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVI: atım hacmi indeksi, RVESVI, sağ ventrikül sistol sonu hacim indeksi, CI: kardiyak indeks, SvO₂: venöz oksijen saturasyonu

Tablo 2.11. PAH risk sınıflamasında takip için kullanılan dÖrtlü model (3)

Prognoz Belirleyiciler	Düşük risk	Orta-düşük risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Puan	1	2	3	4
DSÖ-FS	1 veya 2	-	3	4
6DYM	>440 m	320–440 m	165–319 m	<165 m
BNP veya NT-proBNP	<50 ng/L <300 ng/L	50–199 ng/L 300–649 ng/L	200–800 ng/L 650–1100 ng/L	>800 ng/L >1100 ng/L

DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflaması, 6DYM: altı dakika yürüme testi, BNP; beyin natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal pro beyin natriüretik peptid

PAH hastalarında başlangıçta, her 3-6 ayda bir ve klinik kötüleşme durumunda değerlendirilmesi önerilen parametreler DSÖ-FS, 6DYM, NT-proBNP'yi içeren kan tetkikleri, EKG, EKO, AKG ve pulse oksimetridir. Sağ kalp kateterizasyonu tanı için altın standart olup klinik kötüleşme durumlarında tekrarı açısından değerlendirilmelidir (3). Güncel çalışmalarda biyobelirteç olarak BNP ve NT-proBNP dışında bir gösterge önerilmemiştir fakat bunların da özgüllüğünün düşük olduğu saptanmıştır (40).

2.4.3.1.1. İdiyopatik PAH

İPAH gençlerde ve kadınlarda daha sık görülen, nedeni bilinmeyen ve Grup I PAH içerisinde en sık görülen alt gruptur (13). Son yayınlanan ESC/ERS kılavuzunda İPAH, vazoreaktivite testine yanıtız olanlar ve vazoreaktivite testine akut yanıt verenler olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır. SKK sırasında yapılan vazoreaktivite testi için pozitif vazodilatör yanıt, artmış veya değişmemiş KO ile birlikte oPAB'da en az 10 mmHg düşüş ile birlikte oPAB'ının ≤ 40 mmHg olması şeklinde tanımlanır (3). Pozitif yanıt, hastaların KKB tedavisinden fayda göreceğine ve prognozlarının daha iyi olduğuna işaret eder (41).

2.4.3.1.2. Kalıtsal PAH

Kalıtsal PAH olgularının %70'ini ve İPAH olgularının %20'sini kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2'yi (BMP2) kodlayan genin heterozigot mutasyonları oluşturur (42). Kalıtsal PAH ile ilişkili fakat daha az görülen diğer

mutasyonlar TGF β ailesinden olan aktivin like kinaz tip1 (ALK-1) ve endoglin (ENG) genlerinde görülmüştür. Ayrıca ALK-1 ve ENG heterozigot mutasyonlarının kalıtsal hemorajik telenjiektaziye yol açarak PAH gelişimine neden oldukları saptanmıştır (43).

2.4.3.1.3. İlaçlar ve Toksinler İlişkili PAH

PAH ile ilişkili ilaçlara veya toksinlere maruziyet olduğu durumlarda PH'nin diğer nedenlerinin ekarte edildiği hastalar, ilaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH tanısı alır. Bu durumda ilacın mümkünse hemen kesilmesi ve PAH açısından orta-yüksek riskli hastalara PAH spesifik tedavinin hemen başlanması önerilir (3). Yapılan çalışmalarda dasatinib ve interferon içeren ilaçların kesilmesinden sonra PAH'nin kısmen veya tamamen düzeldiği bildirilmiştir (44, 45). Düşük riskli hastalar şüpheli ilaç veya toksin kesildikten 3-4 ay sonra tekrar değerlendirilmeli, hemodinamisi düzelmemiş hastalara PAH tedavisi başlanmalıdır (3). PAH ile ilişkili olabileceği gözlenmiş olan ilaçlar kesin ve olası olarak Tablo 2.12'de gruplandırılmıştır.

Tablo 2.12. PAH ile ilişkili ilaçlar ve toksinler (3)

Kesin	Olası
<ul style="list-style-type: none">• Aminoreks• Fenfluramin• Deksfenfluramin• Benfluoreks• Meta-amfetaminler• Dasatinib• Toksik kanola yağı	<ul style="list-style-type: none">• Kokain• Fenilpropanolamin• L-triptofan• Sarı kantaron otu• Amfetaminler• İnterferon-α ve β• Bosutinib• Hepatit C virüsünü etkileyen ajanlar• Leflunomid• İndirubin• Diazoksit• Alkilleyicici ajanlar (siklofosfamid, mitomisin C)• Ponatinib• Çözücüler (trikloretilen)• Selektif proteozom inhibitörleri (carfilzomib)• Hepatit C virüsüne doğrudan etkili ajanlar (sofosbuvir)

2.4.3.1.4. PAH İlişkili Hastalıklar

Kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH, Avrupa ülkelerinde İPAH'tan sonra en yaygın PAH alt grubu olarak saptanmıştır (46). Sistemik skleroz (Ssk), sistemik lupus eritematozus (SLE), mikst bağ doku hastalıkları (BDH), romatoid artrit (RA), dermatomyozit ve Sjögren sendromu gibi kollajen doku hastalıklarında PAH sık görülen bir komplikasyondur. Asya'da SLE'ye bağlı PAH daha sık görülürken Avrupa'da en sık Ssk'ye bağlı PAH izlenmiştir (47, 48).

BDH hastalarında PH gelişiminde farklı etyopatogenetik mekanizmalar rol oynayabilir. Pulmoner vaskülopatiyeye bağlı gelişen PAH dışında, İAH ile ilişkili PH, KTEPH, PVOD, arterit veya sol kalp hastalığına bağlı PH görülebilir. Eş zamanlı farklı hastalıkları olan kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH hastalarının sağkalım süreleri daha kısa, morbidite ve mortalite oranları daha yüksektir (49).

SSk'ye bağlı PAH hastaları genellikle kadın olup ortalama >60 yaş civarında tanı alırlar. Asemptomatik SSc hastaları tanı sırasında PAH açısından EKO ile taranmalı, hastalara EKO, DLCO ve biyobelirteçler ile mutlaka yıllık taramalar yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda SSk'ye bağlı PAH hastalarında tanı sırasında ileri DSÖ-FS, hemodinamik bozukluk, ileri yaş (>60 yaş), erkek cinsiyet, perikard efüzyonu ve DLCO'nun belirgin azalmış olması kötü prognoz ve mortalite için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (3, 27, 50).

HIV enfeksiyonu ile ilişkili PAH, patogenezi hala anlaşılammış olup viral enfeksiyonun enflamasyon ve büyüme faktörleri üzerinde dolaylı etkisi olabileceği, bunun da yatkınlığı olan hastalarda PAH açısından tetikleyici olarak işlev görebileceği düşünülmektedir. Yüksek aktiviteli antiretroviral tedavinin (HAART) kullanılması ve fırsatçı enfeksiyonların agresif yaklaşımla tedavi edilmesi ile HIV enfeksiyonlu hastalarda yaşam beklentisinin artması sağlanmış ve PAH sıklığı azalmıştır (51, 52). Asemptomatik HIV hastalarına rutin PAH taraması önerilmemektedir (3).

Portal hipertansiyon ile ilişkili PAH (PoPH) ile en sık sirozlu hastalarda karşılaşılmaktadır. Fakat PoPH portal hipertansiyon varlığıyla ilişkilidir, her zaman bir karaciğer hastalığı ile birlikteliği olmayabilir. Yapılan çalışmalarda portal hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %1-5'inde PAH geliştiği izlenmiştir (53).

Konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH, erişkin popülasyonda giderek artış gösteren önemli bir PAH alt tipi olarak karşımıza çıkmaktadır. Pulmoner hipertansiyon ile ilişkili erişkin konjenital kalp hastalıkları; Eisenmenger sendromu, soldan sağa şant ile giden PAH, rastlantısal olarak konjenital kalp defekti ile birlikte olan PAH ve defekt tam olarak düzeltildikten sonra erken veya geç evrede gelişen PAH olarak sınıflandırılmıştır (54). Bu hastaların tanı, takip ve tedavi süreçlerinin uzman merkezler tarafından yürütülmesi önerilmektedir (3).

2.4.3.1.5. Venöz / Kapiller Tutulum Özellikleri (PVOH / PKH) ile İlişkili PAH

Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis (PKH) ve pulmoner venooklusiv hastalık (PVOH) ortak risk faktörleri, benzer genetik mutasyonları ve ayırt edilemeyen klinik bulguları ile Grup I PH içinde ayrı bir grup oluşturan tek bir hastalık grubu olarak yer almaktadırlar. PVOH/PKH insidansı ve prevalansı <1 olgu/milyon civarındadır. Erkeklerde daha sık görülen bu grubun prognozu kötüdür. (55, 56).

Yapılan çalışmalarda Ssk gibi hastalıkların seyrini kötüleştirdiği veya alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, mitosin C) ve solventler (trikloretilen) gibi çevresel tetikleyicilere maruziyet ile ilişkilendirildiği saptanmıştır (55). Bununla birlikte EIF2AK4 gen mutasyonlarının kalıtsal PVOH/PKH'a neden olduğu görülmüştür (57).

2.4.3.2. Grup II Sol Kalp Hastalıkları İle İlişkili PH

Sol kalp hastalıkları (SKH) PH'nin en sık nedenidir. Grup II SKH ile ilişkili PH ayrı bir hastalık değil, altta yatan SKH'nin bir komplikasyonudur. SKH genel olarak postkapiller PH'ye neden olmakla birlikte bazı hastalarda prekapiller yatak da etkilenmekte olup kombine post- ve pre-kapiller PH görülebilmektedir (58). SKH'nin klinik ve hemodinamik sınıflaması Tablo 2.13'te gösterilmiştir.

Tablo 2.13. SKH'nin klinik ve hemodinamik sınıflaması (3)

Klinik Sınıflama - Etyoloji
<ol style="list-style-type: none">1. Kalp yetmezliği (KY)<ul style="list-style-type: none">• Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu ($EF \geq \%50$) KY (KEF-KY)• Düşük ($EF \leq 40$) veya hafif düşük ($EF 41-49$) ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY veya HDEF-KY)2. Kalp kapak hastalığı3. Post-kapiller PH'a yol açan konjenital/edinilmiş kardiyovasküler durumlar
Hemodinamik Sınıflama
<ul style="list-style-type: none">• Post-kapiller PH ($oPAB > 20\text{mmHg}$, $PKUB > 15\text{mmHg}$ ve $PVR \leq 2\text{WU}$)• Kombine pre ve post-kapiller PH ($oPAB > 20\text{mmHg}$, $PKUB > 15\text{mmHg}$ ve $PVR > 2\text{WU}$)

PH: pulmoner hipertansiyon, oPAB: ortalama pulmoner arter basıncı, PKUB: pulmoner kapiller uç basıncı, PVR: pulmoner vasküler rezistans

SKH'ye bağlı ciddi PH hastalarında uyku bozuklukları, pulmoner emboli, KAH gibi diğer komorbiditeler sıklıkla SKH'ye eşlik ettiği için PH oluşumunda bu hastalıkların da rol oynayabileceği düşünülmeli ve hastalar bu açıdan da değerlendirilmelidir (3).

2.4.3.3. Grup III Akciğer hastalıkları ve/veya Hipoksiye Bağlı PH

PH ile ilişkili en sık görülen akciğer hastalıkları, KOAH, İAH ve pulmoner fibrozise eşlik eden amfizemdir (KPFA). PH ağırlık derecesi ile altta yatan akciğer hastalığının ağırlık derecesi arasında kesin bir bağlantı bulunamamıştır fakat herhangi bir akciğer hastalığına PH eklendiğinde hastaların egzersiz kapasitelerinin kötüleştiği, hipoksemilerinin derinleştiği ve sağkalımlarının azaldığı görülmüştür (59, 60).

Grup III'te yer alan hastaların %70'inde hayatları boyunca PH gelişmezken %20'sinde ağır olmayan PH, %5-10 oranında ise ağır PH ortaya çıkabilmektedir. Akciğer hastalığı tanısı doğrulanmış, altta yatan hastalığına ve hipoksisine yönelik uygun tedavi almasına rağmen şikayetleri devam eden hastalar ağır PH açısından deneyimli merkezlerde tanı ve tedavi için bireysel değerlendirilmelidir. Son yayınlanan kılavuzda Grup III hastalarının klinik özellikleri; sigara öyküsü, ileri yaş, erkek, AKG'de hipoksemi ile hipokapni, $DLCO < \%45$ olan, V/P sintigrafisinde uyumlu

defektlerin izlendiği, egzersiz testinde ventilasyon işi artarken CO2 üretiminin artmadığı ve pre-kapiller tipte PH görülen hastalar şeklinde tanımlanmıştır (3).

Bilinen akciğer hastalıkları ve/veya hipoksisi olan hastalarda PH şüphesi varsa başlangıçtan itibaren, hasta tek başına EKO ile değil; AKG, SFT, DLCO, HRCT ve V/P sintigrafisi ile birlikte değerlendirilmelidir. Yapılan çalışmalarda tek başına EKO ile yapılan ölçümlerde, ileri derecede akciğer hastalığı olanlarda sistolik PAB değerinin gerçek değerden yüksek hesaplandığı görülmüştür (61). Bu grup içerisinde prognozu öngörmek için $PVR > 5WU$ değerinin eşik değer olduğu gösterilmiş, $PVR \leq 5WU$ şiddetli olmayan, $PVR > 5WU$ şiddetli PH olarak tanımlanmıştır (59, 60).

2.4.3.4. Grup IV Pulmoner Arter Obstrüksiyonları ile İlişkili PH

Grup IV içerisindeki başlıca hastalık olan KTEPH, pulmoner arterlerin organize olmuş trombüslerle kalıcı obstrüksiyonuna bağlı kan akımı dağılımında değişiklik ve pulmoner mikrovasküler yatakta yeniden yapılanma ile gelişen pulmoner hipertansiyondur. KTEPH' in semptomatik bir pulmoner emboliden (PE) sonraki ilk 2 yıl içindeki insidansının %0,1-9,1 olduğu bildirilmiş olup akut PE geçiren hastaların en az 3 ay antikoagülan tedavi sonrasında KTEPH açısından mutlaka değerlendirilmesi önerilmektedir (62, 63). Efor dispnesi veya fonksiyonel olarak kısıtlılık şikayetleri olan ve herhangi bir şikayeti olmayan fakat Tablo 2.14'te belirtilen KTEPH risk faktörlerinden bir ve birden fazlasına sahip olan hastalar EKO ile değerlendirilmelidir (63).

Tablo 2.14. KTEPH risk faktörleri (3)

Akut PE tanısı sırasında saptanan risk faktörleri	PE tanısı sırasında veya takipte saptanan eşlik eden hastalıklar ve durumlar
Geçirilmiş PE veya DVT atakları	Ventrikülo-atrial şantlar
BTPA’da geniş pulmoner arteriel trombüsler	İnfekte kronik intravenöz kateter veya kalp pili
EKO’da: PH ve sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları, BTPA’da RV/LV>1	Trombofili; özellikle antifosfolipid antikor sendromu ve yüksek faktör VIII düzeyi
BTPA’da; kronik tromboembolik hastalığı düşündürülen bulgular	Splenektomi hikayesi Kanser hikayesi 0 kan grubu harici kan grupları Hormon tedavisi alan hipotiroidizm Myeloproliferatif hastalıklar İnflamatuvar barsak hastalıkları Kronik osteomyelit

PE: pulmoner emboli, DVT: derin ven trombozu, BTPA: bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi, EKO: ekokardiyografi, PH: pulmoner hipertansiyon, RV/LV: sağ ventrikül alanının sol ventrikül alanına oranı

EKO’da PH olasılığı yüksek ve EKO’da PH olasılığı orta düzey olarak belirlenip NT-proBNP artışı ve KTEPH için risk faktörü olan hastalara KTEPH şüphesi ile V/P istenmesi önerilmektedir (3). V/P sintigrafisi KTEPH tanısında ilk basamak olarak görülmekte ve normal V/P sintigrafisi ile KTEPH dışlanabilmektedir (62).

BT’ de intraluminal dolun defekti dışında trombüsün damar duvarına paralel seyretmesi ve geniş aç yapması, poststenotik dilatasyon veya anevrizma, ağ ve bant gibi oluşumlar, mozaik perfüzyon, trombüs içerisinde rekanalizasyon ya da kalsifikasyon gibi KTEPH şüphesini artıracak bulgular saptanabilmektedir. Son zamanlarda uygulanan dual enerji BT, aynı zamanda perfüzyon defektlerini gösterebilmesi açısından daha değerli bilgiler vermektedir. Pulmoner anjiyografi ise cerrahi operabilite veya girişimsel tedavilerin uygulanabilirliği açısından çok önemli diagnostik değere sahiptir. SKK ise tanısal süreçte kesin tanının konduğu bir tetkik olarak belirlenmiştir (64).

Akut PE ve KTEPH ayrımı yapılırken, BTPA’da KTEPH’in radyolojik bulguları olması ve/veya EKO’da sistolik PAB >60 mmHg ölçülmesi, post-PE döneminde dispne yada fonksiyonel kapasitede azalma görülmesi, KTEPH risk

faktörleri yada yüksek KTEPH tahmin skoru olması KTEPH lehine değerlendirilmektedir (65, 66).

2.4.3.5. Grup V Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Mekanizmalar ile İlişkili PH

PH grubu içerisinde üzerinde en az çalışılan ve sınırlı bilgiye sahip olunan grup, belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalar ile ilişkili PH grubu olmakla birlikte aslında PH hastalarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (36). Grup V'in ortak özelliği PH'ye yol açan patofizyolojik mekanizmaların tam olarak anlaşılammış olması ile birlikte hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon (HPV), pulmoner vasküler yapıda yeniden şekillenme, tromboz, fibrotik hasar, pulmoner vasküler yatağa bası, vaskülit, KY gibi nedenlerin tek başına veya kombine halde PH gelişimine neden olmasıdır. Bu nedenle bu hastalar uzman merkezlerce altta yatan nedenlere yönelik dikkatli bir şekilde incelenmeli ve tedavi kararı buna değerlendirmeye göre verilmelidir (67). Grup V içerisinde yer alan hastalıklar Tablo 2.15'te sıralanmıştır.

Tablo 2.15. Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalarla ilişkili PH nedenleri (3)

Hematolojik hastalıklar	Kalıtımsal ve edinsel kronik hemolitik anemi <ul style="list-style-type: none">• Orak hücre hastalığı• β talasemi• Sferositoz• Stomatositoz• Otoimmün bozukluklar Kronik miyeloproliferatif bozukluklar <ul style="list-style-type: none">• Kronik miyeloid lösemi• Polistemia vera• İdiyopatik miyelofibroz• Esansiyel trombositopeni• Diğer
Sistemik bozukluklar	<ul style="list-style-type: none">• Sarkoidoz• Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz• Nörofibromatoz tip 1
Metabolik bozukluklar	<ul style="list-style-type: none">• Glikojen depo hastalığı• Gaucher hastalığı
Kronik böbrek yetersizliği	
Pulmoner tümör trombotik mikroanjiyopati	
Fibröz mediastinit	

2.5. Pulmoner Hipertansiyon Tedavisi

PH tedavisi rehberler kılavuzluğunda belirlenen bir stratejiyle birlikte multidisipliner bir yaklaşım ile özgün ilaç tedavilerinin yanında fiziksel, psikolojik ve genetik danışmanlık gibi birçok komponenti içeren uzun bir süreçtir (3). Tedavi PH grubuna göre belirlenmeli, tüm gruplar öncelikle uzman PH merkezlerine yönlendirilmelidir. İlk yaklaşım; hastanın uzman merkezlerce takibi, genel önlemlerin alınması ve destek tedavilerin eklenmesi, takip sürecinde uzman merkez tarafından spesifik ilaç tedavilerinin başlanması ve sonrasında uygulanan tüm tedavi yanıtlarının düzenli takip edilmesi olmalıdır (68).

2.5.1. Genel Önlemler ve Destek Tedaviler

Genel önlemler daha çok Grup I PAH grubu hastalar için önerilse de diğer PH grupları için de yararlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Son kılavuzda önerilen yaklaşımları on maddede özetlenebilir (3):

1. Fiziksel aktivite ve gözetim altında rehabilitasyon
2. Gebelik, doğum kontrolü ve menapoz sonrası hormon tedavisi danışmanlığı,
3. Enfeksiyonlardan korunma ve aşılama,
4. Komorbiditelerin uygun yönetimi,
5. Psikososyal destek,
6. Medikal tedavilere uyumun sağlanması,
7. Yolculuk öncesi danışmanlık ve hipoksiden kaçınılması,
8. Genetik danışmanlık,
9. Gereğinde oksijen, diüretik, demir replasman tedavisi ve antikoagülasyon ihtiyacının bireysel değerlendirilmesi,
10. Anestezi gerektiren müdahaleler için PH merkezlerince multidisipliner bir yaklaşım sağlanmasıdır.

2.5.2. Spesifik Tedaviler

PH tedavisinin hedefleri; semptomların özellikle efora bağılı nefes darlığının düzeltilmesi, egzersiz kapasitesinin ve yaşam kalitesinin artırılması, hemodinaminin ve oksijenlenmenin düzeltilmesi, pulmoner vasküler direncin azaltılması, kardiyak atım gücünün yükseltilmesi, mortalite ve morbiditenin iyileştirilmesidir (10).

PAH spesifik tedavi öncelikle Grup I PAH ve inoperabl ve/veya postoperatif persistan Grup IV KTEPH hastalar için önerilmektedir. PH'nin en sık nedeni olan Grup II PH ve ikinci en sık nedeni olan Grup III PH ve Grup V PH olgularında PAH spesifik tedaviler kullanılmamaktadır. Fakat bu gruplarda yer alan ciddi PH hastalarında uzman merkezlerde PAH spesifik tedavilerin denenmesi önerilmektedir (3).

Güncel yaklaşımlar, spesifik ilaçların kombine uygulamalarını Grup I PAH hastalarında standart tedavi olarak önermekte olup, yeni çalışmalar kombinasyon tedavilerinin tanı anında erken ve agresif kullanımını desteklemektedir (38).

2.5.2.1. Kalsiyum Kanal Blokerleri

KKB, SKK sırasında yapılan akut vazodilatör teste pozitif yanıt veren İPAH'lı olgularda kullanılmaktadır. Vazoreaktivite değerlendirmesi yapılmayan ya da negatif sonuç alınan olgularda hipotansiyon, senkop ve sağ ventrikül yetersizliğine neden olabileceği için KKB tedavisi verilmemelidir En sık kullanılan KKB ajanları nifedipin, diltiazem ve amlodipindir (69).

KKB ajanlarının seçiminde başlangıçtaki kalp hızı esas alınmaktadır. Bradikardisi olan hastalarda nifedipin (120-240 mg/gün) ve amlodipin (20 mg/gün), taşikardisi olanlarda ise diltiazem (240-720 mg/gün) tercih edilmektedir. Tedaviye günde iki kez 30 mg yavaş salımlı nifedipin, günde üç kez 60 mg diltiazem ya da günde bir kez 2.5 mg amlodipin gibi düşük bir dozla başlanması, ardından yavaş yavaş artırılarak tolere edilebilen maksimum doza çıkılması önerilmektedir. Doz artırımında sistemik hipotansiyon ve alt ekstremitelerde periferik ödem sınırlayıcı rol oynamaktadır. Bu tedaviyi alan hastalarda 3-4 aylık dönemi takiben SKK tekrarlanmalı, belirgin hemodinamik düzelme görülmezse PAH tedavisine diğer spesifik ilaçlar eklenmelidir (70).

2.5.2.2. Prostatiklin Analogları ve Prostatiklin Reseptör Agonistleri

Endotel hücreleri tarafından üretilen prostatiklin, tüm damar yataklarında kuvvetli bir vazodilatasyon yapar. En güçlü endojen trombosit agregasyonu inhibitörü olan prostatiklinin hem sitoprotektif hem de antiproliferatif etkinliği mevcuttur (71). Bu grup ilaçlar Grup I PAH ve Grup IV alt grubu KTEPH hastalarında kullanılabilir.

Epoprostenol: Epoprostenolün yarılanma ömrü kısa (3-5dk) olduğu için bir infüzyon pompası ve kalıcı tünelli bir kateter aracılığıyla kesintisiz bir şekilde uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda ilacın etkinliği DSÖ-FS 3 ve 4 olan İPAH ve sklerodermayla ilişkili PAH hastalarında test edilmiş ve her iki endikasyonda da şikayetlerin azaldığı, egzersiz kapasitesi ve hemodinaminin düzeldiği görülmüştür (72). Tedaviye günde 2-4 ng/kg/dk dozunda başlanıp yan etkiler dikkate alınarak tedavi dozu artırılmalıdır. Optimum doz bireysel olarak değişmekte olup, genellikle dakikada 20 ile 40 ng/ kg'dır (73).

İloprost: İloprostun intravenöz (iv), oral ve aerosol formları bulunmaktadır. İnhalasyon iloprostat RKKÇ ile değerlendirilmiş, PAH ve KTEPH hastalarında gün boyunca 6-9 kere, 2.5-5 mg/inhalasyon şeklinde yinelenen iloprostat inhalasyonları ile şikayetlerin gerilediği, egzersiz kapasitesi ve PVR'nin düzeldiği görülmüştür. İnhalasyon iloprostat genellikle iyi tolere edilmekte olup, en sık görülen yan etkileri yüzde kızarma ve çene ağrısıdır (74).

Treprostininil: Hem iv yoldan, hem de subkütan yoldan uygulanabilen treprostininilin subkütan uygulaması bir mikroinfüzyon pompası ve küçük bir cilt altı kateterle gerçekleştirilir. Tedaviye 1-2 ng/kg/dk ile başlanır ve doz artırımını önleyebilecek yan etkiler göz önünde bulundurulur ve optimal doz 20-80 ng/kg/dk olacak şekilde artırılır. En yaygın istenmeyen etki, infüzyon yerinde ağrı olup, aktif ilaç grubundaki hastaların %8'inde tedavinin durdurulmasına, bir grup hastada doz artırımının sınırlandırılmasına neden olmuştur. Grup I PAH hastalarındaki etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda egzersiz kapasitesi, hemodinami ve semptomlarda iyileşme olduğu izlenmiştir (75).

Selexipag: Seçici prostasiklin reseptör agonisti ve oral bir ilaç olan selexipagin yapılan çalışmalarda PVD'yi düşürdüğü ve morbidite ve mortaliteyi %39 oranında azalttığı bildirilmiştir (76).

2.5.2.3. Endotelin Reseptör Antagonistleri

Endotelin-1'in pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde iki ayrı reseptör izoformu olan endotelin-A ve endotelin-B reseptörlerine bağlanarak vazokonstrüksiyona yol açtığı bilinmektedir. PH hastalarında plazma endotelin-1 düzeylerinde izlenen artışın PH'nin nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu ayırt edilememekle birlikte, endotelin mekanizmasının PH patogenezinde önemli bir rol oynadığı açıkça görülmektedir. Reseptör izoformlarının aktiviteleri arasında farklılıklar vardır fakat hem endotelin-A hem endotelin-B reseptör antagonisti (ERA) ilaçlar ile seçici endotelin reseptör antagonisti ajanlarının PAH hastalarında benzer etkinlikte olduğu görülmüştür (77, 78).

Bosentan: Bosentan oral yolla alınan aktif bir ERA olup bu gruptan sentezi yapılan ilk moleküldür. Tedaviye günde iki kez 62.5 mg dozunda başlanmakta ve 4 hafta sonra günde iki kez 125 mg dozuna çıkılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bosentanın İPAH ve BDH ile ilişkili PAH hastalarında DSÖ-FS, hemodinami, klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman, EKO ve doppler değişkenlerinde iyileşme sağladığı izlenmiştir. Olgularda hepatik aminotransferaz düzeylerinde artış, hemoglobin düzeylerinde azalma ve spermatogenez bozukluğu görülebilmektedir (79-81).

Ambrisentan: Ambrisentan seçici endotelin-A reseptör antagonisti olup günümüzde başlangıç dozu 5 mg/gün, bu dozu tolere ediliyorsa 10 mg/gün şeklindedir. Yapılan çalışmalarda ambrisentanın İPAH, BDH ve HIV enfeksiyonu ile ilişkili PAH hastalarında semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman değişkenleri açısından iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testi bozukluğu ve periferik ödem insidansında artış izlenmiştir (82).

Masitentan: Masitentan oral yolla alınan ERA olup tedavi dozu 10 mg/gün olarak önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda PAH hastalarında düzenli masitentan kullanımı ile mortalite ve morbiditenin anlamlı olarak azaldığı ve egzersiz

kapasitesinin arttığı görülmüştür (83). Bununla birlikte inoperabl KTEPH olgularının değerlendirildiği bir başka çalışmada, masitentan alan grupta 4. ayın sonunda PVD'nin azaldığı ve yürüme mesafesinin arttığı saptanmıştır (84).

2.5.2.4. Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri ve Guanilat Siklaz Stimülatörleri

Siklik guanozin monofosfat (cGMP) yıkımından sorumlu enzim olan fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) enziminin inhibisyonu, bu enzimin eksprese edildiği yerlerde nitrik oksit/cGMP yolağı üzerinden vazodilatasyona yol açmaktadır. Pulmoner damarlarda bol miktarda bulunan PDE-5'in inhibisyonu ile önemli düzeylerde pulmoner vazodilatasyon sağlanarak PAH hastalarında klinik yararlanım izlenmiştir (85). Bununla birlikte fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin (PDE-5i) antiproliferatif etkilerinin de olduğu saptanmıştır (86).

Sildenafil: Sildenafil 3x20 mg/gün dozunda oral yolla alınan güçlü ve seçici bir PDE-5i'dir. Sildenafil tedavisi alan PAH hastalarında yapılan çalışmalarda egzersiz kapasitesi, klinik ve/veya hemodinamide iyileşmeler saptanmıştır. Sildenafilin yan etkileri (baş ağrısı, kızarma, epistaksis), esas olarak vazodilatasyona bağlı olup çoğunun hafif ya da orta şiddette olduğu görülmüştür (87).

Tadalafil: Tadalafil seçici bir PDE-5i'dir. Günde bir defa 2.5, 10, 20 ya da 40 mg tadalafil uygulanan 406 PAH hastası ile yapılan çalışmada egzersiz kapasitesi, klinik, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen süre açısından olumlu sonuçlar izlenmiştir (88).

Vardenafil: Günde iki defa 5 mg dozunda kullanılan vardenafil daha önce PAH tedavisi almamış hastaların değerlendirilmiştir. Bu çalışmada olgularda egzersiz kapasitesi, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zamanda iyileşme izlenmiştir (89).

Riociguat: Riociguat çözünebilir bir guanilat siklaz (sGC) stimülatörüdür. Riociguat nitrik oksit (NO)'ten bağımsız bir şekilde, farklı bir bağlanma yolu ile sGC'yi doğrudan uyararak siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretiminde artışa neden olur Ayrıca NO-sGC bağlanmasını düzenleyerek sGC'yi endojen NO'ya duyarlı hâle de getirir. Böylece NO-sGC-cGMP yolağı daha fazla aktifleşir. Artış

gösteren cGMP'nin vazodilatör etkisine ek olarak anti-fibröz, anti-inflamatuvar ve anti-proliferasyon özelliklerinin de olduğu bilinmektedir (90). KTEPH ve PAH hastalarında riociguatla yapılan çok merkezli çalışmalarda birçok olguda egzersiz kapasitesi, hemodinami, DSÖ-FS ve klinik kötüleşmeye kadar geçen sürelerde düzelme olduğu görülmüştür. Riociguat hem PAH hem de KTEPH'de endikasyon onayı olan tek ilaç olup oral olarak kullanılır. Başlangıç dozu 0.5 mg, günde 3 kezdir, yan etkiler kontrol edilerek doz arttırılır ve optimum doz olan günde 3 defa, 2.5 mg'a ulaşılmaya çalışılır. Riociguatın diğer PDE-5i ilaçlar ile kombinasyonu kontrendikedir (91).

2.5.2.5. Kombine Tedaviler

Son yayınlanan ESC/ERS kılavuzunda PAH'ın tedavi yaklaşımında hastalar kardiyopulmoner komorbiditesi olan ve olmayan olgular şeklinde ikiye ayrılarak üç (Tablo 2.10) ve dört katmanlı (Tablo 2.11) risk sınıflamasına göre tedavi önerileri yapılmıştır (3).

Kardiyopulmoner komorbiditeleri olmayan, idiyopatik, kalıtsal veya ilaca bağlı PAH olup vazoreaktivitesi negatif olan hastalar için; üç katmanlı risk skorlamasına göre düşük-orta ölüm riski taşıyan PAH hastalarında bir ERA ve bir PDE5i ile başlangıç ikili kombinasyon tedavisi (ambrisentan + tadalafil ya da masitentan + tadalafil), yüksek ölüm riski taşıyan PAH hastalarında, bir PDE5i, bir ERA ve i.v./s.c. prostasiklin analogları ile başlangıç üçlü kombinasyon tedavisi önerilmiştir. ERA/PDE5i tedavisi alırken yapılan düzenli takipte dört katmanlı risk skorlamasına göre düşük ölüm riski taşıyan hastalarda aynı tedaviye devam edilmesi, orta-düşük ölüm riski taşıyan hastalarda ise erkenden seleksipag eklenmesi veya PDE5i'den riociguata geçiş düşünülmesi, orta-yüksek veya yüksek ölüm riski bulunan PAH hastalarında ise i.v./s.c. prostasiklin analogları ve akciğer transplantasyonun değerlendirilmesi için sevk edilmesi önerilmiştir (3, 92).

Kardiyopulmoner komorbiditeleri olan, idiyopatik, kalıtsal veya ilaca bağlı PAH olup vazoreaktivitesi negatif olan hastalar için; üçlü risk skorlamasına göre tüm katagorilerde PDE5i veya ERA'lar ile başlangıç monoterapisi, düzenli takip sırasında PDE5i veya ERA monoterapisi alırken orta veya yüksek ölüm riski taşıyan PAH hastaları için kişiselleştirilmiş tedavi ile ek PAH ilaçları verilmesi önerilmiştir (3).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve İzinler

Retrospektif olarak planladığımız çalışmamız için 16/03/2023 tarihinde 65 sayılı SDÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararı ile onay alınmıştır. Çalışmamız için herhangi bir kurumdan maddi finansman desteği talep edilmemiştir. Hastaların verilerine ulaşmak için SDÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan arşiv materyalinin kullanımına dair izin alınarak hastane arşivi kayıtları taranmıştır.

3.2. Araştırma Tipi ve Yeri

Araştırmamız gözlemsel, kesitsel ve retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya polikliniklere başvuran ve yatarak tedavi gören hastalar, alınma ve dışlanma kriterlerine dikkat edilerek dahil edilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız Göller Bölgesindeki PH tanılı hastaların retrospektif değerlendirilmesi amacıyla SDÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesinde gerçekleştirilmiştir.

3.3. Verilerin Toplanması

3.3.1. Hasta Seçimi

SDÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesinde 2006 Ekim-2023 Ekim tarihleri arasında PH tanısı konulan 250 olgu çalışmaya alınmıştır. Bu olguların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

3.3.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

SDÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesinde 2006 yılından itibaren PH tanısı alan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Gebelik döneminde PH tanısı alan hastalar ve 18 yaş altı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Araştırma Verileri

Çalışmaya tüm PH grupları ve alt grupları dahil edilmiştir. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, boy ve kilo ölçümleri, sigara kullanıp kullanmama durumları, aile öyküleri, semptomları (öksürük, balgam, nefes darlığı, hemoptizi, göğüs ağrısı), PH grupları ve alt grupları, takip süreleri, tanı anındaki DSÖ-FS değerleri, EKG ve transtorasik EKO bulguları, kan değerleri, SKK bulguları, 6DYT sonuçları, SFT ve DLCO değerleri, aldıkları PH spesifik tedavileri kaydedilmiştir. SKK tarihi tanı tarihi olarak alınmıştır. Hastaların sağkalımları ve tedavilerin sağkalıma etkileri analiz edilmiştir.

3.5. Verilerin Analizi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların cinsiyetlerine göre demografik verilerine ve semptomlarının dağılımına bakıldı.

Hastaların yaş aralığı ve yaş ortalamaları \pm SS hesaplandı.

Hastaların laboratuvar verileri, 6DYT sonuçları, SFT değerleri, DSÖ FS'leri, EKG ve transtorasik EKO bulguları, SKK verileri, BT ile ölçülen ana PA çapları, V/P sintigrafi sonuçları cinsiyet özelliklerine göre karşılaştırıldı.

PH gruplarının ve PH tedavisi ile ilgili verilerin cinsiyet özelliğine göre dağılımına bakıldı.

Gruplara göre hastaların demografik verileri, aile öyküleri ile sigara kullanma durumları incelendi. Gruplara göre hastaların semptomlarının dağılımına bakıldı. Gruplara göre hastaların FS'leri, SFT değerleri, transtorasik EKO bulguları, SKK verileri, BT ile ölçülen ana PA çapları, V/P sintigrafi sonuçları değerlendirildi.

PH gruplarında yer alan hastaların tedavilerinde kullanılan ilaçların dağılımına, ilaçların yan etkileri olup olmadığına ve hastaların sağkalım durumuna bakıldı. Gruplara ve tedavilerine göre sağkalım analizleri yapıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırma kapsamında toplanan verilerin analizinde SPSS 26.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyan gruplar için One-Way Anova testi, normal dağılıma uymayan gruplarda ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans (yüzde oranı), ortalama, \pm standart sapma olarak verildi. Parametreler arasındaki korelasyonlar Pearson Correlation kullanılarak değerlendirildi. %95 güven aralığında, $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ anlamlılık düzeyi kabul edildi. Sürekli verilerde tek yönlü çok değişkenli varyans analizi (MANOVA) ve kategorik verilerde çok sonuçlu (multinomial) lojistik regresyon analizi kullanılarak bağımlı değişkenlerin analizi yapıldı ($p < 0,05$ ve $p < 0,01$ anlamlılık düzeyi kabul edildi). Sağ kalım analizinde Kaplan-Meier testi kullanılarak, gruplardaki hastalık tiplerinin sağkalım üzerindeki etkileri incelendi. Tüm verilerin değerlendirmesinde %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi arandı.

4. BULGULAR

SDÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesinde 2006 Ekim-2023 Ekim tarihleri arasında takip edilen PH tanılı 250 hastanın yaş ortalaması 61,90±14,83 yıl olarak bulundu. Bu hastaların %84,8'i kadın (n=162), %35,2'si (n=88) erkek idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 61,93±15,05 yıl, erkek hastaların yaş ortalaması 61,83±14,48 yıl bulundu (One-Way Anova, p>0,05).

Sigara kullanma durumuna göre hastaları değerlendirdiğimizde erkek hastalarda sigara kullanma durumu kadın hastalara göre istatistiksel olarak fazla idi (Kruskal- Wallis, p<0.001). Cinsiyet özelliği açısından sigara kullanma durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak önemli idi (Pearson Ki-Kare Testi, X²=107,45, p<0,001). Hastaların şikayetlerini cinsiyet özelliğine göre değerlendirdiğimizde balgam çıkarma şikâyeti ile cinsiyet özelliği arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki mevcuttu (Pearson Ki-Kare Testi, X²=9,04, p<0,001). Kadın cinsiyetinde balgam şikâyeti olmama oranı erkek cinsiyetinden daha fazla idi (Kruskal-Wallis, p<0,01). Tablo 4.1'de hastaların demografik bulgularının dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik verilerinin ve semptomlarının dağılımı

Parametreler	Erkek n (88)	Kadın n (162)	p
Yaş (ortalama±SD yıl)	61,83±14,48	61,93±15,05	0,958*
Boy (cm)	167,78±4,63(n=9)	159,59±5,96 (n=29)	0,001 ^c
Kilo (kg)	72,67±14,00 (n=9)	79,28±20,82 (n=29)	0,381*
Sigara kullanma durumu n(%)			
Sigara kullanan	67 (%76,10)	18 (%11,10)	0,000^c
Sigara kullanmayan	21(%23,90)	144 (%88,90)	0,000^a
Aile öyküsü n (%)			
PHT var	17 (% 19,30)	26(%16)	0,515*
PHT yok	71 (%80,70)	136(%84)	0,513 ^a
Öksürük			
Var	37 (%42)	59 (%36,40)	0,384*
Yok	51 (%58)	103 (%63,60)	0,382 ^a
Balgam			
Var	30 (%34,10)	28 (%18,30)	0,003^c
Yok	58 (%65,90)	134 (%82,70)	0,003^a
Dispne			
Var	74 (%84,10)	143 (%88,30)	0,353*
Yok	14 (%15,90)	19 (%11,70)	0,351 ^a
Hemoptizi			
Var	7 (%8,00)	8 (%4,90)	0,339*
Yok	81 (%92,00)	154 (%95,10)	0,338 ^a
Göğüs ağrısı			
Var	37(%42,00)	62 (%38,30)	0,562*
Yok	51 (%58,00)	100 (%61,70)	0,560 ^a

*One-Way Anova, p<0,05, ^cKruskal-Wallis, p<0,05 ve p<0,01. ^aKi-kare testi, p<0,001

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar sonuçlarını değerlendirdiğimizde total kolesterol, LDL düzeylerinin cinsiyet özelliği açısından istatistiksel olarak önemli farklılık göstermekteydi (One-Way Anova, $p<0,05$) Kadın cinsiyetinde total kolesterol ve LDL ortalama değerlerinin yüksek olduğu saptandı. Kadın cinsiyetinde sedimantasyon ortalama değerinin erkek cinsiyetine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Kruskal-Wallis, $p<0,01$). Hemogram sonuçlarını değerlendirdiğimizde; lökosit, kırmızı kan hücreleri, nötrofil, monosit, eozinofil, hemoglobin ve hematokrit ortalama değerlerinin erkek cinsiyetinde kadın cinsiyetine göre yüksek olduğu ve istatistiksel olarak önemli bir fark bulunduğu saptandı (Kruskal-Wallis, $p<0,01$). Lenfosit ortalama değeri erkek cinsiyetinde kadın cinsiyetine göre yüksekti (One- Way Anova, $p<0,05$). Ferritin ortalama değeri erkek cinsiyetinde kadın cinsiyetine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Kruskal-Wallis, $p<0,01$). ANCA sonucu erkeklerin 5'inde, kadınların 2'sinde pozitif bulundu (Kruskal-Wallis, $p<0,01$). Cinsiyet özelliği ile ANCA sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu (Pearson Ki-Kare Testi, $X^2=8,17$, $p=0,004$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar verilerinin cinsiyet özelliğine göre karşılaştırılması

Parametreler	Erkek n (88)	Kadın n (162)	p
Total kolesterol (mgr/dL)	159,67±59,75 (n=80)	174,82±39,89 (n=151)	0,044*
LDL (mgr/dL)	88,67±40,87 (n=80)	102,18±9,68 (n=152)	0,042*
HDL (mgr/dL)	56,00±7,81 (n=72)	48,82±3,59 (n=142)	0,87*
Ürik asit (mgr/dL)	6,91±2,24 (n=76)	5,79±2,30 (n=149)	0,253*
CRP (mgr/dL)	12,01±19,12 (n=78)	8,83±11,85 (n=139)	0,125*
Sedimantasyon (mm/saat)	15,42±15,59 (n=74)	25,24±23,55 (n=128)	0,001^e
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8,04±2,24	6,90±2,14	0,000^e
Kırmızı kan hücreleri ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5,02±1,07	4,59±0,86	0,001^e
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5,35±1,93	4,56±1,80	0,002^e
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,72±0,82	1,53±0,63	0,038*
Monosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,73±0,32	0,60±0,24	0,000^e
Eozinofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,20±0,21	0,15±0,14	0,034^e
Bazofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,05±0,05	0,04±0,05	0,205*
Hemoglobin (gr/dL)	13,92±2,27	13,41±11,41	0,000^e
Hematokrit (%)	42,39±6,88	38,10±6,55	0,000^e
MCV (fL)	85,03±8,79	83,44±11,87	0,273*
MCH (pg)	28,31±4,04	27,41±3,31	0,060*
MCHC (gr/dL)	32,87±1,69	32,76±2,04	0,675*
RDW (fL)	16,75±3,32	18,31±18,51	0,433*

Platelet (x10 ³ /μL)	212,00±78,63	227,31±94,07	0,195*
MPV (fL)	8,34±0,92	8,55±1,05 (n=161)	0,121*
D-dimer (mcg/L)	536,21±590,74 (n=73)	669,97±965,99 (n=104)	0,357*
AFP (ng/mL)	3,42±2,12 (n=18)	5,08±8,76 (n=39)	0,433*
BNP (pg/mL)	552,30±772,40 (n=10)	278,53±343,69 (n=40)	0,096*
Pro BNP (pg/mL)	1200,29±1218,53 (n=7)	2079,42±2812,92 (n=12)	0,447*
Troponin (ng/mL)	0,12±0,68 (n=51)	0,07±0,42 (n=70)	0,630*
Ferritin (ng/mL)	137,24±236,38 (n=56)	77,23±112,04 (n=123)	0,003^ε
Folik asit (mg/L)	8,89±4,51 (n=40)	10,15±4,52 (n=85)	0,150*
B12 vitamini (pg/mL)	359,00±230,64 (n=50)	372,67±255,75 (n=108)	0,748*
D vitamini (nmol/L)	20,56±13,37 (n=31)	18,11±12,64 (n=80)	0,369*
Paratiroid hormonu (pg/mL)	47,50±21,74 (n=11)	92,77±81,86 (n=48)	0,076*
ANA n(%)			
	Negatif	26 (%72,20)	63 (%61,80)
	Pozitif	10 (27,80)	39 (%38,20)
ANCA			
	Negatif	29 (%85,3)	97(%98,00)
	Pozitif	5(%14,70)	2 (%2,00)
			0,004^ε 0,004^a
RF (IU/mL)	42,22±115,85 (n=27)	18,43±27,50 (n=75)	0,099*
ACE (nmol/L)	22,33±2,73 (n=3)	31,70±8,04 (n=14)	0,456*
Ig A (mg/dL)	345,57±118,45 (n=7)	280,41±189,94 (n=17)	0,412*
Ig M (mg/dL)	113,67±21,31 (n=9)	99,27±71,24 (n=20)	0,608*
Ig G (mg/dL)	1241,18±294,73 (n=11)	1186,18±439,68 (n=26)	0,705*
Ig E (mg/dL)	618,42±210,78 (n=13)	150,37±246,60 (n=36)	0,004^ε
AKG			
	pH	7,43±0,04 (n=67)	7,43±0,05 (n=112)
	pO₂ (mmHg)	63,76±15,73 (n=67)	67,38±16,48 (n=112)
	pCO₂ (mmHg)	36,97±10,04 (n=67)	39,19±9,88 (n=112)
	HCO₃ (mEq/L)	24,31±5,67 (n=67)	25,31±5,07 (n=112)
	Satürasyon O₂ (%)	88,46±7,13 (n=67)	88,97±8,51 (n=112)
			0,766* 0,150* 0,148* 0,224* 0,681*

LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein. HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein. CRP: C-reaktif protein. MCV: ortalama korpusküler hacim. MCH: ortalama korpusküler hemoglobin. MCHC: ortalama korpusküler hemoglobin hacim. RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği. MPV: ortalama trombosit hacmi. AFP: alfa- fetoprotein. BNP: B tipi natriüretik peptit. ANA: antinükleer antikor. ANCA: Antinötrofil sitoplazmik antikor. RF: romatoid faktör. ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim. *One-Way Anova, p<0,05, εKruskal-Wallis, p<0,05 ve p<0,01. aKi-kare testi, p<0,001.

Çalışmaya alınan hastaların SFT sonuçlarını cinsiyet özelliğine göre değerlendirdiğimizde; kadın cinsiyetinde erkek cinsiyetine göre FVC, FEV1, FEV1/FVC sonuçları erkek cinsiyetine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla One-Way Anova, p<0,05, Kruskal-Wallis, p<0,01). Ekokardiyografide EF kadın cinsiyetinde erkek cinsiyetine göre daha yüksek idi (Kruskal-Wallis, p<0,01). SKK yapılan hastaların dağılımı değerlendirildiğinde kadın cinsiyetine erkek cinsiyetine göre daha fazla yapılmıştı (Kruskal-Wallis, p<0,01), fakat SKK parametreleri değerlendirildiğinde cinsiyet özelliği açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (One-Way Anova, p>0,05), (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar verilerinin cinsiyet özelliğine göre karşılaştırılması

Parametreler	Erkek n (88)	Kadın n (162)	p
6 dakika yürüme testi (metre)	230,10±132,32(n=10)	320,95±101,81(n=22)	0,040*
Solunum Fonksiyon testleri			
FVC (%)	66,78±22,83(n=23)	78,75±23,48(n=51)	0,044*
FEV₁ (%)	62,87±22,60(n=23)	78,57±25,06(n=51)	0,019^e
FEV₁/FVC (%)	71,84±15,29(n=25)	80,76±12,64(n=51)	0,002^e
DSÖ Fonksiyonel Sınıflama n (%)			
Sınıf 1	21 (%23,9)	52 (%32,3)	0,110* 0,354 ^a
Sınıf 2	34 (%38,6)	64 (%39,8)	
Sınıf 3	29 (%33,0)	38 (%23,6)	
Sınıf 4	4 (%4,5)	7 (%4,30)	
Elektrokardiyografi n (%)			
Sinüs ritmi	55(%62,5)	106 (%65,4)	0,284* 0,295 ^a
Atriyal fibrilasyon	14 (%15,9)	36 (%22,2)	
Sağ dal bloğu	16 (%18,2)	15 (%9,3)	
Sol dal bloğu	2 (%2,3)	3 (%1,9)	
PACE	1(%1,1)	2 (%1,2)	
Ekokardiyografi			
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	57,78±7,91	60,19±6,62	0,010^e
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	60,59±20,34	59,19±17,79	0,573* 0,909* 0,612 ^a
Trikuspid yetersizliği n (%)			
Normal	1 (%1,1)	1 (%0,6)	
TY1	20 (%22,7)	40 (%24,7)	
TY2	46 (%52,3)	83 (%51,2)	
TY3	21 (%23,9)	34 (%21,0)	
TY4	-	4 (%2,5)	
Sağ Kalp Kateterizasyonu n(%)			
Yapılmış	28 (%31,8)	86 (%53,4)	0,001^e
Yapılmamış	60(%68,2)	75 (%46,6)	
Sağ Kalp Kateterizasyonu Reversibilite n(%)			
Var	-	2 (%2,5)	0,400*
Yok	28 (%100)	77 (%97,5)	0,395 ^a
Sitolik pulmoner arter basıncı (mmHg)	55,63±20,44(n=27)	53,39±17,76(n=75)	0,590*
Diyastolik pulmoner arter basıncı (mmHg)	36,93±17,17(n=27)	33,81±11,84(n=75)	0,304*
Ortalama pulmoner arter basıncı (mmHg)	43,04±18,42(n=28)	38,00±13,45(n=77)	0,129*
PCWP (mmHg)	7,09±4,42 (n=22)	7,93±4,81 (n=68)	0,473*
PVR (wood ünitesi)	6,50±2,11 (n=12)	6,86±2,99 (n=43)	0,697*
TPVR	8,50±1,77 (n=8)	7,59±3,04 (n=17)	0,442*
SVI (mL/m²)	37,05±11,55(n=13)	41,08±16,11(n=30)	0,421*
SV (mL/atım)	68,93±20,62(n=13)	72,02±31,09(n=36)	0,741*
Kardiyak indeks (CI) (L/dakika/m²)	2,80±0,86 (n=12)	3,07±1,28 (n=39)	0,507*
Kardiyak debi (CO) (L/dakika)	5,33±1,54 (n=13)	6,25±4,89 (n=42)	0,509*
Pulmoner kapak açıklığı (PVO)(mmHg)	64,08±12,16(n=13)	65,98±15,91(n=34)	0,699*
Pulmoner arter oklüzyon basıncı (PAOP) (mmHg)	84,38±18,39(n=13)	87,87±11,56(n=35)	0,437*
Ana Pulmoner Arter Çapı (mm)	35,05±4,99 (n=65)	35,51±4,59(n=119)	0,524*
Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi n(%)			
Pozitif	12 (%13,6)	24 (%14,8)	0,801*
Negatif	76 (%86,4)	138 (%2)	0,800 ^a

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü. PCWP: pulmoner kapiller oklüzyon basınç. PVR: pulmoner vasküler direnç. TPVR: total pulmoner vasküler direnç. SVI: atım volüm indeksi. SV: atım volümü. *One-Way Anova, p<0,05, ^eKruskal-Wallis, p<0,05 ve p<0,01. ^aKi-kare testi, p<0,001.

PH gruplarının cinsiyet özelliğine göre dağılımında; Grup I ile cinsiyet özelliği arasında istatistiksel olarak önemli olan bir ilişki mevcuttu (Pearson Ki-Kare Testi, $X^2=29,85$, $p=0,000$). Bu ilişkide İPAH ve kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH'ın kadın cinsiyetinde, PVOH/PKH ile ilişkili PAH'ın erkek cinsiyetinde yüksek olduğu görüldü. Grup I özelliği ile cinsiyet özelliği arasında istatistiksel olarak önemli fark mevcuttu (One-Way Anova, $p=0,000$), (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. PH gruplarının cinsiyet özelliğine göre dağılımı

Parametreler	Toplam n (250)	Erkek n (88)	Kadın n (162)	p
PH Grupları n (%)				
Grup I	107(%42,8)	32 (%36,4)	75 (%46,3)	0,116* 0,111 ^a
Grup II	49(%19,6)	16 (%18,2)	33 (%20,4)	
Grup III	49(%19,6)	24 (%27,3)	25 (%15,4)	
Grup IV	36(%14,4)	11 (%12,5)	25 (%15,4)	
Grup V	9(%3,6)	5 (%5,7)	4 (%2,5)	
Grup I n (%)				
İdiyopatik PAH	43 (%40)	8 (%25)	35 (%46,7)	0,000^e 0,000^a
İlaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH	1 (%0,9)	1 (%3,1)	-	
BDH ile ilişkili PAH	38 (%35,5)	6 (%18,8)	32 (%42,7)	
Portal HT ile ilişkili PAH	2 (%1,8)	2 (%2,3)	-	
KKH ile ilişkili PAH	15 (%14)	8 (%25)	7(%9,3)	
PVOH/PKH ile ilişkili PAH	8 (%7,4)	7 (%21,9)	1(%1,3)	
Grup II n (%)				
Korunmuş EF'li KY ilişkili PH	33 (%67)	9 (%56,3)	24 (%72,7)	0,4492* 0,336 ^a
Düşük veya hafif düşük EF'li KY ilişkili PH	12 (%24,4)	6 (%37,5)	6 (%18,2)	
Kalp kapak hastalıkları ile ilişkili PH	4 (%8,1)	1 (%6,2)	3 (%3,1)	
Grup III n (%)				
Obstrüktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	27 (%55)	11 (%45,8)	16 (%64)	0,825* 0,161 ^a
Restriktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	7 (%14)	6 (%25)	1 (%4)	
Karma obstrüktif/restriktif paternli akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	3 (%6,1)	2 (%8,3)	1 (%4)	
Hipoventilasyon sendromları ile ilişkili PH	12 (%24)	5 (%20,8)	7 (%28)	
Grup IV n (%)				
KTEPH	36 (%100)	11 (%100)	25 (%100)	1,000 ^e
Grup V n (%)				
Hematolojik bozukluklarla ilişkili PH	1 (%11,1)	-	1 (%25)	0,292* 0,236 ^a
Hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili PH	8 (%88,8)	5 (%100)	3 (%75)	

*One-Way Anova, $p<0,05$ ve $p<0,01$, ϵ Kruskall-Wallis, $p<0,05$ ve $p<0,01$. aKi-kare testi, $p<0,001$. PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon. PH: pulmoner hipertansiyon. PVOH: pulmoner venooklüsif hastalık. PKH: Pulmoner kapiller hemanjiomatöz.

PH tedavisi alan hastaların takip süreleri değerlendirildiğinde cinsiyet özelliği açısından istatistiksel olarak fark yoktu (One-Way Anova, $p>0,05$). Tedavi alan kadın hastaların oranı erkek hastalarına göre istatistiksel olarak fazla idi (One-WAY

Anova, $p<0,05$). Tedavide kullanılan özgül ilaçlar ve kombine tedavilerde kullanılan ilaçları cinsiyet özelliğine göre değerlendirdiğimizde; erkek ve kadın cinsiyeti arasında istatistiksel olarak farklı idi (Kruskal-Wallis, $p=0,003$). Sağ kalım ve yan etki özellikleri ile cinsiyet özelliği açısından istatistiksel olarak fark yoktu (One-Way Anova, $p>0,05$), (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. PH takip ve tedavisi ile ilgili verilerin cinsiyet özelliğine göre dağılımı

Parametreler	Erkek n (88)	Kadın n(162)	p
Takip süresi (Ort±SS) (min- maks) (ay)	37,95±32,57	34,46±28,09	0,375*
Sağ kalım n (%)			
Sağ Ölü	75(%85,20) 13(%14,80)	143 (%88,30) 19(%11,70)	0,493*
Tedavi n (%)			
Tedavi alan Tedavi almayan	49(%55,7) 39(%44,3)	63(%38,90) 99(%61,10)	0,011*
Özgül ilaç tedavisi			0,003^ε
Kalsiyum kanal blokerleri <i>Nifedipin</i>	-	1(%0,60)	
Endotelin reseptör antagonistleri <i>Bosentan</i>	3(%3,40)	7(%4,30)	
<i>Masitentan</i>	12(%13,60)	36(%22,20)	
Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri <i>Sildenafil</i>	-	-	
<i>Tadalafil</i>	-	-	
Guanilat siklaz uyarıcıları <i>Riosiguat</i>	8(%9,10)	-	
Prostasiklin analogları <i>İloprost</i>	-	10(%6,20)	
Prostasiklin IP reseptör agonistleri <i>Sileksipag</i>	-	-	
Kombine tedavide kullanılan ilaçlar <i>Bosentan/Masitentan+İloprost</i>	3(%3,40)	5(%3,10)	
<i>Masitentan+Sildenafil/Tadalafil</i>	4(%4,50)	21(%13,00)	
<i>Masitentan+Riosiguat</i>	1(%1,10)	12(%7,40)	
<i>Masitentan+İloprost+Riosiguat</i>	1(%1,10)	1(%0,60)	
Yan etki n (%)			
Var	5(%5,70)	4(%2,5)	0,198*
Yok	83(%94,30)	157(%97,50)	

Ort±SS: ortalama±standart sapma. *One-Way Anova, $p<0,05$ ve $p<0,01$, ^εKruskal-Wallis, $p<0,05$ ve $p<0,01$.

Grup I'i oluşturan alt grupları cinsiyet, yaş, boy, kilo, aile öyküsü ve sigara kullanma durumu özellikleri ile karşılaştırdığımızda; yaş ve cinsiyet özelliğinin alt gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark vardı (sırasıyla One-Way Anova, $p=0,000$, Kruskal-Wallis, $p=0,000$). İPAH grubunun cinsiyet özelliğinin diğer

gruplardan farklı olduğu kadın oranının yüksek olduğu görüldü. İPAH grubunun yaş ortalaması diğer gruplara göre yaşlı idi. Grup II, III, IV ve V'i oluşturan alt gruplarının cinsiyet, yaş, boy, kilo, aile öyküsü ve sigara kullanma durumu açısından istatistiksel olarak önemli bir fark yoktu (One-Way Anova, $p>0,05$), (Tablo 4.6).



Tablo 4.6. Gruplara göre hastaların demografik verilerin ve aile öyküsü ile sigara kullanma durumunun dağılımı.

Gruplar	Özellikler						Sigara Kullanma durumu İçen/İçmeyen (n)
	Cinsiyet E/K (n)	Yaş (yıl) (Ort±SS)	Boy (cm) (Ort±SS)	Kilo (kg) (Ort±SS)	Aile öyküsü Var/Yok (n)		
Grup I							
İPAH	8/35	61,58±13,97	164,50±5,06	73,80±19,94	4/39	13/30	
İlaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH	1/0	40	-	-	1/0	1/0	
Kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH	6/32	60,37±13,43	161,00±5,89	71,86±11,77	8/30	10/28	
Portal HT ile ilişkili PAH	2/0	45,50±13,44	-	-	1/1	1/1	
Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH	8/7	33,33±10,72	155,00 (n=1)	93,00 (n=1)	4/11	5/10	
PVOH/PKH ile ilişkili PAH	1/7	71,75±8,53	-	-	1/7	6/2	
Grup II							
Korunmuş EF'li KY ilişkili PH	9/24	66,03±12,21	152,00±1,41	67,00±18,39	4/29	9/24	
Düşük veya hafif düşük EF'li KY ilişkili PH	6/6	59,42±11,04	159,00 (n=1)	94 (n=1)	2/10	5/7	
Kalp kapak hastalıkları ile ilişkili PH	1/3	64,50±7,00	-	-	1/3	2/2	
Grup III							
Obstrüktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	11/16	63,93±12,39	159±7,39	60,75±4,92	4/23	10/17	
Restriktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	6/1	57,00±12,09	170 (n=1)	89 (n=1)	1/6	5/2	
Karma obstrüktif/restriktif paternli akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	2/1	56,33±22,01	-	-	1/2	2/1	
Hipoventilasyon sendromları ile ilişkili PH	5/7	63,00±11,11	162,67±4,62	106,67±37,86	3/9	3/9	
Grup IV							
KTEPH	11/25	68,72±12,87	161,56±8,35	82,11±12,37	6/36	9/27	
Grup V							
Hematolojik bozukluklarla ilişkili PH	0/1	74 (n=1)	-	-	0/1	0/1	
Hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili PH	5/3	72,38±7,82	-	-	2/6	4/4	

Ort±SS: ortalama±standart sapma.

PAH alt gruplarını oluşturan hastaların semptomlarını değerlendirdiğimizde; Grup I'i oluşturan İPAH, kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH, konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH hastalarında, en sık görülen semptomun dispne (sırasıyla 39/43, (%90,69), 32/38 (%84,21), 10/15 (%66,66)) olduğu saptandı. Grup II'yi oluşturan alt gruplarda en sık görülen semptom da dispne idi (sırasıyla 28/33 (%84,85), 10/12 (%83,33), 3/4 (%75)). Grup III, Grup IV ve Grup V hastalarında en sık görülen semptom da yine dispne olarak değerlendirildi (sırasıyla 48/49 (%97,96), 33/36 (%91,67), 8/9 (%88,89)), (Tablo 4.7).

Grupları DSÖ-FS'ye göre değerlendirdiğimizde; Grup I'deki İPAH hastalarının büyük çoğunluğu sınıf 1'de (%46,51) bulunuyordu. Grup I'deki İlaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH hastalarında bir tanesi sınıf 3'te yer alıyordu. Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH ve PVOH/PKH ile ilişkili PAH hastaları sınıflama 2'de (sırasıyla %53,33 ve %75) bulunmaktaydı. Grup II'deki korunmuş EF'li KY ilişkili PHT hastaların sırasıyla %37,50 sınıf 1 ve %37,50 sınıf 2 de bulunuyordu. Düşük veya hafif düşük EF'li KY ilişkili PHT hastalarının %50'si sınıf 3'te yer alıyordu. Grup III Obstrüktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PHT hastalarının %33,33'ü sınıf 1'de ve %33,33'ü sınıf 2'de idi. Grup IV KTEPH hastalarının 52,78'i sınıf 2 de idi (Tablo 4.8). Gruplarda yeterli hasta sayısı bulunmadığı için istatistiksel analizler yapılamadı.

SKK işlem sonuçlarını gruplara göre değerlendirdiğimizde yeterli hasta sayısı olmadığı için istatistiksel analizler yapılamadı. SKK sonuçları Tablo 4.9a ve 4.9b'de gösterilmiştir.

Grupların ana PA çaplarının ortalamaları ve V/P sintigrafisinde bulguların varlığı/yokluğu Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Grup I'de V/P özelliği bakımında istatistiksel fark mevcuttu (One-Way Anova, p=0,000). İPAH hastalarında diğer alt tipler ile karşılaştırıldığında V/P sintigrafisi bulgusu negatifti.

Tablo 4.7. Gruplara göre hastaların semptomlarının dağılımı

Gruplar	Özellikler				
	Öksürük Var/Yok (n)	Balgam Var/Yok (n)	Dispne Var/Yok (n)	Hemoptizi Var/Yok (n)	Göğüs ağrısı Var/Yok (n)
Grup I					
İPAH	9/34	5/38	39/4	1/42	17/26
İlaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH	1/0	1/0	1/0	1/0	1/0
Kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH	14/24	10/28	32/6	5/33	14/24
Portal HT ile ilişkili PAH	1/1	1/1	1/1	0/2	1/1
Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH	4/11	4/11	10/5	2/13	9/6
PVOH/PKH ile ilişkili PAH	2/6	2/6	4/4	1/7	4/4
Grup II					
Korunmuş EF'li KY ilişkili PH	11/22	4/29	28/5	0/33	12/21
Düşük veya hafif düşük EF'li KY ilişkili PH	4/8	2/10	10/2	0/12	5/7
Kalp kapak hastalıkları ile ilişkili PH	1/3	1/3	3/1	0/4	1/3
Grup III					
Obstrüktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	19/8	12/15	26/1	0/27	12/15
Restriktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	4/3	3/4	7/0	1/6	1/6
Karma obstrüktif/restriktif paternli akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	2/1	1/2	3/0	0/3	1/2
Hipoventilasyon sendromları ile ilişkili PH	7/5	4/8	12/0	1/11	3/9
Grup IV					
KTEPH	13/23	6/30	33/3	2/34	12/24
Grup V					
Hematolojik bozukluklarla ilişkili PH	1/0	0/1	1/0	0/1	1/0
Hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili PH	3/5	2/6	7/1	2/6	6/2

Tablo 4.8. Gruplara göre hastaların fonksiyonel sınıflaması ve solunum fonksiyon test sonuçları

Gruplar	Özellikler							FEV ₁ /FVC Ort±SS
	DSÖ Fonksiyonel Sınıflama				6DYT Ort±SS	FVC Ort±SS	FEV ₁ Ort±SS	
	1	2	3	4				
Grup I								
İPAH ilaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH Kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH Portal HT ile ilişkili PAH Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH PVOH/PKH ile ilişkili PAH	20	13	10	-	314,56±115,30 (n=9)	81,46±25,60 (n=13)	81,54±24,85 (n=13)	80,54±9,86 (n=13)
	-	-	1	-	-	51,00 (n=1)	40,00 (n=1)	65,00 (n=1)
	14	16	18	-	333,14±91,77 (n=7)	82,88±23,82 (n=8)	83,00±23,57 (n=8)	83,25±13,70 (n=8)
	1	-	1	-	-	45,00 (n=1)	41,00 (n=1)	76,00 (n=1)
2	8	5	-	345,00±126,19 (n=3)	55,00±20,66 (n=3)	53,00±25,16 (n=3)	77,33±36,67 (n=3)	
2	6	-	-	-	-	-	-	
Grup II								
Korunmuş EF'li KY ilişkili PH Düşük veya hafif düşük EF'li KY ilişkili PH Kalp kapak hastalıkları ile ilişkili PH	12	12	4	4	182,50±70,00 (n=2)	80,60±19,64 (n=10)	75,50±21,63 (n=10)	73,30±17,67 (n=10)
	3	3	6	-	-	76,00±8,16 (n=5)	75,20±5,54 (n=5)	79,80±9,04 (n=5)
	3	1	-	-	-	92,00 (n=1)	85,00 (n=1)	75,00 (n=1)
Grup III								
Obstrüktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH Restriktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH Karma obstrüktif/restriktif paternli akciğer hastalıkları ile ilişkili PH Hipoventilasyon sendromları ile ilişkili PH	9	9	7	2	-	68,33±30,62 (n=12)	65,08±34,40 (n=12)	74,08±13,06 (n=12)
	2	2	3	-	350,00 (n=1)	75,00 (n=1)	60,00 (n=1)	61,00 (n=1)
	-	1	2	-	350,00 (n=1)	70,00±18,39 (n=2)	73,00±26,87 (n=2)	80,50±3,54 (n=2)
	2	4	4	2	-	54,00±7,12 (n=4)	52,50±10,66 (n=4)	73,00±13,06 (n=4)
Grup IV								
KTEPH	2	19	14	1	252,67±96,26 (n=6)	75,00±23,02 (n=11)	77,73±16,52 (n=11)	82,16±14,90 (n=11)
Grup V								
Hematolojik bozukluklarla ilişkili PH Hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili PH	-	1	-	-	-	109,00 (n=1)	118 (n=1)	89 (n=1)
	1	3	2	2	-	106,00 (n=1)	103 (n=1)	79 (n=1)

Ort±SS: ortalama±standart sapma.

Tablo 4.9a. Gruplara göre hastaların sağ kalp kateterizasyon sonuçları

Gruplar	Sağ Kalp Kateterizasyonu					
	Reversibilite Testi	Sistolik PAB (mmHg) Ort±SS	Diastolik PAB (mmHg) Ort±SS	Ortalama PAB (mmHg) Ort±SS	PCWP (mmHg) Ort±SS	PVR (wood ünite) Ort±SS
	Var/Yok					
Grup I						
İPAH	1/31 (n=32)	52,31±14,11 (n=32)	31,97±9,52 (n=32)	36,50±11,50 (n=32)	7,36±4,18 (n=28)	7,05±2,76 (n=19)
İlaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH	0/1	58,00 (n=1)	38,00 (n=1)	45,00 (n=1)	5,00 (n=1)	-
Kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH	0/1	50,68±16,75 (n=18)	29,94±11,18 (n=18)	34,30±12,77 (n=18)	8,13±4,80 (n=16)	5,46±2,15 (n=11)
Portal HT ile ilişkili PAH	-	-	-	-	-	-
Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH	0/8 (n=15)	55,50±29,99 (n=8)	40,50±27,79 (n=8)	41,25±25,10 (n=18)	6,29±3,59 (n=7)	4,00±1,73 (n=3)
PVOH/PKH ile ilişkili PAH	-	-	-	-	-	-
Grup II						
Korunmuş EF'li KY ilişkili PH	0/10 (n=33)	56,11±20,20 (n=9)	34,78±11,93 (n=9)	33,22±10,75 (n=9)	12,00±8,37 (n=9)	9,00±3,61 (n=3)
Düşük veya hafif düşük EF'li KY ilişkili PH	0/1 (n=12)	70,00 (n=1)	40,00 (n=1)	50,00 (n=1)	-	-
Kalp kapak hastalıkları ile ilişkili PH	1/1 (n=4)	51,50±3,54 (n=2)	33,50±0,71 (n=2)	39,50±2,12 (n=18)	12,00±4,24 (n=2)	5,00 (n=1)
Grup III						
Obstrüktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	0/6 (n=21)	55,00±14,68 (n=6)	36,83±8,35 (n=6)	42,33±10,11 (n=6)	5,17±3,13 (n=6)	7,80±3,56 (n=5)
Restriktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	0/2 (n=7)	49,00±2,83 (n=2)	34,50±2,12 (n=2)	39,50±0,71 (n=2)	11,50±2,12 (n=2)	5,00 (n=1)
Karma obstrüktif/restriktif paternli akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	0/1 (n=3)	73,00 (n=1)	39,00 (n=1)	47,00 (n=1)	9,00 (n=1)	4,00 (n=1)
Hipoventilasyon sendromları ile ilişkili PH	0/5 (n=12)	53,75±22,99 (n=4)	38,75±15,11 (n=4)	44,00±17,46 (n=4)	6,25±2,22 (n=4)	7,67±4,62 (n=3)
Grup IV						
KTEPH	0/19 (n=36)	56,89±24,11 (n=18)	39,17±15,88 (n=18)	48,32±18,95 (n=19)	6,43±2,79 (n=14)	8,00±1,93 (n=8)
Grup V						
Hematolojik bozukluklarla ilişkili PH	-	-	-	-	-	-
Hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili PH	-	-	-	-	-	-

Ort±SS: ortalama±standart sapma.

Tablo 4.9b. Gruplara göre hastaların sağ kalp kateterizasyon sonuçları (Devamı)

Gruplar	Sağ Kalp Kateterizasyonu									
	TPVR Ort±SS	SVI (mL/m ²) Ort±SS	SV (mL/atım) Ort±SS	Kardiyak indeks (CI) (L/dakika/m ²) Ort±SS	Kardiyak debi (CO) (L/dakika) Ort±SS	Pulmoner kapak açıklığı (PVO) (mmHg) Ort±SS	Pulmoner arter oklitzyon basıncı (PAOP) (mmHg) Ort±SS			
Grup I										
İPAH	8,25±2,61 (n=8)	39,34±18,51 (n=15)	67,71±34,75 (n=16)	3,07±1,57 (n=17)	5,41±2,82 (n=19)	66,43±13,45 (n=15)	88,73±11,92 (n=15)			
İlaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH	-	-	-	-	-	-	-			
Kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH	6,50±1,73 (n=4)	42,16±13,78 (n=5)	73,00±27,74 (n=8)	2,99±1,03 (n=10)	8,59±8,81 (n=10)	67,63±10,47 (n=8)	90,50±8,75 (n=8)			
Portal HT ile ilişkili PAH	-	-	-	-	-	-	-			
Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH	-	-	-	-	-	-	-			
PVOH/PKH ile ilişkili PAH	-	-	-	-	-	-	-			
Grup II										
Korunmuş EF'li KY ilişkili PH	13,00 (n=1)	25,64±8,03 (n=2)	46,14±14,39 (n=3)	2,12±0,67 (n=3)	3,56±1,31 (n=3)	63,67±19,30 (n=3)	89,67±9,24 (n=3)			
Düşük veya hafif düşük EF'li KY ilişkili PH	-	-	-	-	-	-	-			
Kalp kapak hastalıkları ile ilişkili PH	7,00 (n=1)	34,00 (n=1)	68,00 (n=1)	2,89 (n=1)	5,78 (n=1)	73,90 (n=1)	98,60 (n=1)			
Grup III										
Obstrüktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	7,25±1,89 (n=4)	39,26±17,80 (n=5)	65,03±26,44 (n=5)	2,99±1,29 (n=5)	4,97±1,90 (n=5)	66,20±12,87 (n=5)	83,20±13,54 (n=5)			
Restriktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	7,00 (n=1)	45,72 (n=1)	77,41 (n=1)	3,43 (n=1)	5,81 (n=1)	71,00 (n=1)	98,00 (n=1)			
Karma obstrüktif/restriktif paternli akciğer hastalıkları ile ilişkili PH	6,00 (n=1)	59,92 (n=1)	121,70 (n=1)	4,19 (n=1)	8,52 (n=1)	-	-			
Hipoventilasyon sendromları ile ilişkili PH	9,00±5,20 (n=3)	34,79±6,34 (n=3)	76,57±25,06 (n=3)	2,74±0,68 (n=3)	6,09±2,48 (n=3)	64,00±23,58 (n=3)	82,00±20,22 (n=3)			
Grup IV										
KTEPH	10,00 (n=1)	44,65±14,17 (n=6)	80,45±25,73 (n=7)	3,24±1,17 (n=7)	5,79±2,25 (n=8)	60,33±21,81 (n=9)	84,22±15,67 (n=9)			
Grup V										
Hematolojik bozukluklarla ilişkili PH	-	-	-	-	-	-	-			
Hemodiyalizi veya hemodiyalizsiz kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili PH	-	-	-	-	-	-	-			

Ort±SS: ortalama±standart sapma.

Tablo 4.10. Gruplara göre hastaların ana PA çapı ve V/P sintigrafisi ile dağılımı

Gruplar	Özellikler	
	Ana PA çapı (mm) Ort±SS	V/P sintigrafisi n (%) Pozitif/Negatif
Grup I İPAH İlaçlar ve toksinlerle ilişkili PAH Kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH Portal HT ile ilişkili PAH Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH PVOH/PKH ile ilişkili PAH	35,91±4,75 (n=32) 33,00 (n=1) 32,93±4,34 (n=29) 29,00 (n=1) 35,56±2,70 (n=9) 35,33±2,25	1/42 - - 1/1 0/15 -
Grup II Korunmuş EF'li KY ilişkili PH Düşük veya hafif düşük EF'li KY ilişkili PH Kalp kapak hastalıkları ile ilişkili PH	35,32±4,43 (n=22) 34,00±3,5 (n=7) 34,67±4,04 (n=3)	0/33 0/12 0/4
Grup III Obstrüktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH Restriktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH Kararma obstrüktif/restriktif paternli akciğer hastalıkları ile ilişkili PH Hipoventilasyon sendromları ile ilişkili PH	36,55±6,49 (n=20) 35,00±4,29 (n=6) 36,33±3,10 (n=3) 38,57±4,76 (n=7)	0/27 1/6 0/3 0/12
Grup IV KTEPH	36,13±5,20 (n=32)	33/3
Grup V Hematolojik bozukluklarla ilişkili PH Hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili PH	35,00 (n=1) 35,20±1,79 (n=5)	0/1 0/8

Ort±SS: ortalama±standart sapma.

4.1. Tek Yönlü Çok Değişkenli Varyans Analizi (MANOVA)

Grup I PAH alt tipleri üzerinde yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve sigara kullanımı bağımlı değişkenlerinin etkisini analiz ettiğimizde; MANOVA analizinin sağlıklı bir şekilde yapılması için önerilen varsayımlarımda belli bir oranda tutarsızlıklar olmasına rağmen bu tutarsızlıklar en az oranda gerçekleşmiştir (Pillai's Trace, $p=0,006$). Fakat bağımlı değişkenlerden en az bir tanesinin Grup I PAH alt tipleri üzerinde etkisi bulunmaktadır (Wilk's Lambda, $p=0,005$), (Tablo 4.11). Grup I PAH alt tipleri üzerinde etkili olan bağımlı değişken olarak yaş bulunmuştur (sırasıyla $p=0,000$).

Tablo 4.11. Çok Değişkenli Testler (Multivariate Tests)

	Etki	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared
Grup I	Pillai's Trace	0,135	2,137	16,000	980,000	0,006	0,034
	Wilk's Lambda	0,868	2,189	16,000	739,960	0,005	0,035

Sig: Önemli / anlamlı.

Grup I PAH alt tipleri üzerinde yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve sigara kullanımı bağımlı değişkenlerinin etkisini analiz ettiğimizde; MANOVA analizinin sağlıklı bir şekilde yapılması için önerilen varsayımlarımda belli bir oranda tutarsızlıklar olmasına rağmen bu tutarsızlıklar en az oranda gerçekleşmiştir (Pillai's Trace, $p=0,000$). Fakat bağımlı değişkenlerden en az bir tanesinin Grup I PAH alt tipleri üzerinde etkisi bulunmaktadır (Wilk's Lambda, $p=0,000$), (Tablo 10). Grup I PAH alt tipleri üzerinde etkili olan bağımlı değişkenler olarak yaş ve cinsiyet özellikleri bulunmuştur (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,000$).

Tablo 4.12. Çok Değişkenli Testler (Multivariate Tests)

	Etki	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared
Grup I	Pillai's Trace	0,768	4,803	20,000	404,000	0,000	0,192
	Wilk's Lambda	0,381	5,512	20,000	325,979	0,000	0,215

Sig: Önemli / anlamlı.

Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup V için gerçekleştirilen MANOVA testinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.

4.2. Çok Sonuçlu (Multinomial) Lojistik Regresyon Analizi

Hastaların semptomlarından hangisinin Grup I PAH alt tiplerine girdiğini araştırdığımızda; öksürük özelliğinin modele girdiğini ($X^2 = 10,53$, $p=0,032$) ve bağımlı değişken olan Grup I özelliğinin %17,7'sini açıkladığını bulduk (Nagelkerke R-kare).

Grup III'te hemoptizi ve göğüs ağrısının modele girdiği (sırasıyla $X^2 = 9,73$, $p=0,02$ ve $X^2 = 8,32$, $p=0,04$) ve bağımlı değişken olan Grup III özelliğinin %30,9'unu açıkladığını bulduk (Nagelkerke R-kare).

4.3. Korelasyon Analizleri

Takip süresi (ay) ile 6DYT, EKO bulguları, SKK bulguları ve SFT sonuçları, ana PA çapı arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

6DYT ile EKO bulguları, SKK bulguları ve SFT sonuçları, ana PA çapı ilişkiyi tespit etmek amacıyla Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. 6DYT ile FVC arasında pozitif ($r=0,497$) ve anlamlı ($p=0,03$) bir ilişki bulunmuştur.

EKO bulguları ile SKK bulguları ve SFT sonuçları, ana PA çapı arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. EF bulguları ile FVC ve FEV1 arasında pozitif (sırasıyla $r=0,258$, $r=0,232$) ve anlamlı (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,04$) bir ilişki bulunmuştur.

EKO'daki PAB ile SKK'deki sistolik PAB ve PVR arasında pozitif (sırasıyla $r=0,216$, $r=0,309$) ve anlamlı (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,02$) bir ilişki bulunmuştur. FVC ve FEV1 ile negatif ($r=-0,315$ ve $r=-0,287$) ve anlamlı (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,01$) bir ilişki mevcuttur.

Sistolik PAB ile diyastolik PAB ve ortalama PAB arasında güçlü pozitif (sırasıyla $r=0,804$ ve $r=0,906$) ve anlamlı (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,000$) bir ilişki mevcuttur. SV, PVR ve ana PA çapı ile daha zayıf pozitif (sırasıyla $r=0,353$,

$r=0,446$, $r= 0,420$) ve anlamlı (sırasıyla $p= 0,0$, $p=0,001$ ve $p=0,000$) bir ilişki bulunmuştur.

Diyastolik PAB ile ortalama PAB arasında güçlü pozitif ($r=0,829$) ve anlamlı ($p=0,000$) bir ilişki bulunmuştur. SV, PVR ve ana PA çapı ile daha zayıf pozitif (sırasıyla $r=0,303$, $r=0,446$ ve $r=0,424$) ve anlamlı (sırasıyla $p= 0,03$, $p=0,001$) ve $p=0,000$) bir ilişki bulunmuştur.

Ortalama PAB ile CI, SV, SVI, PVR ve ana PA çapı arasında pozitif (sırasıyla $r=0,289$, $r=0,354$, $r=0,317$, $r=0,531$ ve $r=0,356$) ve anlamlı (sırasıyla $p=0,04$, $p=0,01$, $p=0,04$, $p=0,000$ ve $p=0,001$) bir ilişki bulunmuştur.

PAOP ile PVO arasında güçlü pozitif ($r=0,716$) ve anlamlı ($p=0,000$) , CO arasında zayıf pozitif ($r=0,307$) ve anlamlı ($p=0,04$) bir ilişki mevcuttu. PVR ve TPVR ile negatif ($r=-0,615$ ve $r=-0,611$) ve anlamlı ($p= 0,000$ ve $p=0,003$) bir ilişki mevcuttu.

PVO ile CO, CI, SV ve SVI arasında pozitif ($r=0,639$, $r=0,590$, $r=0,645$ ve $r=0,569$) ve anlamlı ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$) bir ilişki bulunmuştur. PVR ve TPVR arasında negatif ($r=-0,531$, $r=- 0,759$) ve anlamlı ($p=0,000$, $p =0,000$) bir ilişki vardır.

CO ile CI, SV ve SVI arasında pozitif (sırasıyla $r= 0,348$, $r=0,882$ ve $0,935$) ve anlamlı (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,000$ ve $p=0,000$) bir ilişki mevcuttu. TPVR ile negatif ($r=-0,559$) ve anlamlı ($p= 0,004$) bir ilişki vardı.

CI ile SV ve SVI arasında güçlü pozitif (sırasıyla $r=0,851$ ve $r=984$) ve anlamlı (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,000$) bir ilişki mevcuttu. Fakat PVR ve TPVR arasında negatif ($r=-0,370$ ve $r=-0,568$) ve anlamlı (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,003$) bir ilişki vardı.

SV ile SVI arasında güçlü pozitif ($r=0,834$) ve anlamlı ($p=0,000$), PVR ve TPVR arasında negatif (sırasıyla $r=-0,302$ ve $r=-0,552$) ve anlamlı (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,004$) bir ilişki bulunmuştur.

SVI ile PVR ve TPVR arasında negatif ($r=-0,383$ ve $r=-0,544$) ve anlamlı (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,007$) bir ilişki varken, FEV1 ile arasında pozitif ($r=0,515$) ve anlamlı ($p=0,03$) bir ilişki mevcuttu.

PVR ile TPVR ve ana PA çapı arasında pozitif (sırasıyla $r=0,869$ ve $r=0,382$) ve anlamlı (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,007$) bir ilişki mevcuttu.

FEV1 ile FVC ve FEV1/FVC arasında pozitif (sırasıyla $r=0,922$ ve $r=0,446$) ve anlamlı (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,000$) bir ilişki mevcuttu.

4.4. PH Spesifik İlaçlarının Sağlıkım Üzerindeki Etkileri

PH spesifik tedavisi alan hastaları gruplandırdığımızda tedavi verilen hastalık grubu içinde ilk sırada Grup I PAH hastaları saptandı (%60,10). PAH hastaların %88'e masitentan ile sildenafil veya tadalafil kombine tedavisi seçilirken, monoterapide bosentan ilacı (%80) seçilmişti. İlaçlara bağlı yan etki en sık Grup I PAH grubunda görüldü (%55,60). PAH tanılı hastaların %37,50'si vefat etmişti (Tablo 4.13).

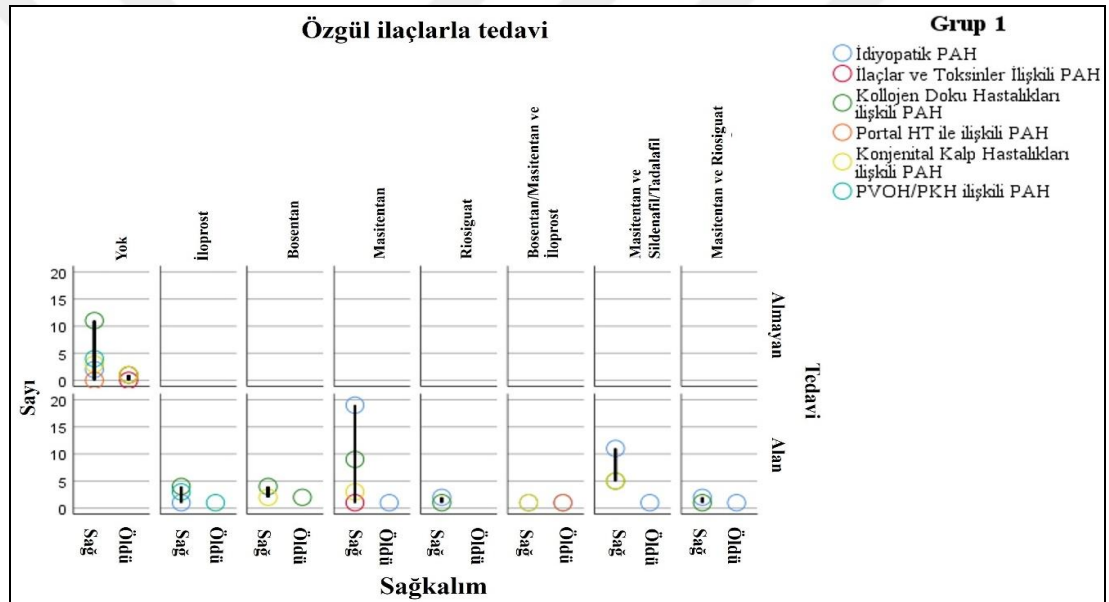
Tablo 4.13. PH gruplarının tedavide kullanılan spesifik ilaçların dağılımı, yan etki, sağ kalım durumu

PH grupları	Özgül ilaç tedavisi alan n (%)		Yan etki n (%)		Sağ kalım n (%)		Özgül ilaçlar n (%)						Kombine ilaç tedavisi n (%)				
	Var	Yok	Var	Yok	Sağ	Ölü	A	B	C	D	E	F	G	H	I		
GRUP I PAH	83 (%60,10)	24 (%21,40)	5 (%55,60)	101 (%42,10)	95 (%43,60)	12 (%37,50)	-	8 (%80)	33 (%68,80)	3 (%16,70)	9 (%69,20)	4 (%50,00)	22 (%88,00)	4 (%30,80)	-		
GRUP II Sol kalp hastalıkları ile ilişkili PHT	9 (%9,50)	40 (%35,70)	-	49 (%20,40)	46 (%21,10)	3 (%9,40)	-	1 (%10,00)	4 (%8,30)	-	2 (%15,40)	1 (%12,50)	1 (%4,00)	1 (%7,70)	-		
GRUP III Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili PHT	19 (%13,80)	30 (%26,80)	1 (%11,10)	48 (%20,00)	40 (%18,30)	9 (%28,10)	1 (%100)	1 (%10,00)	10 (%20,80)	-	1 (%7,70)	3 (%37,50)	1 (%4,00)	1 (%7,70)	1 (%50,00)		
GRUP IV Pulmoner arter obstrüksiyonu ile ilişkili PHT	27 (%19,60)	9 (%8,00)	3 (%33,30)	33 (%13,80)	29 (%13,30)	7 (%21,90)	-	--	1 (%2,10)	15 (%83,30)	1 (%7,70)	-	1 (%4,00)	7 (%53,80)	1 (%50,00)		
GRUP V Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalarla ilişkili PHT	-	9 (%8,00)	-	9 (%3,80)	8 (%3,70)	1 (%3,10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

A: Nifedipin. B: Bosentan. C: Masitentan. D: Riosiguat. E: İloprost. F: Bosentan/Masitentan+İloprost. G: Masitentan+Sildenafil/Tadalafil. H: Masitentan+Riosiguat. I: Masitentan+İloprost+Riosiguat.

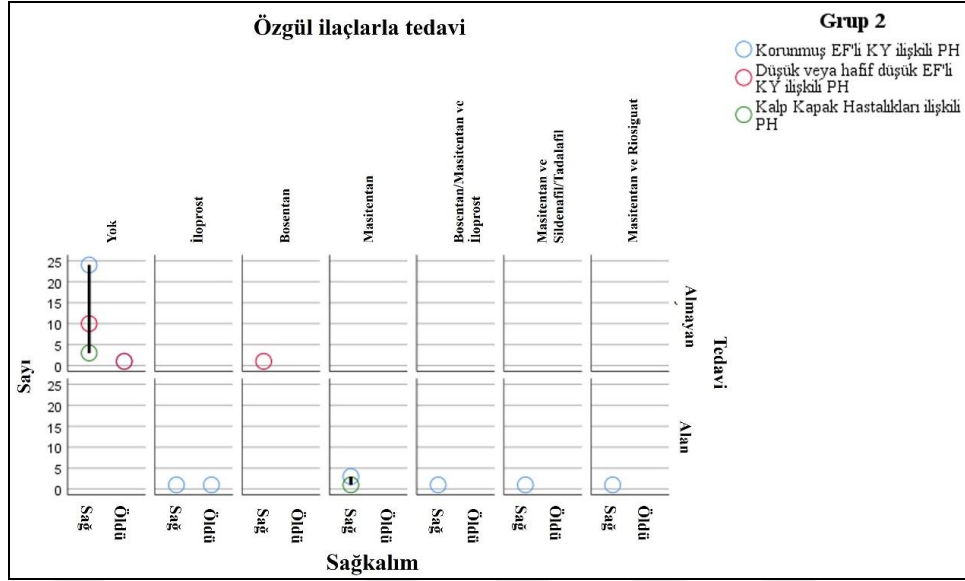
Grup I'deki İPAH hastalarının tedavisinde en sık masitentan (%60,60), riosiguat (%66,70) ve masitentan-riosiguat kombine tedavisi(%75) kullanılmıştı. Kollajen doku hastalarının tedavisinde en sık bosentan (%75) ve ilioprost (%44,4) tercih edilmişti. Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH hastalarının tedavisinde en sık bosentan (%25) ve masitentan ile sildenafil veya tadalafil kombine tedavisi (%22,7) kullanılmıştı. PVOH/PKH ilişkili PAH hastalarında en sık iloprost (%44,4) tercih edilmişti. Grup I hastalıkları ile özgül ilaç tedavisi arasındaki ilişki istatistiksel olarak önemli bulundu (Pearson Ki-Kare Testi, $X^2=70,09$, $p=0,000$), (Şekil 4.1).

Grup I PAH grubunda en sık ölüm oranı İPAH hastalarında (%41,7) ve kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH hastalarında (%25) saptandı (Şekil 4.1).



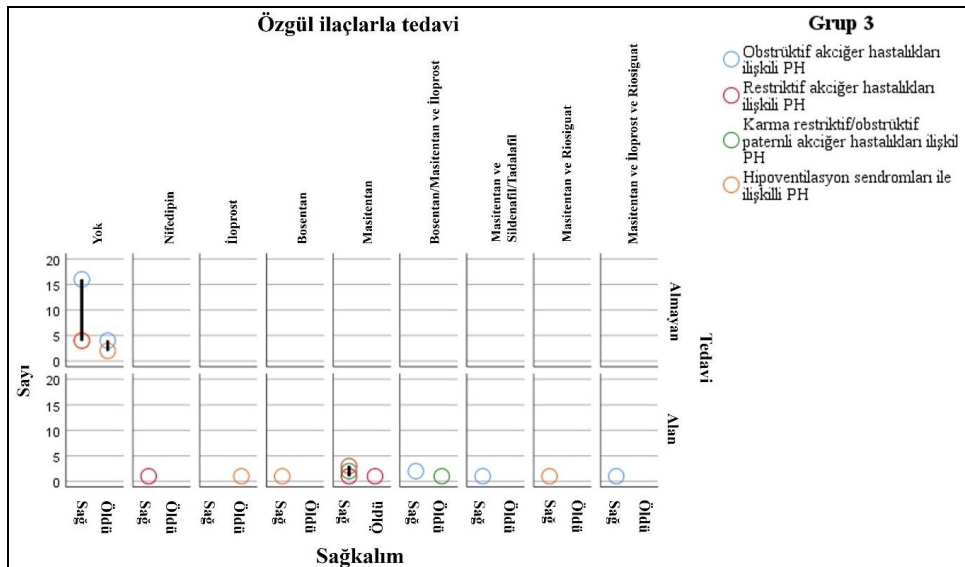
Şekil 4.1. Grup I hastalarının sağ kalım ve tedavi alma durumuna göre özgül ilaç kullanımlarının dağılımı.

Grup II'de korunmuş EF'li KKY ile ilişkili PH hastalarında en sık masitentan (%75) tercih edilmişti. Grup II hastalıkları ile özgül ilaç tedavisi arasındaki ilişki istatistiksel olarak önemli değildi (Pearson Ki-Kare Testi, $X^2=8,20$, $p=0,769$). Grup II hastalık grubunda en sık ölüm oranı korunmuş EF'li KKY ile ilişkili PH hastalarında (%66,70) saptandı (Şekil 4.2).



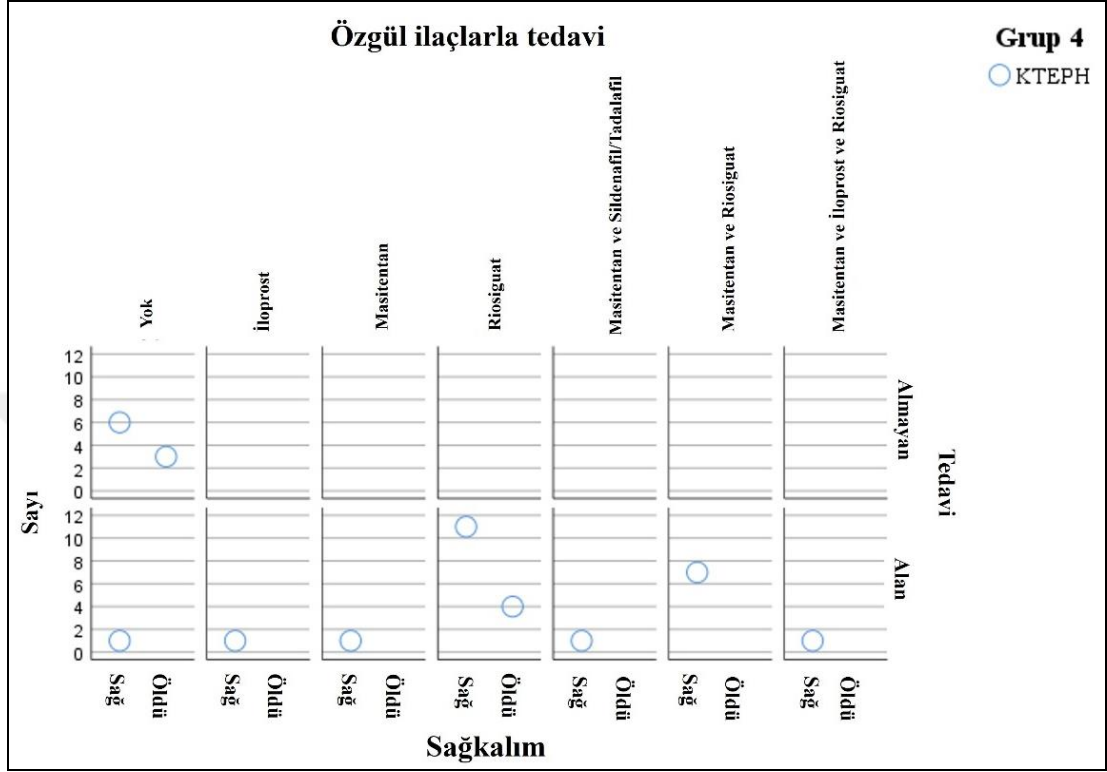
Şekil 4.2. Grup II hastalarının sağ kalım ve tedavi alma durumuna göre özgül ilaç kullanımlarının dağılımı

Grup III'teki hastalıklarda en sık masitentan (%20,4) kullanılmış. Grup III hastalıkları ile özgül ilaç tedavisi arasındaki ilişki istatistiksel olarak önemli değildi (Pearson Ki-Kare Testi, $X^2=29,22$, $p=0,212$). Grup III hastalık grubunda en sık ölüm oranı obstrüktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH hastalarında (%44,40) ve hipoventilasyon sendromları ile ilişkili PH hastalarında (%33,30) saptandı (Şekil 4.3).



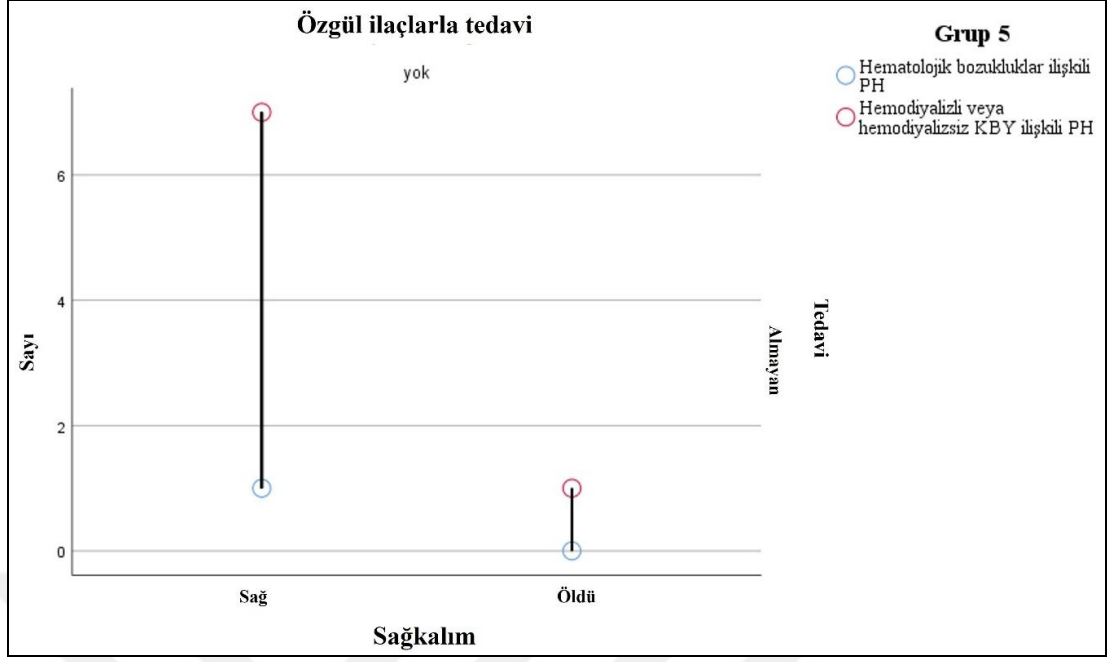
Şekil 4.3. Grup III hastalarının sağ kalım ve tedavi alma durumuna göre özgül ilaç kullanımlarının dağılımı.

Grup IV'te KTEPH hastaları bulunmakta ve hastalarda en sık riosiguat (% 41,70) ile masitentan ve riosiguat kombine tedavisi (%19,4) tercih edilmişti. Yedi hasta (%19,40) hayatını kaybetmişti (Şekil 4.4).



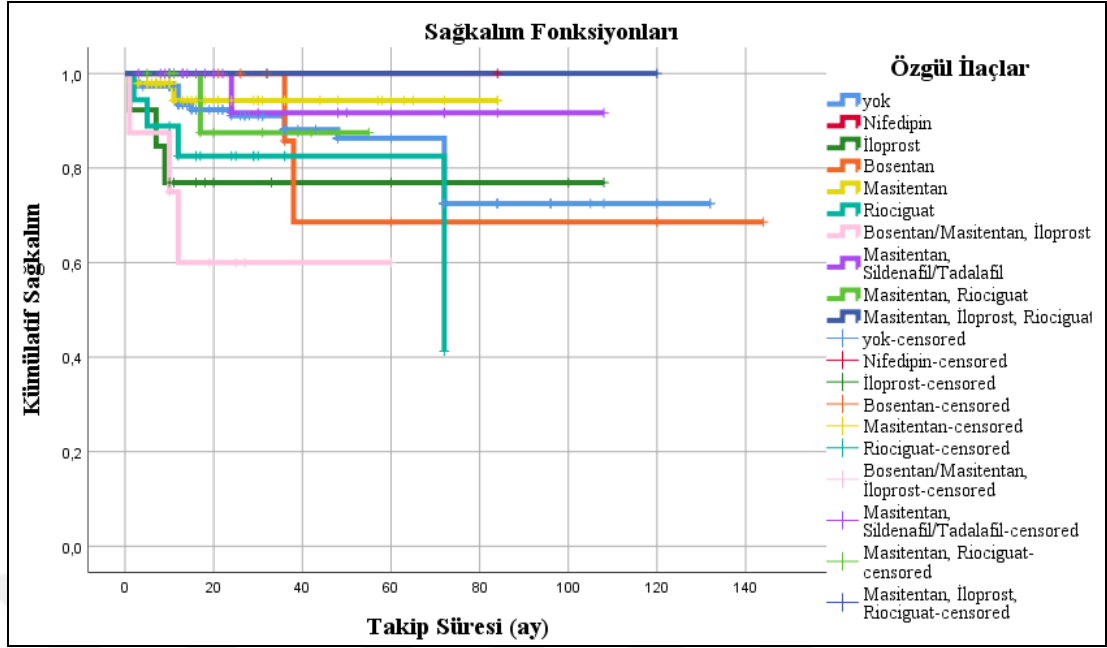
Şekil 4.4. Grup IV hastalarının sağ kalım ve tedavi alma durumuna göre özgül ilaç kullanımlarının dağılımı

Grup V'te bulunan hastalara özgül ilaç tedavisi başlanmamıştı. Bu grupta hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz KBY ilişkili PH hastalarından biri hayatını kaybetmişti (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Grup V hastalarının sağ kalım ve tedavi alma durumuna göre özgül ilaç kullanımlarının dağılımı

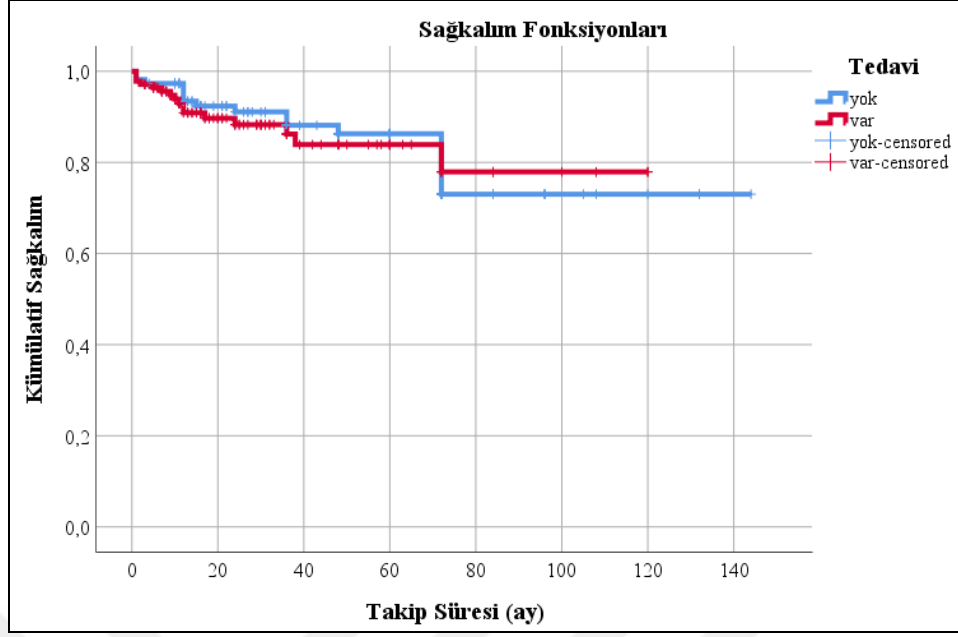
Özgül ilaçların sağkalım üzerine olan etkilerine baktığımızda bosentan/masitentan ve ilioprost ikili kombine tedavisi kullanan hastaların yaşam sürelerinin daha kısa olduğu saptandı. Bosentan/masitentan ve ilioprost ikili kombine tedavisi kullanan hastaların $20,50 \pm 18,12$ ay yaşamışlardı (Kaplan-Meier, Log Rank (Mantel-Cox) $r=15,73$, $p=0,07$). Özgül ilaçlar ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Pearson Ki-Kare Testi, $X^2=13,41$, $p=0,145$), (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Özgül ilaçların sağkalım üzerine olan etkileri

Özgül ilaç tedavisi almayan hastalar gruplarına göre incelendiğinde; grup I’de en çok kollajen doku hastaları ile ilişkili PAH hastaları (n=12), grup II’de en çok korunmuş EF’li KY ilişkili PH hastaları (n=25), grup III’de en çok obstrüktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH hastaları (n=20) ilaç kullanmıyordu. Grup IV ve grup V’te tedavi alan ve almayan hasta sayısı eşitti.

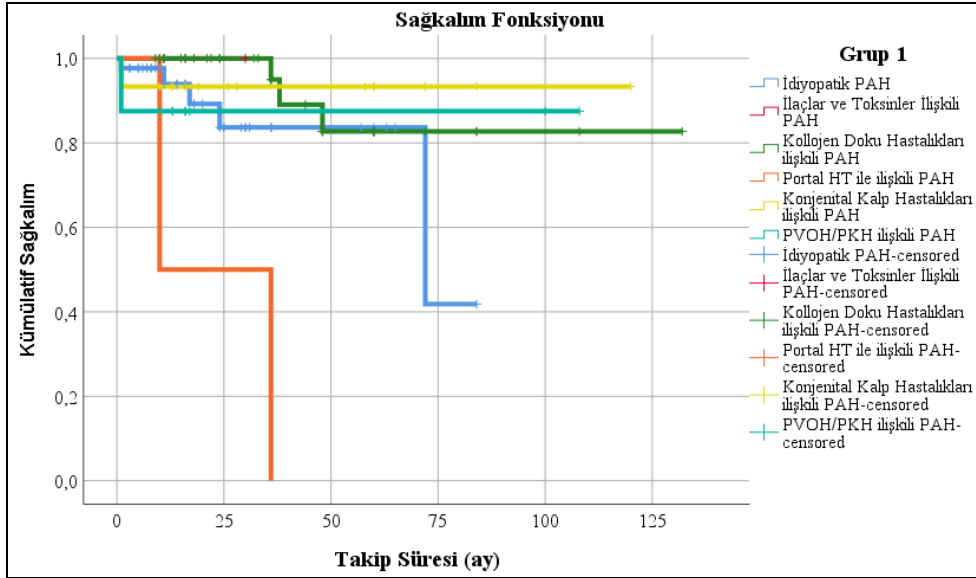
Özgül ilaç tedavisi alan ve almayan hastalar ile sağ kalım arasındaki ilişkiyi incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Pearson Ki-Kare Testi, $X^2=0,40$, $p=0,526$). Bu ilişkinin olmamasının nedeninin özgül ilaç tedavi almayan grupta ölen hastaların sayısı (n=16) ile özgül ilaç tedavisi alan grupta ölen hastaların sayısının (n=16) ile eşit olmasıydı. Özgül ilaç tedavisi almayan hastalar ortalama $43,17 \pm 31,23$ ay takip edilirken, özgül ilaç tedavisi alan hastalar ortalama $29,62 \pm 26,70$ ay takip edilmişti. Tedavi alan hastaların daha ileri yaşta olmaları nedeniyle daha erken öldüğü düşünülürdü. (Kaplan-Meier, Log Rank (Mantel-Cox) $r=0,12$, $p=0,727$), (Şekil 4.7)



Şekil 4.7. Özgül ilaç tedavisi alan ve almayan hastaların sağkalım analizi

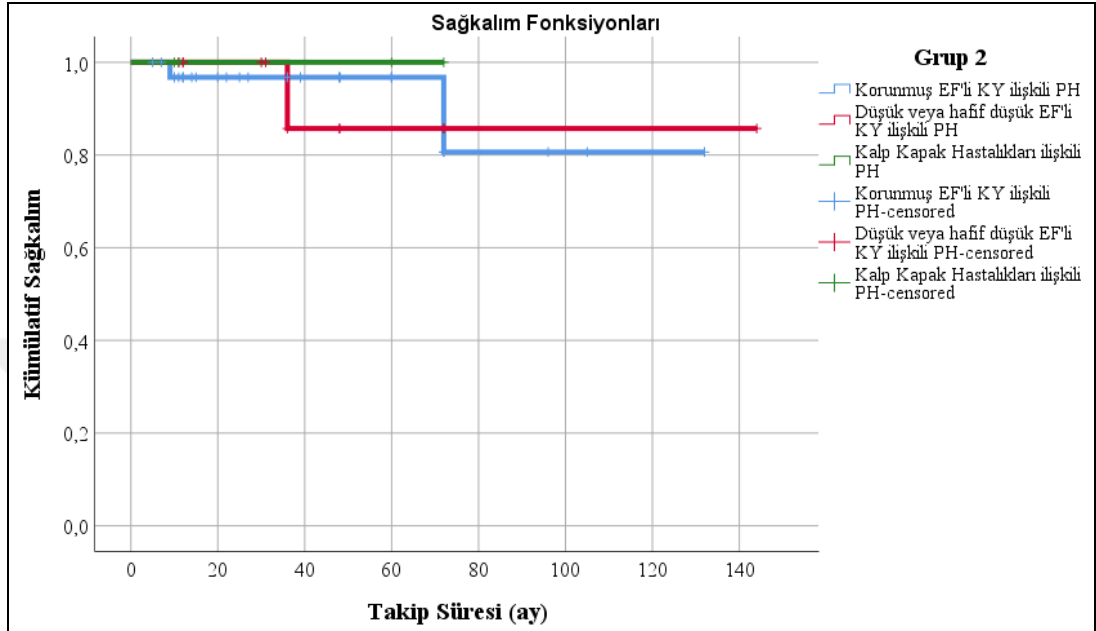
4.5. Sağkalım Analizi

Grup I'in alt tiplerinde yapılan sağkalım analizinde Portal HT ile ilişkili PAH hastalarının daha erken vefat ettiği saptandı. İPAH hastalarının yaşam süresinin diğer hastalıklara göre kısa olduğu görüldü (Kaplan-Meier, Log Rank (Mantel-Cox) $r=21,64$, $p=0,001$). Grup I'deki hastalıklar ile sağkalım arasında istatistiksel olarak önemli fark mevcuttu. (Kruskal-Wallis, $p=0,005$), (Şekil 4.8).



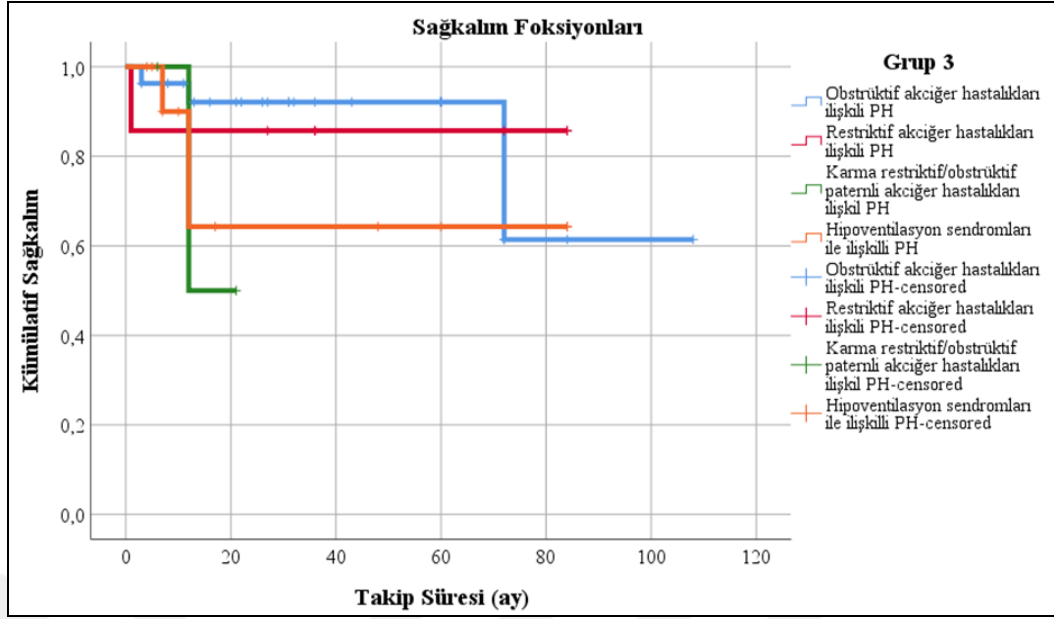
Şekil 4.8. Grup I'deki hastaların sağkalım analizi

Grup II'nin alt tiplerinde yapılan sağkalım analizinde kalp kapak hastalıkları ile ilişkili PH hastalarının daha erken vefat ettiği saptandı (Kaplan-Meier, Log Rank (Mantel-Cox) $r=0,30$, $p=0,859$). Grup II'deki diğer hastalıklar ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Kruskal-Wallis, $p=0,870$), (Şekil 4.9).



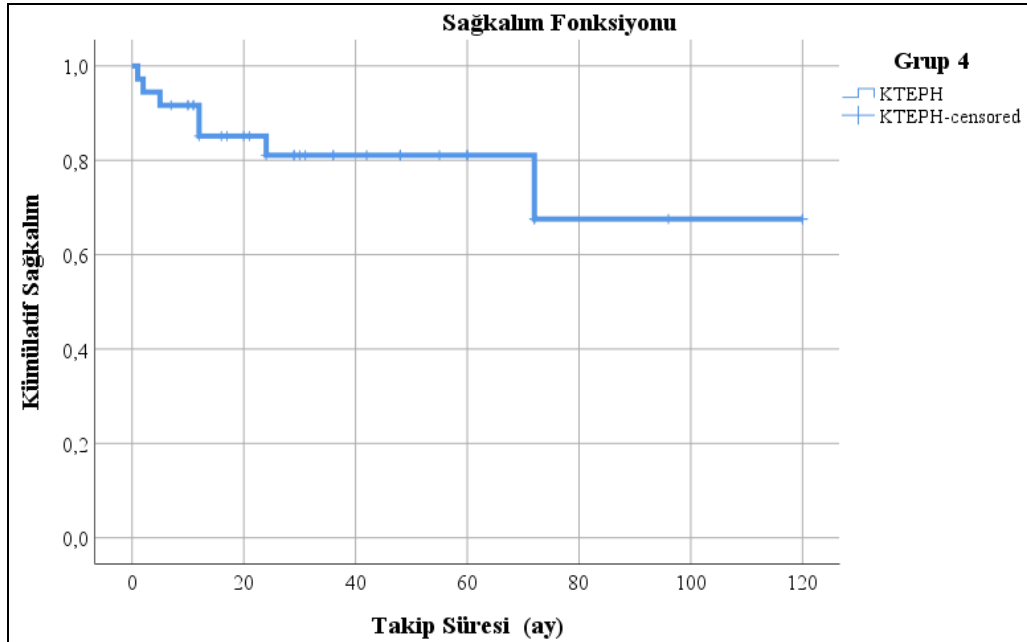
Şekil 4.9. Grup II'deki hastaların sağkalım analizi

Grup III'ün alt tiplerinde yapılan sağkalım analizinde Karma obstrüktif/restirktif paternli akciğer hastalıklarla ile ilişkili PH hastalarının daha erken vefat ettiği saptandı (Kaplan-Meier, Log Rank (Mantel-Cox) $r=2,42$, $p=0,490$). Grup III'teki hastalıklar ile sağkalım özelliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Kruskal-Wallis, $p=0,143$), (Şekil 4.10).



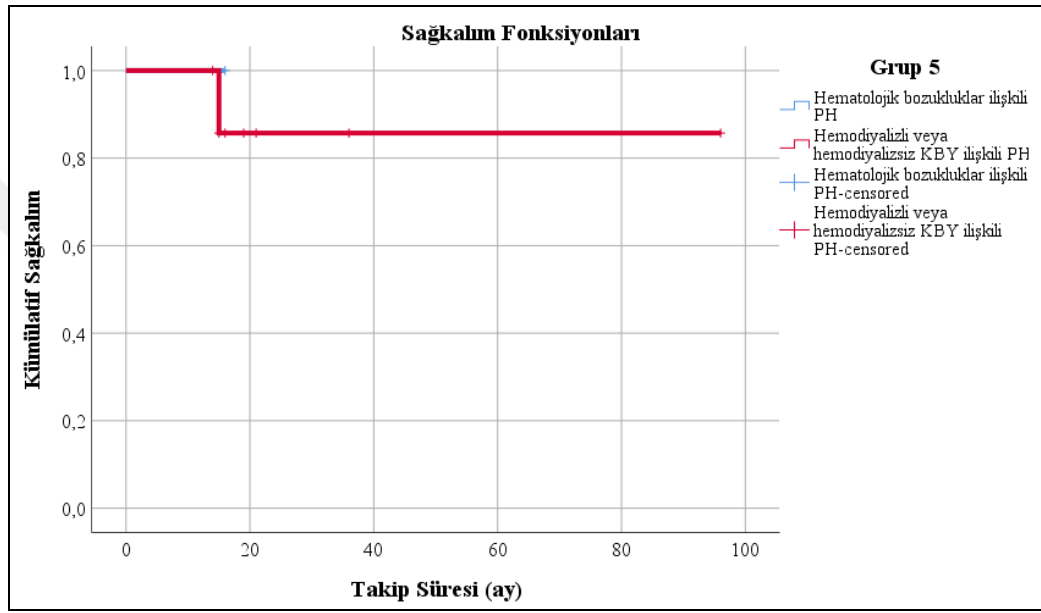
Şekil 4.10. Grup III'teki hastaların sağkalım analizi

Grup IV'te KTEPH hastalarının sağkalım analizi yapıldığında ortalama $36,64 \pm 31,06$ ay takip edildikleri ve 7 hastanın hayatını kaybettiği saptandı. Bu hastaların 3'ü özgül ilaç tedavisi alamayan, 4'ü ise riosigat tedavisi alırken vefat eden hastalardı. Sağkalım ile özgül ilaç kullanım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (Pearson Ki-Kare Testi, $X^2=3,87$, $p=0,695$), (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Grup IV'teki hastaların sağkalım analizi

Grup V'in alt tiplerinde sağkalım analizi yapıldığında ortalama $27,56 \pm 26,55$ ay takip edildikleri ve 1 hastanın hayatını kaybettiği saptandı. Hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz KBY ile ilişkili PH hastası hayatını kaybetmişti. Hematolojik bozukluklarla ilişkili PH hastası 1 kişi idi ve takiplerde sağ olduğu saptandı. Bu gruptaki hastalar özgül ilaç tedavisi kullanmamışlardı. Grup V'teki hastalıklarla sağkalım özelliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (Pearson Ki-Kare Testi, $X^2=0,14$, $p=0,708$), (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Grup V'teki hastaların sağkalım analizi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda SDÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesinde 2006 Ekim-2023 Ekim tarihleri arasında tanı koyulan ve takip edilen PH tanılı 250 hasta retrospektif olarak tarandı, hastaların cinsiyetleri, tanı sırasındaki yaşları, boy ve kilo ölçümleri, sigara kullanıp kullanmama durumları, aile öyküleri, semptomları (öksürük, balgam, nefes darlığı, hemoptizi, göğüs ağrısı), laboratuvar verileri, 6DYT sonuçları, SFT değerleri, DSÖ-FS'leri, EKG ve transtorasik EKO bulguları, SKK verileri, BT ile ölçülen ana PA çapları, V/P sintigrafi sonuçları, PH grupları ve alt grupları, takip süreleri, aldıkları PH spesifik tedavileri değerlendirildi ve sağkalımları ile tedavilerin sağkalıma etkileri analiz edilerek incelendi.

PH kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (93). Kadınların PH'ye yatkın olmasının nedenleri araştırılmış fakat bu durum tam olarak anlaşılamamıştır. PH'de görülen cinsiyetle ilişkili farklılığın karmaşık etkilere sahip cinsiyet hormonlarının, immün aracılı mekanizmaların, genetik faktörlerin ve komorbiditelerin sonucu olarak ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir (94). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda da hastaların %84,8'i kadın (n=162), %35,2'si erkek (n=88) olarak bulunmuştur ($p>0,05$).

PH'nin tüm yaş gruplarını etkileyebilen önemli bir sağlık sorunu olduğu ve 65 yaş üstü bireylerde prevelansının arttığı bilinmektedir (4). Benza ve arkadaşlarının (ark.nın) Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 2716 hasta ile yaptığı REVEAL çalışmasında yaş ortalaması 50.4 yıl olarak bulunmuştur (35). İstanbul Üniversitesi'nde Mammadova tarafından, 260 PH hastası ile yapılan çalışmada tanı anında yaş ortalaması 54.6 ± 16.6 yıl idi (95). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması tanı anında $61,90\pm 14,83$ yıl olarak bulundu ($p>0,05$). Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin 2 yıldan fazla olabileceği bilindiğinden çalışmamızda değerlendirilen hastaların yaş ortalamasının literatürdeki çalışmalardan daha ileri olmasının, hastaların şikayetlerinin başlaması ile kesin tanı koyulmasına kadar geçen sürenin yanlış tanı ve tedavi süreci veya yapılan tetkik sonuçlarının geç sonuçlanması gibi nedenlerle uzamasından kaynaklanabileceği düşünüldü (12).

Dünyada ulusal ve uluslararası birçok PH kayıt çalışması yapılmış, yapılan çalışmalarda hastaların büyük bir bölümünün Grup I PAH olduğu dikkat çekmiştir (7). Fakat epidemiyolojik olarak tüm PH gruplarının veya alt gruplarının görülme sıklığını içeren net bir veri bulunmamaktadır (14). Ülkemizde Kaymaz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %69'unun Grup I PAH olgularının oluşturduğu, ikinci sıklıkta %19 ile Grup IV KTEPH hastalarının yer aldığı, Grup III akciğer hastalıkları ile ilişkili PH hastalarının ise %8 oranında olduğu izlenmiştir (96). Bu çalışmada konjenital kalp hastalığına bağlı PAH hastalarının %47 ile PAH grubunun en sık görülen alt grubu olarak saptanmışken ülkemizde Okumuş ve ark.nın yaptığı bir diğer kayıt çalışmasında ve Fransa'da Humbert ve ark.nın yaptığı ulusal kayıt çalışmasında PAH grubu içerisinde en sık İPAH olguları görülmüştür. Bu çalışmalarda bağ doku hastalığı ile ilişkili PAH olgularının, PAH grubu içerisinde ikinci en sık alt grup olarak bildirilmiştir (96, 97). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların büyük çoğunluğunu, 107 hasta ile, grup I PAH olguları (%42.8) oluşturmuştu. İkinci sırayı ise 49'ar hasta ile Grup II sol kalp hastalıkları ile ilişkili PH ve Grup III akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili PH (%19,6) gruplarının paylaştığı görüldü. Grup IV alt grubu KTEPH olguları ise tüm hastaların %14,4'ünü oluşturuyordu. Çalışmamızda PAH alt grupları içinde en sık %40 oranı ile İPAH olguları, ikinci en sık %35,5 oranı ile kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH olguları yer aldı. Konjenital kalp hastalığına bağlı PAH hastalarının sıklığının ise %14 oranı ile üçüncü sırada olduğu görüldü.

Lau ve ark.nın çalışmasında en sık görülen grup olan PAH'nın genellikle genç kadınları etkilemekte olduğu görülmüş, olguların kadın/erkek oranı 2 civarında bulunmuştur (38). McGoan ve ark.nın yaptığı uluslararası PAH kayıt çalışmasında grup I PAH alt gruplarından olan İPAH olgularında da baskın cinsiyetin kadın olduğu tesbit edilmiştir (13). Yapılan başka bir güncel çalışmada PAH alt grupları içinde kadın cinsiyetin daha sık etkilendiği bir diğer grubun kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH olduğu görülmüştür (98). Alt gruplardan PVOH / PKH İle ilişkili PAH'nın ise erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir (55). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak grup I ile cinsiyet özelliği arasında istatistiksel olarak önemli olan bir ilişki bulundu (Pearson Ki-Kare Testi, $X^2=29,85$, $p=0,000$). Bu

ilişkide İPAH ve kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH'ın kadın cinsiyetinde, PVOH/PKH ile ilişkili PAH'ın ise erkek cinsiyetinde yüksek olduğu görüldü.

Grup I PAH içerisinde en sık görülen alt grup olan İPAH'ın gençlerde daha sık görüldüğü bilinmektedir (13). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak İPAH en sık görülen alt grup olarak tesbit edilmiştir. Fakat çalışmamızda farklı olarak İPAH grubunun yaş ortalaması $61,58 \pm 13,97$ yıl bulundu ve diğer gruplara göre daha yaşlı olduğu görüldü (One-Way Anova, $p=0,000$). Gelişmiş ülkelerden elde edilen son veriler PAH'ın sıklıkla kardiyovasküler hastalıklar şüphesi ile başvuran ≥ 65 yaş hastalarda teşhis edildiğini göstermektedir (38). Ayrıca ilk ABD Ulusal Sağlık Kurumları kaydında İPAH'lı hastaların ortalama yaşı 35 civarında olsa da, günümüzde yaşlı hastalarda daha sık PAH tanısı konması nedeniyle güncel kayıtlarda, tanı sırasındaki ortalama yaşın 50-65 yıl olduğu bildirilmiştir (10). Bizim hasta grubumuzun da bu nedenle yaşlı olabileceği düşünüldü.

PH hastalarında görülen en sık yakınmanın eforla artan ilerleyici nefes darlığı olduğu bilinmektedir. Jing ve ark.nın Çin' de yaptıkları çalışmada hastaların nefes darlığı şiddeti ile mortalite oranları arasında anlamlı ilişki bulunduğu görülmüştür (99). Çalışmamızda da, PH gruplarını ve alt gruplarının oluşturan hastaların semptomları değerlendirildiğinde, en sık görülen semptomun dispne olduğu saptandı. Alt gruplara bakıldığında özellikle İPAH, obstrüktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH ve KTEPH hastalarının %90'dan fazlasında nefes darlığı şikayeti mevcuttu.

DSÖ-FS, değerlendirenler arası farklılığa rağmen yalnızca PH tanısında değil, takip sırasında da sağkalımı öngören en güçlü göstergelerden biri olmaya devam etmektedir (100). Güncel çalışmalarda FS'deki kötüleşmenin hastalığın ilerlediğini gösteren önemli bir gösterge olduğu tesbit edilmiştir (101). ABD'de yapılan REVEAL kayıt çalışmasında olguların %86'sının FS 2 ve 3'te olduğu görülmüştür (35). Çalışmamızda grupların tanı anındaki DSÖ-FS'leri değerlendirildiğinde; Grup I'deki İPAH hastalarının büyük çoğunluğunun sınıf 1'de (%46,51) olduğu görüldü. Yaş ortalamaları ileri olmasına rağmen İPAH hastalarının ağırlıkla DSÖ-FS sınıf 1'de yer almasının, hastanemizde İPAH tanısının diğer hastalıkların ekartasyonu sonrasında SKK ile koyulması ve SKK'nin genel durumu görece iyi olan hastalara yapılmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH

ve PVOH/PKH ile ilişkili PAH hastaları sınıf 2’de (sırasıyla %53,33 ve %75) bulunmaktaydı. Grup II’deki korunmuş EF’li KY ilişkili PH hastaları ağırlıkla sınıf 1 ve sınıf 2’de bulunurken, düşük veya hafif düşük EF’li KY ilişkili PH hastalarının %50’si sınıf 3’te yer alıyordu. Düşük veya hafif düşük EF’li KY ilişkili PH hastalarının DSÖ-FS’lerinin daha ileri olması eşlik eden EF düşüklüğüne bağlı olarak değerlendirildi. Grup III, IV ve V’deki hastaların da literatür ile uyumlu olarak tanı anında ağırlıklı olarak sınıf 2’de yer aldığı izlendi.

6DYT, PH rehberlerinde yer alan risk değerlendirme skorlarında kullanılan önemli parametrelerden biri olup birçok çalışmada prognoz ile ilişkilendirilmiştir (3). Fakat çalışmamızda yeterli sayıda hastanın 6DYT sonucu olmadığından istatistiksel analizi yapılamamıştır.

PH tanı yöntemleri değerlendirildiğinde EKG’de klinik PH şüphesi olan hastalarda görülen sağ eksen sapmasının PH için yüksek prediktif değere sahip olduğu bildirilmiş, PH’nin EKG bulguları arasında sağ dal bloğu dikkat çekmiştir (15). Çalışmamıza dahil edilen hastaların EKG’sinde en sık %64,4 ile sinüs ritmi görülmüş, hastaların %12,4’ünde sağ dal bloğuna rastlanmıştır. Fakat çalışmamızda hastalık ile EKG verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

PH’nin kardiyak etkilerini görmek, doppler ölçümleri ile oPAB’ı tahmin etmek, SKK’ye yönlendirilecek hastaları tesbit etmek ve prognozu değerlendirmek için transtorasik ekokardiyografi (EKO) yapılması önerilmektedir (3). Sistolik PAB’ın ≤ 36 mmHg olduğu ve PH’yi düşündürecek başka bir EKO bulgusunun olmadığı durumda, hastada PH olma ihtimali son derece düşükken, sistolik PAB’ın > 50 mmHg olduğu duruma ek olarak PH’ye işaret edecek başka bir EKO bulgusu da eşlik ettiğinde hastada PH olma ihtimalinin son derece kuvvetli olduğu bilinmektedir (102). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastalarımızın EKO ile ölçülen PAB değerleri erkeklerde $60,59 \pm 20,34$ mmHg, kadınlarda $59,19 \pm 17,79$ mmHg olarak ölçülmüştür. Ayrıca EKO’ da ölçülen PAB değeri ile SKK’ de ölçülen sistolik PAB ve PVR arasında pozitif (sırasıyla $r=0,216$, $r=0,309$) ve anlamlı (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,02$) bir ilişki bulunmuştur (Pearson Korelasyon Analizi).

SKK yapılacak hasta grubu belirlenirken EKO ile triküspit kapaktan elde edilen yetersizlik akımının zirve jet hızı (TY) (m/sn) ölçülmekte ve PH olasılık sınıfı kararlaştırılmaktadır. TY >2,9 m/sn olan hastalar orta olasılıklı PH, >3,4 m/sn olan hastalar yüksek olasılıklı PH olarak sınıflandırılmıştır (33). Çalışmamızda hastaların %51,6'sında TY 2 m/sn, %22'sinde 3 m/sn olarak ölçülmüş olup tam değer verilmemesi nedeniyle hastalarda PH olasılığı tam olarak öngörülemezdir.

Swift ve ark.nın yaptığı çalışmada BT ile ölçülen PA çapı ≥ 30 mm, sağ ventrikül çıkım yolu duvar kalınlığı ≥ 6 mm ve septal deviasyon $\geq 140^\circ$ parametrelerinin kombine kullanımı PH hastaları için yüksek derecede öngördürücü olarak saptanmıştır (18). Çalışmamızda hastaların yalnızca PA çapları raporlanmış olup erkeklerde $35,05 \pm 4,99$ mm (n=65), kadınlarda $35,51 \pm 4,59$ mm (n=119) olarak ölçülmüştür. Ayrıca SKK ile ölçülen oPAB, CI, SV, SVI, PVR değerleri ile ana PA çapı arasında pozitif (sırasıyla $r=0,289$, $r=0,354$, $r=0,317$, $r=0,531$ ve $r=0,356$) ve anlamlı (sırasıyla $p=0,04$, $p=0,01$, $p=0,04$, $p=0,000$ ve $p=0,001$) bir ilişki bulunmuştur (Pearson Korelasyon Analizi).

Grup I PAH hastalarında SFT genellikle normal olmakla birlikte hastalığın ciddiyetine göre testlerde genellikle hafif-orta derecede restriktif, obstrüktif veya mikst anormallikler görülebilmekte, Grup III akciğer hastalıkları ile ilişkili PH hastalarında etiyolojiye bağlı olarak daha ciddi SFT anormallikleri olabilmektedir (23). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak PAH hastalarının SFT değerleri genellikle normal olarak sonuçlanmış olup mikst anormallikler daha sık görülmüştür.

PH'nin kesin tanısı ve hemodinamik sınıflaması için SKK'nin altın standart yöntem olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda SKK ile ölçülen ortalama PAB erkeklerde $43,04 \pm 18,42$ mmHg (n=28), kadınlarda $38,00 \pm 13,45$ mmHg (n=77) bulunmuştur. Ayrıca SKK yapılan hastaların dağılımı değerlendirildiğinde, kadın cinsiyetinde erkek cinsiyetine göre daha fazla SKK yapıldığı dikkat çekmiştir (Kruskal– Wallis, $p < 0,01$). Bu durum hasta popülasyonunda daha fazla kadın cinsiyeti olması ile açıklanabilir.

Hemodinamik sınıflama için kullanılan değerlere bakıldığında hastaların PVR değerleri erkeklerde $6,50 \pm 2,11$ WU (n=12), kadınlarda $6,86 \pm 2,99$ WU (n=43) olarak ölçülmüştür. PKUB değerleri ise erkeklerde $7,09 \pm 4,42$ mmHg (n=22), kadınlarda

7,93±4,81 mmHg (n=68) şeklinde bulunmuştur. Dolayısıyla hastaların hemodinamik olarak çoğunlukla pre-kapiller PH sınıfına dahil olduğu tesbit edilmiştir. Nickel ve ark.nın İPAH hastaları ile ilgili yaptığı çalışmada yüksek RA basıncı ve düşük CI'nin kötü prognoz ile ilişkili olduğu izlenmiştir (103). Fakat çalışmamızda SKK işlem sonuçları gruplara göre değerlendirildiğinde yeterli hasta sayısı olmadığı için istatistiksel analizler yapılamamıştır.

Biyokimyasal tetkiklerden olan BNP ve NT-pro-BNP sağ ventrikül yetersizliğinin ağırlık derecesini göstermektedir. Yüksek BNP ve NT-pro-BNP değerleri güncel rehberlerde PH'nin risk skorlamalarına ve tarama algoritmalarına dahil edilmiştir (104). Mammadova tarafından, 260 PH hastası ile yapılan çalışmada olguların ortalama NT-pro-BNP düzeyi 1770 pg/ml olarak saptanmıştır (95). Çalışmamızda NT-pro-BNP düzeyi 2079,42±2812,92 pg/ml (n=12) bulunmuş fakat NT-pro-BNP değeri bakılan hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Çalışmamızın önemli özelliklerinden biri hastaların PH gruplarına göre ve aldıkları spesifik tedavilere göre sağkalımlarının analiz edilmiş olmasıdır. Ülkemizde Mammadova tarafından, 260 PH hastası ile yapılan çalışmada 3 yıllık sağkalım oranı %73 bulunmuştur (95). PH'de mortalite oranının yüksek olduğunun bilinmesine rağmen, literatürdeki sağkalıma yönelik çalışmalarla kıyaslandığında hastalarımızın sağkalım oranının daha yüksek olduğu izlenmiştir. Çalışmamızda hastalar ortalama 34-37 ay takip edilmiş olup hasta popülasyonunun ortalama sağkalım oranı erkeklerde %85,2 kadınlarda %88,3 olarak bulunmuştur. Bu farklılığın PH spesifik tedavisi ile hasta takibindeki güncel gelişmelere bağlı olabileceği düşünüldü.

Grup I PAH ve alt gruplarının sağ kalım analizleri incelendiğinde; REVEAL kayıt çalışmasında ve çok merkezli İsveç çalışmasında İPAH, konjenital kalp hastalığı ilişkili PAH, HIV ilişkili PAH alt gruplarının sağkalımının yüksek, kollojen doku hastalıkları ile ilişkili PAH alt grubunun sağkalımının düşük olduğu tesbit edilmiştir (35, 105). Hoepfer ve ark.nın İPAH hastalarında yaptıkları çalışmada ise İPAH'ın yaşlı hastalarda daha sık teşhis edildiği, tıbbi tedaviye daha düşük yanıt verdiği ve mortalitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür (106). Çalışmamızda portal HT ile ilişkili PAH, kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH ve İPAH

hastalarının yaşam süresinin diğer hastalara göre kısa olduğu görüldü (Kaplan-Meier, Log Rank (Mantel-Cox) $r=21,64$, $p=0,001$). Grupların sağkalım özellikleri kıyaslandığında Grup I'deki hastalıklar ile sağkalım özelliği arasında istatistiksel olarak önemli fark mevcuttu. (Kruskal-Wallis, $p=0,005$). Bu durum, hastaların geç tanı almaları, tanı anında yaşlı olmaları ve dolayısıyla hastalarda daha fazla komorbidite görülmesi ile açıklanabilir. Ayrıca yaşlı hastalarda PAH spesifik tedavisine verilen yanıtın genç popülasyona göre farklılık gösterdiği bilinmektedir (107).

Grup II ve alt gruplarında yapılan sağkalım analizinde kalp kapak hastalıkları ile ilişkili PH hastalarının yaşam sürelerinin daha kısa olduğu saptandı (Kaplan-Meier, Log Rank (Mantel-Cox) $r=0,30$, $p=0,859$). Grup III'te ise karma obstrüktif/restirktif paternli akciğer hastalıkları ile ilişkili PH hastalarının yaşam sürelerinin daha kısa olduğu görüldü (Kaplan-Meier, Log Rank (Mantel-Cox) $r=2,42$, $p=0,490$). Bu durumun hastaların PH'ye neden olan primer hastalıkları ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Fakat grup II, III, IV, V ve alt gruplarındaki hastalıklar ile sağkalım özelliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Kruskal-Wallis, $p=0,143$).

Son yıllarda Grup I PAH tedavisinde birçok yeni gelişme izlenmiştir. Galiè ve ark.nın yapmış olduğu metaanaliz çalışmasında PAH spesifik tedavisi alan hastalarda mortalitede %43; hastaneye yatış oranında %61 azalma olduğu bildirilmiştir (108). PAH spesifik tedaviler öncelikle Grup I PAH ve inoperabl ve/veya postoperatif persistan Grup IV KTEPH hastaları için kullanılmakta olup grup II, III ve V PH olgularında PAH spesifik tedaviler önerilmemektedir. Fakat güncel rehberler, bu gruplarda yer alan ciddi PH hastalarında PAH spesifik tedavilerin denenmesine, uzman merkezlerde uygulanması şartıyla izin vermektedir (3). Özgül ilaç tedavisi alan ve almayan hastalar ile sağ kalım arasındaki ilişkiyi incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Pearson Ki-Kare Testi, $X^2=0,40$, $p=0,526$). Bu ilişkinin olmamasının nedeninin özgül ilaç tedavi almayan grupta ölen hastaların sayısı ($n=16$) ile özgül ilaç tedavisi alan grupta ölen hastaların sayısının ($n=16$) ile eşit olmasıydı. Çalışmamızda PH spesifik tedavisi alan hastalar gruplandırıldığında %60,1 oranı ile ilk sırada Grup I PAH hastaları saptandı.

Grup I PAH hastalarında monoterapi ve kombine tedavide en sık kullanılan ilaçlardan olan, hem endotelin-A hem endotelin-B reseptör antagonisti masitentanın morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı, prognostik faktörlerde iyileşme sağladığı bilinmektedir (92). Pitre ve ark.nın 53 RKÇ ile birlikte 10670 hastayı kapsayan, PAH tedavisine yönelik ilaçları inceledikleri çalışmada ERA ile PDE5i veya riociguat kombinasyon tedavilerinin, klinik kötüleşmeyi ve mortaliteyi azalttığı ve ERA, PDE5i, riociguat monoterapilerinden üstün olduğu görülmüştür (109). Çalışmamızda PAH hastalarının %88'inde masitentan ile sildenafil veya tadalafil kombine tedavileri seçilmişken, monoterapide %80 oranında bosentan seçilmiştir. Fakat bosentanın ERA grubundan sentezi yapılan ilk molekül olduğu bilindiğinden bosentan monoterapisi alan hastaların daha eski yıllarda tedavi başlanan hastalar olduğu tesbit edildi (81). İPAH hastalarının tedavisinde sırasıyla en sık masitentan ile riociguat kombine tedavisi ve masitentan ile riociguat monoterapileri kullanılmıştı. Kollajen doku hastalarının tedavisinde ise en sık bosentan (%75) ve ilioprost (%44,4) tercih edilmişti ve hastaların yaşam sürelerinin daha kısa olduğu saptandı. Grup I alt grupları ile özgül ilaç tedavisi arasındaki ilişki istatistiksel olarak önemli bulundu (Pearson Ki-Kare Testi, $X^2=70,09$, $p=0,000$). Aynı zamanda çalışmamızda tedavi alan Grup I PAH hastaları içinde en sık ölüm oranı İPAH hastalarında (%41,7) ve kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH hastalarında (%25) saptandı. İPAH hastalarımızın literatürde PAH tedavisine yönelik ilaçlar içinde üstünlüğü kanıtlanmış tedaviler almalarına rağmen ölüm oranlarının yüksek olmasının, hasta popülasyonumuzun ileri yaş olmalarına ve geç tanı almalarına bağlı olabileceği düşünüldü. Bu durum, spesifik ilaç tedavilerine olan yanıtın ileri yaş hastalarda daha az olması ile de açıklanabilir (107). Ayrıca kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH hastalarında PH spesifik tedavilerin kullanılmasının mortaliteye herhangi bir olumlu sonucu olmayabileceği düşünüldü.

Grup II alt gruplarından olan korunmuş EF'li KKY ilişkili PH hastalarında PDE5i'lerinin kullanımının olumlu sonuçlarına dair literatürde iki randomize çalışma mevcuttur ancak spesifik olarak tüm sol kalp hastalıkları ile ilişkili PH hastaların alındığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır (3, 88, 110). Çalışmamızda Grup 2'de korunmuş EF'li KKY ile ilişkili PH da en sık masitentan (%75) tercih edilmiş ve en sık ölüm oranı yine korunmuş EF'li KKY ile ilişkili PH hastalarında (%66,7)

saptanmıştır. Bu grupta PH spesifik tedavilerden olan ERA ilaçlarından masitentanın mortaliteye herhangi bir olumlu sonucu olmayabileceği düşünüldü. Fakat grup II alt gruplarındaki hastalıklar ile özgül ilaç tedavisi ve sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Grup III'te yer alan hastalıklarda PH spesifik tedavilerinin kullanımı değerlendirildiğinde güncel rehberde; KOAH hastalarının kayıt çalışmalarından elde edilen verilere göre olguların sadece %30'unun PDE5i ilaçlar ile tedaviden fayda gördüğü için henüz tüm grup için PH spesifik tedavinin etkin ve güvenli olduğunu tanımlayan veri bulunmamaktadır yorumu yapılmıştır. İAH'a ikincil PH olgularında ise ERA'ların kullanılmaması önerilmiştir (3). Çalışmamızda Grup III'teki hastalıklarda en sık masitentan (%20,4) kullanılmış olduğu görüldü. Bu hastalık grubunda en sık ölüm oranı obstrüktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH hastalarında (%44,4) ve hipoventilasyon sendromları ile ilişkili PH hastalarında (%33,3) saptandı. Fakat grup III alt gruplarındaki hastalıklar ile özgül ilaç tedavisi ve sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İnoperabl ve/veya postoperatif persistan Grup IV KTEPH hastaları için endikasyon onayı olan tek ilacın riociguat olduğu bilinmektedir (108). Treprostiniil ve masitentanın bu grup için faz 3 çalışmaları devam etmektedir (3). Çalışmamızda Grup IV KTEPH hastaları için en sık riociguat (% 41,70) ile masitentan ve riociguat kombine tedavisinin (%19,4) tercih edildiği görüldü. Bu gruptaki 36 hastadan 7 hastanın hayatını kaybettiği, sağkalımın %80,6 olduğu görüldü. Hastalarda kullanılan kombine spesifik ilaç tedavisinin başarılı olmuş olabileceği düşünüldü.

6. SONUÇ

Çalışmamız Göller Bölgesinde PH hastaları ile ilgili yapılan ilk ulusal kayıt çalışmasıdır. PH tanılı 250 hastanın cinsiyetleri, tanı sırasındaki yaşları, semptomları, laboratuvar verileri, 6DYT sonuçları, SFT değerleri, DSÖ-FS'leri, EKG ve transtorasik EKO bulguları, SKK verileri, BT ile ölçülen ana PA çapları, PH grupları ve alt grupları, takip süreleri, aldıkları PH spesifik tedavileri değerlendirilmiş ve sağkalımları ile sağkalımlarına etki eden klinik, biyokimyasal ve hemodinamik verileri analiz edilmiştir.

Çalışmamıza 162 kadın, 88 erkek hasta olmak üzere 250 PH tanılı hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması tanı anında 61,9 yıl olarak bulundu. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların yaş ortalaması literatürdeki çalışmalardan daha ileriydi ($p>0,05$).

PH gruplarındaki hasta sayıları değerlendirildiğinde; grup I'de 107 hasta (%42,8), grup II'de 49 hasta (%19,6), grup III'te 49 hasta (%19,6), grup IV'te 36 hasta (%14,4) ve grup V'te 9 hasta (%3,6) olduğu görüldü. Çalışmamızda grup I PAH alt grupları içinde en sık %40 oranı ile İPAH olguları, ikinci en sık %35,5 oranı ile kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH olguları yer aldı. Konjenital kalp hastalığına bağlı PAH hastalarının sıklığının ise %14 oranı ile üçüncü sırada olduğu görüldü.

Çalışmamızda grup I'deki hastalıklar ile yaş ve cinsiyet özelliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. İPAH ve kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH'ın kadın cinsiyetinde, PVOH/PKH ile ilişkili PAH'ın ise erkek cinsiyetinde yüksek olduğu görüldü. İPAH grubunun yaş ortalaması 61,5 yıl bulundu ve bu grup diğer gruplara göre daha yaşlıydı.

PH gruplarını ve alt gruplarının oluşturan hastaların semptomları değerlendirildiğinde, en sık görülen semptomun dispne olduğu saptandı. Alt gruplara bakıldığında özellikle İPAH, obstrüktif akciğer hastalıkları ile ilişkili PH ve KTEPH hastalarının %90'dan fazlasında nefes darlığı şikayeti mevcuttu.

Çalışmamızda grupların tanı anındaki DSÖ-FS'leri değerlendirildiğinde; Grup I'deki İPAH hastalarının büyük çoğunluğunun sınıf I'de olduğu görüldü.

Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH ve PVOH/PKH ile ilişkili PAH hastaları sınıf 2’de bulunmaktaydı. Grup II’deki korunmuş EF’li KY ilişkili PH hastalar ağırlıklı olarak sınıf 1 ve sınıf 2 de bulunurken, düşük veya hafif düşük EF’li KY ilişkili PH hastalarının yarısı sınıf 3’te yer alıyordu. Grup III, IV ve V’deki hastalar tanı anında çoğunlukla sınıf 2’de bulunuyordu.

Hastaların EKO ile ölçülen PAB değerlerinin 40-60 mmHg aralığında olduğu görüldü. Ayrıca EKO’ da ölçülen PAB değeri ile SKK’ de ölçülen sistolik PAB ve PVR arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,03$).

Çalışmamızda hastaların BT raporlarında yer alan PA çapları, ortalama 35 mm olup 30-40 mm aralığında olduğu görüldü. SKK ile ölçülen oPAB, CI, SV, SVI, PVR değerleri ile ana PA çapı arasında anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla $p=0,04$, $p=0,01$, $p=0,04$, $p=0,000$ ve $p=0,001$).

SKK ile ölçülen ortalama PAB değerleri erkeklerde 43 mmHg, kadınlarda 38 mmHg olarak bulundu. SKK yapılan hastaların dağılımı değerlendirildiğinde, kadın cinsiyetinde erkek cinsiyetine göre daha fazla SKK yapıldığı dikkat çekti. Hastaların PVR değerleri erkeklerde ortalama 6,5 WU, kadınlarda 6,8 WU olarak ölçüldüğü görüldü. PKUB değerleri ise erkeklerde ortalama 7 mmHg, kadınlarda 7,9 mmHg olarak bulundu. Hastaların hemodinamik olarak çoğunlukla pre-kapiller PH sınıfında yer aldığı tesbit edildi.

Çalışmamızda hastalar ortalama 34-37 ay takip edilmiş olup hasta popülasyonunun ortalama sağkalım oranı erkeklerde %85,2 kadınlarda %88,3 olarak bulundu. Grupların sağkalım özellikleri kıyaslandığında Grup I’deki hastalıklar ile sağkalım özelliği arasında istatistiksel olarak önemli fark mevcuttu. Grup I’de yer alan Portal HT ile ilişkili PAH, kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH ve İPAH hastalarının yaşam süresinin diğer hastalara göre kısa olduğu görüldü ($p=0,005$). Grup II’de kalp kapak hastalıkları ile ilişkili PH hastalarının, grup III’te karma obstrüktif/restirktif paternli akciğer hastalıkları ile ilişkili PH hastalarının yaşam sürelerinin daha kısa olduğu saptandı.

PH spesifik tedavisi alan hastalar gruplandırıldığında %60,1 oranı ile ilk sırada Grup I PAH hastaları saptandı. PAH hastalarının %88’inde masitentan ile sildenafil veya tadalafil kombine tedavileri seçilmişken, monoterapide %80 oranında

bosentan seçilmiştir. İPAH hastalarının tedavisinde sırasıyla en sık masitentan ile riosiguat kombine tedavisi ve masitentan ile riosiguat monoterapileri kullanılmıştır. Kollajen doku hastalarının tedavisinde ise en sık bosentan ve ilioprost tercih edilmiştir. Grup I alt grupları ile özgül ilaç tedavisi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedavi alan Grup I PAH hastaları içinde en sık ölüm oranı İPAH ve kollajen doku hastalıkları ile ilişkili PAH hastalarında saptandı.

PH rehberlerinde risk değerlendirme skorlarında yer alan 6DYT, BNP ve NT-pro-BNP değerleri, yeterli sayıda hastada bakılmadığı veya sisteme kaydedilmediği için istatistiksel analizleri yapılamadı.

Sonuç olarak Göller Bölgesindeki PH hastalarını değerlendirdiğimiz çalışmamızda, PH ana ve alt gruplarında yer alan hastaların büyük bir kısmı kadın cinsiyette olup yaş ortalamaları ileriydi. Hastalarda görülen en sık semptomun nefes darlığı olduğu görüldü. Geçmeyen nefes darlığı olan ve mevcut tedavilerinden fayda görmeyen kadın hastalarda PH hastalığından erken dönemde şüphelenilip gerekli tetkiklerin yapılması gerektiği sonucuna varıldı. Hastalara yapılan EKO sonucunda PAB değerleri 40 mmHg ve üzerinde olan, BT’de ana PA çapları 30 mm ve üzerinde rastlanan hastalara PH şüphesi ile SKK yapılması gerektiği sonucu çıkarıldı. Erken yaşlarda teşhis ile birlikte endikasyonu olan gruplarda erken dönemde başlanan ERA ile PDE5i veya riociguat kombinasyon tedavilerinin mortaliteyi azaltabileceği öngörüldü. Ancak çalışma grubumuzda az sayıda hasta yer alması ve çalışmamızın retrospektif olarak yapılması nedeniyle sonuçların dikkatli değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünüldü. Bu parametrelerin daha geniş hasta popülasyonunda değerlendirilmesi için yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

ÖZET

Göller Bölgesinde Pulmoner Hipertansiyon Tanısı Alan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arter basıncının (PAB) artışı ile karakterize, mortalite riski yüksek, tüm yaş gruplarını etkileyebilen önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamız Göller Bölgesinde PH hastaları ile ilgili yapılan ilk ulusal kayıt çalışmasıdır. Çalışmamızın amacı Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde 2006 yılından itibaren PH tanısı ile takip edilmekte olan hastaların demografik ve klinik özellikleri ile birlikte sağkalımlarının ve aldıkları tedavilerin sağkalıma etkilerinin incelenmesidir.

Hastanemizde 2006 Ekim-2023 Ekim tarihleri arasında tanı alan 250 hasta retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların cinsiyetleri, tanı sırasındaki yaşları, semptomları, laboratuvar verileri, tanı anındaki Dünya Sağlık Örgütü-Fonsiyonel Sınıfları (DSÖ-FS), ekokardiyografi (EKO) bulguları, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) sonuçları, altı dakika yürüme mesafeleri (6DYM), solunum fonksiyon testleri, bilgisayarlı tomografide (BT) ölçülen ana pulmoner arter (PA) çapları, PH grupları ve alt grupları, aldıkları PH spesifik tedavileri kaydedilmiş ve sağkalımları ile tedavilerin sağkalıma etkileri analiz edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların %84,8'i kadın (n=162), %35,2'si erkek (n=88) olup yaş ortalamaları $61,90 \pm 14,83$ yıl olarak bulundu. Hastalarda görülen en sık semptom nefes darlığıydı. Tanı aşamasında hastaların çoğu FS 1 ve 2'deydi. Hastaların en çok Grup I Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) grubunda (%42.8) olduğu görüldü. PAH alt gruplarına bakıldığında; idiyopatik PAH grubu (%40) çoğunlukta idi. Hastaların EKO ile ölçülen PAB değerlerinin 40-60 mmHg aralığında, pulmoner arter (PA) çaplarının ortalama 35 mm olduğu görüldü. Ayrıca EKO'da ölçülen PAB değerleri ve PA çapları ile SKK'de ölçülen sistolik PAB ve pulmoner vasküler direnç (PVR) değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Hasta popülasyonunun ortalama sağkalım oranı erkeklerde %85,2 kadınlarda %88,3 idi.

Çalışmamızdan geçmeyen nefes darlığı olan kadın hastalarda mutlaka PH'den şüphelenilmesi, EKO'da PAB değerleri 40 mmHg ve üzerinde olan, BT'de ana PA çapları 30 mm ve üzerinde rastlanan hastalara PH şüphesi ile SKK yapılması gerektiği sonucu çıkarıldı. Erken yaşlarda teşhis ile birlikte endikasyonu olan hastalara erken dönemde başlanan ERA ile PDE5i veya riociguat kombinasyon tedavilerinin mortaliteyi azaltabileceği öngörüldü.

Anahtar Sözcükler: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon, Pulmoner Hipertansiyon, Pulmoner Hipertansiyon grupları, Pulmoner Hipertansiyonda sağkalım, Pulmoner Hipertansiyon tedavisi

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Patients Diagnosed with Pulmonary Hypertension in the Lakes Region

Pulmonary hypertension (PH) is an important health problem that is characterized by increased pulmonary artery pressure (PAP), has a high risk of mortality, and can affect all age groups. Our study is the first national registry study on PH patients in the Lakes Region. The aim of our study is to examine the demographic and clinical characteristics of patients who have been followed up with the diagnosis of PH at Süleyman Demirel University Research and Application Hospital since 2006, as well as their survival and the effects of the treatments they receive on survival.

250 patients diagnosed in our hospital between October 2006 and October 2023 were retrospectively scanned. Patients' gender, age at diagnosis, symptoms, laboratory data, World Health Organization-Functional Classes (WHO-FC) at diagnosis, echocardiography (ECO) findings, right heart catheterization (RHC) results, 6-minute walk distance (6MWD), respiratory function tests, pulmonary artery (PA) diameters, PH groups, PH treatments they received were recorded, and their survival.

In our study, 84.8% of the patients were female (n=162), 35.2% were male (n=88), and their average age was 61.90±14.83 years. The most common symptom seen in patients was shortness of breath. At diagnosis, most of the patients were in FC 1 and 2. It was observed that most of the patients were in the Group I PAH group (42.8%). When looking at PAH subgroups; Idiopathic pulmonary arterial hypertension (40%) was predominant. It was observed that the PAP values of the patients measured by ECO were in the range of 40-60 mmHg, and the average pulmonary artery (PA) diameter was 35 mm. In addition, a significant relationship was found between systolic PAP and pulmonary vascular resistance (PVR) values measured on RHC and both PA diameters and ECO's PAP values. The average survival rate of the patient population was 85.2% in men and 88.3% in women.

It was concluded from our study that PH should be suspected in female patients with persistent shortness of breath, and that RHC should be performed on suspicion of PH in patients with PAP values of 40 mmHg and above on ECO and main PA diameters of 30 mm and above on CT. It was predicted that early diagnosis and early initiation of ERA and PDE5i or riociguat combination treatments in patients with indications could reduce mortality.

Keywords: Pulmonary Arterial Hypertension, Pulmonary Hypertension, Pulmonary Hypertension groups, Pulmonary Hypertension treatment, survival in Pulmonary Hypertension

KAYNAKLAR

1. Waxman AB. Exercise physiology and pulmonary arterial hypertension. *Progress in cardiovascular diseases*. 2012;55(2):172-9.
2. Huber LC, Bye H, Brock M. The pathogenesis of pulmonary hypertension--an update. *Swiss medical weekly*. 2015;145:w14202.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal*. 2022;43(38):3618-731.
4. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory medicine*. 2016;4(4):306-22.
5. Hatano S, T. Strasser, and W.H. Organization. Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973. 1975.
6. Hoeper MM, Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *The European respiratory journal*. 2019;53(3).
7. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *The European respiratory journal*. 2012;39(4):945-55.
8. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal*. 2007;30(1):104-9.
9. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2019;53(1).
10. Galie 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. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2016;69(2):177.
11. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, Greiner S, Grünig E, Hager A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International journal of cardiology*. 2018;272s:11-9.
12. Strange G, Gabbay E, Kermeen F, Williams T, Carrington M, Stewart S, et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. *Pulmonary circulation*. 2013;3(1):89-94.
13. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Suppl):D51-9.
14. Okumuş N. G., Önen ZP, Börekçi Ş., Başığit İ., Bingöl Z., Hanta İ., et al. Türk Toraks Derneği Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. İstanbul; 2020.
15. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, et al. Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension. *PloS one*. 2016;11(12):e0168706.
16. 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. *The European respiratory journal*. 2021;57(1).
17. Milne EN. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2012;32(4):1085-7.

18. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, Garg P, Chin M, Currie BJ, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. *European radiology*. 2020;30(9):4918-29.
19. Aluja Jaramillo F, Gutierrez FR, Díaz Telli FG, Yevenes Aravena S, Javidan-Nejad C, Bhalla S. Approach to Pulmonary Hypertension: From CT to Clinical Diagnosis. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2018;38(2):357-73.
20. Zöphel K, Bacher-Stier C, Pinkert J, Kropp J. Ventilation/perfusion lung scintigraphy: what is still needed? A review considering technetium-99m-labeled macro-aggregates of albumin. *Annals of nuclear medicine*. 2009;23(1):1-16.
21. Swift AJ, Lu H, Uthoff J, Garg P, Cogliano M, Taylor J, et al. A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. 2021;22(2):236-45.
22. Ley S, Kauczor HU, Heussel CP, Kramm T, Mayer E, Thelen M, et al. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European radiology*. 2003;13(10):2365-71.
23. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(6):1028-35.
24. Hoepfer MM, Dwivedi K, Pausch C, Lewis RA, Olsson KM, Huscher D, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *The Lancet Respiratory medicine*. 2022;10(10):937-48.
25. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *The European respiratory journal*. 2005;26(5):948-68.
26. Quinlivan A, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C, et al. Cost savings with a new screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Internal medicine journal*. 2015;45(11):1134-40.
27. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(7):1340-9.
28. Hoepfer MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal*. 2007;29(5):944-50.
29. Demir R, Küçükoğlu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatolian journal of cardiology*. 2015;15(3):249-54.
30. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(13):1618-36.
31. Farina S, Correale M, Bruno N, Paolillo S, Salvioni E, Badagliacca R, et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2018;27(148).
32. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129(5):1313-21.
33. D'Alto M, Di Maio M, Romeo E, Argiento P, Blasi E, Di Vilio A, et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *The European respiratory journal*. 2022;60(2).
34. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(12):2546-52.

35. 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(2):164-72.
36. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2019;53(1).
37. 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. *Pulmonary circulation*. 2021;11(1):2045894020977300.
38. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nature reviews Cardiology*. 2017;14(10):603-14.
39. Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal*. 2022;60(1).
40. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2008;32(2):503-12.
41. Tonelli AR, Alnuaimat H, Mubarak K. Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory medicine*. 2010;104(4):481-96.
42. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal*. 2019;53(1).
43. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci MW, Hanaoka M, Loyd JE, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1 Suppl):S32-s42.
44. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125(17):2128-37.
45. Savale L, Sattler C, Günther S, Montani D, Chaumais MC, Perrin S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *The European respiratory journal*. 2014;44(6):1627-34.
46. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(9):1023-30.
47. Thakkar V, Lau EM. Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2016;30(1):22-38.
48. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138(6):1383-94.
49. Hao YJ, Jiang X, Zhou W, Wang Y, Gao L, Wang Y, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. *The European respiratory journal*. 2014;44(4):963-72.
50. Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis care & research*. 2014;66(3):489-95.
51. Opravil M, Pechère M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Swiss HIV Cohort Study*. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(3):990-5.

52. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jaïs X, Yaici A, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* (London, England). 2010;24(1):67-75.
53. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2006;44(6):1502-10.
54. Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K, Eicken A, Gorenflo M, Hager A, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International journal of cardiology*. 2018;272s:79-88.
55. Lantuéjoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(7):850-7.
56. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(5):1964-73.
57. Best DH, Sumner KL, Austin ED, Chung WK, Brown LM, Borczuk AC, et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest*. 2014;145(2):231-6.
58. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2012;31(9):913-33.
59. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(2):189-94.
60. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129(3):746-52.
61. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(5):735-40.
62. Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2017;49(2).
63. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*. 2020;41(4):543-603.
64. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International journal of cardiology*. 2018;272s:69-78.
65. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuß G, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016;14(1):121-8.
66. Klok FA, Delcroix M, Bogaard HJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2018;16(6):1040-51.
67. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.

68. Marra AM, Egenlauf B, Bossone E, Eichstaedt C, Grünig E, Ehlken N. Principles of rehabilitation and reactivation: pulmonary hypertension. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2015;89(4):265-73.
69. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ios V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-11.
70. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 1992;327(2):76-81.
71. 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. *Molecular pharmacology*. 1995;48(5):890-6.
72. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 1990;112(7):485-91.
73. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002;106(12):1477-82.
74. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(11):1257-63.
75. Simonneau G, Barst RJ, Galie 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(6):800-4.
76. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England journal of medicine*. 2015;373(26):2522-33.
77. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 1993;328(24):1732-9.
78. Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovascular research*. 2004;61(2):227-37.
79. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9288):1119-23.
80. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *The European respiratory journal*. 2004;24(3):353-9.
81. Galiè N, Rubin L, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9630):2093-100.
82. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):529-35.
83. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2013;369(9):809-18.
84. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jaïs X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2017;5(10):785-94.

85. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadaş B, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(7):1488-96.
86. Wharton J, Strange JW, Møller GM, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(1):105-13.
87. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(7):1149-53.
88. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-903.
89. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(12):1723-9.
90. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 2013;369(4):319-29.
91. Galie N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal*. 2015;45(5):1314-22.
92. Bedan M, Grimm D, Wehland M, Simonsen U, Infanger M, Krüger M. A Focus on Macitentan in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2018;123(2):103-13.
93. Lüscher TF. Pulmonary hypertension, gender issues, and quality of care. *European heart journal*. 2016;37(1):1-3.
94. Hester J, Ventetuolo C, Lahm T. Sex, Gender, and Sex Hormones in Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure. *Comprehensive Physiology*. 2019;10(1):125-70.
95. Mammadova K. Pulmoner Hipertansiyon Olgularımızın Özellikleri, Sağkalım ve Sağkalıma Etki Eden Faktörler. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2022.
96. Kaymaz C, Mutlu B, Küçüköğlü MS, Kaya B, Akdeniz B, Kılıçkiran Avcı B, et al. Preliminary results from a nationwide adult cardiology perspective for pulmonary hypertension: RegiStry on clinical outcome and survival in pulmonary hypertension Groups (SIMURG). *Anatolian journal of cardiology*. 2017;18(4):242-50.
97. Okumuş G MN, Önen ZP, et al. Türk Toraks Derneği Pulmoner Hipertansiyon Kayıt Çalışması. TTD 20. Yıllık Kongresi, SS-080, Antalya; 2017.
98. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(1):5-24.
99. 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(2):373-9.
100. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(7):586-92.
101. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*. 2013;144(1):160-8.

102. 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. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-70.
103. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal*. 2012;39(3):589-96.
104. Lewis RA, Durrington C, Condliffe R, Kiely DG. BNP/NT-proBNP in pulmonary arterial hypertension: time for point-of-care testing? *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2020;29(156).
105. Rådegran G, Kjellström B, Ekmeahag B, Larsen F, Rundqvist B, Blomquist SB, et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ*. 2016;50(4):243-50.
106. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *International journal of cardiology*. 2013;168(2):871-80.
107. Brown LM, Chen H, Halpern S, Taichman D, McGoon MD, Farber HW, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest*. 2011;140(1):19-26.
108. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2009;30(20):2493-537.
109. Pitre T, Su J, Cui S, Scanlan R, Chiang C, Husnudinov R, et al. Medications for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2022;31(165).
110. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2005;353(20):2148-57.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 72867572-050.01.04-669585
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Prof.Dr. Önder ÖZTÜRK
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Isparta

Sorumlu araştırmacı olduğunuz "Göller Bölgesinde Pulmoner Hipertansiyon Tanısı Alan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi " isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 16.03.2023 tarih ve 65 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir.
Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı

Eki :Etik Kurul Kararı (2 Sayfa)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu		Göller Bölgesinde Pulmoner Hipertansiyon Tanısı Alan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi (16.03.2023 tarih ve 5/65 sayılı karar)				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı - (2012-KAEK-38)				
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA				
	TELEFON					
	FAKS					
	FAKS					
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Önder ÖZTÜRK				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ GÖREV YAPTIĞI BİRİM	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	<input type="checkbox"/> FAZ1 <input type="checkbox"/> FAZ2 <input type="checkbox"/> FAZ3 <input type="checkbox"/> FAZ4				
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>			
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz : Retrospektif Araştırma						
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez		<input checked="" type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslararası			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer		
	BİLGILENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer		
	OLGU RAPOR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer		
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	Bütçe Taahhütnamesi			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER	<input checked="" type="checkbox"/>	Ana Bilim Dalı Kurul Kararı				

Prof. Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu	Göller Bölgesinde Pulmoner Hipertansiyon Tanısı Alan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 5 / 65			Tarih : 16.03.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr. Mekin SEZİK				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	Araştırma ile İlişkisi	Katılım *	İMZA
Prof.Dr. Mekin SEZİK	Kadın Hastalıkları ve Doğum	SDÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Mustafa TÜZ	Kulak Burun Boğaz Hast.	SDÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Buket ARIDOĞAN	Tıbbi Mikrobiyoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	Halk Sağlığı	SDÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Mehmet Fahrettin ÖNDER	Hukuk	SDÜ Hukuk Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Derya YILDIRIM	Ağız Diş ve Çene Radyolojisi	SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Halil AŞCI	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Derya CEYHAN	Pedodonti	SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Abdullah Meriç ÜNAL	Ortopedi ve Travmatoloji	Meddem Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Mehtap SAVRAN	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Dr.Öğr. Üyesi Giray KOLCU	Aile Hekimliği	SDÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Uzman Dr. Nejat EKİNCİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Özel Isparta Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Uzman Dr. Bora BÜYÜKVANLI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Meddem Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Dr.Öğr. Üyesi Mehmet Erhan ŞAHİN	Biyomedikal ve Cihaz Teknolojisi	ISUBÜ Teknik Bilimler MYO	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Osman PARÇAOĞLU	Sivil Üye	Esnaf	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	