

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**PULMONER HİPERTANSİYONDA SAĞKALIM
VE
PROGNOSTİK BELİRTEÇLER
(EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DENEYİMİ)**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Tarık ŞİMŞEK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nesrin MOĞULKOÇ

İzmir – 2014

TEŐEKKÜR

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pulmoner Hipertansiyon	2
2.1.2. Klinik Sınıflama	2
2.1.3. Prevalans	5
2.1.4. Fiziopatoloji	5
2.1.5. Genetik	6
2.1.6. Klinik Bulgular.....	7
2.1.7. Tanı Yöntemleri	7
2.1.7.1. Elektrokardiyografi (EKG):	7
2.1.7.2. Akciğer Grafisi:.....	7
2.1.7.3. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT):.....	7
2.1.7.4. Ekokardiyografi:.....	8
2.1.7.5. Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q):.....	8
2.1.7.6. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT), Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi ve Pulmoner Anjiyografi:.....	8
2.1.7.7. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (Kardiyak MRG):	9
2.1.7.8. Kan Testleri ve İmmünoloji:	9
2.1.7.9. Abdominal Ultrasonografi:	9
2.1.7.10. Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite:.....	9
2.1.7.11. Tanısal Yaklaşım:.....	10
2.1.8. Tedavi	12

2.1.8.1 Genel Önlemler	12
2.1.8.2. Destek Tedavisi	12
2.1.8.3. Özgül İlaç Tedavisi	13
2.1.8.4. Kombinasyon Tedavisi.....	15
3. PROGNOZ.....	16
3.1. Etyoloji	16
3.2. Demografik özellikler ve komorbiditeler	16
3.3. Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflaması (DSÖ-FS).....	16
3.4. Ekokardiyografi	17
3.5. Hemodinamik Parametreler	17
3.6. Egzersiz Kapasitesi.....	17
3.7. Biyokimyasal Parametreler.....	18
3.8. Kapsamlı Prognoz Değerlendirilmesi.....	19
4. AMAÇ	21
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
5.1. Ege Üniversitesi Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Merkezi.....	22
5.2. Verilerin Toplanması.....	22
5.3. İstatistiksel Analiz	23
6. BULGULAR	24
6.1. Çalışma popülasyonu:.....	24
6.2 Tanı aşamasındaki bulgular:	25
6.3. İlk tanı sırasında başlanan PAH spesifik tedavi:	27
6.4 Sağkalım Analizleri:	27
7. TARTIŞMA	42
9. SUMMARY.....	54
10. KAYNAKLAR.....	56

KISALTMALAR

6-DYM	:	6-Dakika yürüme mesafesi
6-DYT	:	6-Dakika yürüme testi
AHA	:	Amerikan Kalp Birliđi
APAH	:	Diğer hastalıklarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
BDH	:	Bağ dokusu hastalığı
BMPR2	:	Kemik morfojenetik protein reseptörü tip 2
BNP	:	Beyin natriüretik peptid
CO	:	Kardiyak output
DKH	:	Doğumsal kalp hastalığı
dPAB	:	Sağ kalp kateterizasyonunda diyastolik pulmoner arter basıncı
DLco	:	Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi
DSÖ-FS	:	Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf
EKG	:	Elektrokardiyografi
ERA	:	Endotelin reseptör antagonisti
ERS	:	Avrupa Solunum Derneği
ESC	:	Avrupa Kardiyoloji Derneği
İAH	:	İnterstisyel akciğer hastalığı
İPAH	:	İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
KD	:	Kanıt düzeyi
KKB	:	Kalsiyum kanal blokeri
KKY	:	Konjestif kalp yetmezliği
KPET	:	Kardiyopulmoner egzersiz testi
KTEPH	:	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
LV	:	Sol ventrikül
oPAB	:	Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncı
NO	:	Nitrik oksit
PA	:	Pulmoner arter
PAB	:	Pulmoner arter basıncı
PAH	:	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PDE5İ	:	Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü
PH	:	Pulmoner hipertansiyon

PKSB	:	Pulmoner kapiller saplama basıncı
PVD	:	Pulmoner vasküler direnç
PVOH	:	Pulmoner veno-oklusiv hastalık
RKÇ	:	Randomize kontrollü çalışma
RV	:	Sağ ventrikül
sGC	:	Çözünür guanilat siklaz
SAB	:	Sağ kalp kateterizasyonunda sağ atriyum basıncı
SFT	:	Solunum fonksiyon testi
SKK	:	Sağ kalp kateterizasyonu
SPAB	:	Ekokardiyografide sistolik pulmoner arter basıncı
sPAB	:	Sağ kalp kateterizasyonunda sistolik pulmoner arter basıncı
SVD	:	Sistemik vasküler direnç
TAPSE	:	Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi
TTE	:	Transtorasik ekokardiyografi
TY	:	Triküspit yetersizliği
ÜA	:	Ürik asit
wü	:	WOOD ünite
YÇBT	:	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyonun güncel klinik sınıflaması.....	4
Tablo 2. DSÖ fonksiyonel sınıflandırması.....	17
Tablo 3. Pulmoner hipertansiyonda hastalığın ağırlık derecesini, stabilitesini ve prognozunu değerlendirmede önemi kabul edilmiş parametreler.....	19
Tablo 4. PH hastalarında önerilen izlem parametreleri ve zamanları.....	20
Tablo 5. Olguların tanı anında yaş, cinsiyet ve pulmoner hipertansiyon gruplarına göre dağılımı.....	24
Tablo 6. BDH hastalığına bağlı gelişen grup 1 APAH ve grup 3 PH olgularının etyolojileri.....	25
Tablo 7. Pulmoner hipertansiyon gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı.....	25
Tablo 8. Olguların tanı aşamasında laboratuvar ve SFT bulguları.....	26
Tablo 9. Olguların tanı aşamasında TTE ve SKK bulguları.....	26
Tablo 10. PH gruplarında izlem süreleri.....	28
Tablo 11. Sağkalım durumlarına göre PH olgularının bazal karakteristik özellikleri.....	29
Tablo 12. Tek açıklayıcı değişken olması durumunda Cox regresyon çözümlemesinin sonuçları.....	31
Tablo 13. PH gruplarında sağkalım.....	32
Tablo 14. DSÖ-FS düzeylerine göre sağkalım oranları ve süreleri.....	34
Tablo 15. Cinsiyete göre sağkalım oranları ve süreleri.....	34
Tablo 16. İzlemede KKY bulgularının varlığına göre sağkalım oranları ve süreleri.....	35
Tablo 17. 6-DYT’de yürüme mesafesinin 250 m’nin altında ve üstünde olmasına göre sağkalım oranları ve süreleri.....	36
Tablo 18. 6-DYT’de yürüme mesafesinin 440 m’nin altında ve üstünde olmasına göre sağkalım oranları ve süreleri.....	37

Tablo 19. BNP'nin 150 pg/mL değerinin altında ve üstünde olması durumuna göre sağkalım oranları ve süreleri.....	37
Tablo 20. NT-proBNP'nin 553 pg/mL değerinin altında ve üstünde olması durumuna göre sağkalım oranları ve süreleri.....	38
Tablo 21. NT-proBNP'nin 1400 pg/mL değerinin altında ve üstünde olması durumuna göre sağkalım oranları ve süreleri.....	39
Tablo 22. Tüm açıklayıcı değişkenler durumunda geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon çözümlemesinin sonuçları	40
Tablo 23. PH grupları için açıklayıcı değişkenlerin sağkalıma anlamlı etkileri	41

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Pulmoner hipertansiyon için tanısal yaklaşım.....	11
Şekil 2. Tanı sırasında başlanan PAH spesifik tedaviler.....	27
Şekil 3. PH gruplarında ölen ve hayatta olan olgular.....	28
Şekil 4. PH olgularımızda sağkalım eğrisi.....	33
Şekil 5. Gruplara göre PH olgularımızda sağkalım eğrileri.....	33
Şekil 6. DSÖ-FS düzeylerine göre sağkalım eğrileri.....	34
Şekil 7. Cinsiyete göre sağkalım eğrileri	35
Şekil 8. İzlemde KKY bulgularının varlığına göre sağkalım eğrileri.....	36
Şekil 9. BNP'nin 150 pg/mL değerinin altında ve üstünde olması durumuna göre sağkalım eğrileri.....	38
Şekil 10. NT-proBNP'nin 553 pg/mL değerinin altında ve üstünde olması durumuna göre sağkalım eğrileri.....	39
Şekil 11. Sağ kalp kateterizasyonunda oPAB'na göre hafif-orta ve ağır PH olgularının dağılımı.....	41

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon (PH), dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg olması ile tanımlanan hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur (1). Pulmoner vasküler direnç (PVD) artışı ve sağ kalp yetersizliğine kadar ilerleyen, morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek, kronik bir hastalıktır. Pulmoner hipertansiyon tanısı konulduktan sonra, spesifik tedavi kararı verilmeden önce hastalığın ciddiyet düzeyi değerlendirilmelidir. Hastanın klinik durumunun ağırlığı tedavi stratejisinin seçilmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, bir üst tedavi basamağına çıkılmasında ve prognozun tayininde belirleyici olmaktadır (1).

Pulmoner hipertansiyonun etyolojisi prognozu anlamlı ölçüde etkilemektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü foksiyonel sınıflaması (DSÖ-FS) sağkalım açısından güçlü bir tahmin göstergesi olmaya devam etmektedir. Tedavi edilmeyen idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) ya da kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında medyan sağkalımın DSÖ-FS IV'te 6 ay, DSÖ-FS III'te 2.5 yıl, DSÖ-FS I ve II'de ise 6 yıl olduğu gösterilmiştir (3). Çok genç (<14 yaş) ya da ileri yaş (>65 yaş), egzersiz kapasitesinde azalma, senkop, hemoptizi varlığı ve sağ ventrikül yetersizliği bulguları da İPAH'ta kötü prognozu göstermektedir (1). Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirilen bir parametre olan triküspit anülüsün planimetrik sistolik esneme mesafesi (TAPSE)'nin prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (4). Egzersiz kapasitesini değerlendirmek için 6 dakika yürüme testi (6-DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) kullanılmaktadır. Yürüme mesafesinin 332 m'nin altında olması ve %10'un üzerinde oksijen desatürasyonu, PAH hastalarında olumsuz prognozu göstermektedir (5-7). Beyin natriüretik peptid (BNP); yüksek molekül ağırlıklı proBNP'nin biyolojik olarak aktif olmayan N-terminal segmentine (NT-proBNP) ve düşük molekül ağırlıklı BNP'ye ayrılmasıyla açığa çıkar. BNP ve NT-proBNP düzeyleri, sağ ventrikül (RV) işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır. BNP değerinin 180 pg/mL ve NT-proBNP değerinin 1400 pg/mL üzerinde olmasının, uzun dönemde kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (8).

Bu çalışmada 2008 yılından günümüze kadar Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi bünyesinde tümü sağ kalp kateterizasyonu ile tanı alan, disiplinler arası konsey kararlarına göre takip ve tedavileri yapılan pulmoner hipertansiyon hastalarının;

1. Etiyolojilerine göre sağkalımlarının belirlenmesi,
2. Gruplar arasındaki sağkalım farklılıklarının ortaya konması,

3. Klinik, biyokimyasal ve hemodinamik parametrelerin sağkalım üzerine etkilerinin araştırılması, amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Hipertansiyon

2.1.1. Tanım

Pulmoner hipertansiyon, istirahat halinde sağ kalp kateterizasyonu ile oPAB ≥ 25 mmHg bulunması olarak tanımlanır (1). Pulmoner arter basıncı, pulmoner arter kan akımı ve pulmoner vasküler direnç tarafından belirlenir. Egzersiz sırasında PH'nın, SKK ile değerlendirilen oPAB >30 mmHg şeklindeki tanımlanması günümüzde geçerliliğini korumamaktadır. Son dönemlerde mevcut veriler yeniden değerlendirildiğinde, istirahat sırasında ölçülen normal oPAB değerinin 14 ± 3 mmHg, normalin üst sınırının ise yaklaşık 20 mmHg olduğu gösterilmiştir (9). Ortalama pulmoner arter basıncı 21 ile 24 mmHg arasında olan hastaların nasıl sınıflandırılacağı ve nasıl yönetileceği henüz netlik kazanmamıştır. Bu konudaki epidemiyolojik veriler de yeterli değildir.

2.1.2. Klinik Sınıflama

Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflamasının amacı; klinik prezentasyon, fizyopatolojik mekanizmalar ve tedavi yaklaşımı açısından benzerlikler gösteren farklı hastalıkları birlikte gruplamaktır. Pulmoner hipertansiyon değişik yollara bağlı gelişebilmekte, altta yatan neden hastanın yaşam süresini ve PAH spesifik tedaviye yanıtını belirgin şekilde etkilemektedir. Pulmoner hipertansiyon tanısı konulduktan sonra tanı ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından mutlaka PH sınıflamasının yapılması gerekmektedir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Solunum Derneğinin (ERS) 2009 yılında yayımladığı PH Tanı ve Tedavi Kılavuzunda, 2008 yılında Dana Point'te yapılan IV. Dünya PH Sempozyumunda belirlenmiş sınıflama esas alınmıştır (10). 2013 yılında Fransa'nın Nice şehrinde yapılan V. Dünya PH Sempozyumunda alınan ortak karar, bazı alt grup düzenleme önerilerine rağmen önceki klinik sınıflamanın genel yapısının devam ettirilmesi şeklinde olmuştur (11) (Tablo 1). Kalıtsal PAH alt grubuna yeni keşfedilmiş bazı gen mutasyonları eklenmiştir (mothers against decapentaplegic 9 [SMAD9], caveolin-1 [CAV1], potassium channel subfamily K member 3 [KCNK3]) (12-14). Yaklaşık son 5 yıldır

PAH için potansiyel risk faktörü olarak yeni ilaçlar tanımlanmış ya da şüphelenilmiştir (interferon α , interferon γ , dasatinib) (15-16). Yenidoğanın persistan PH'sı her 1000 canlı doğan infant için iki olguya kadar görülen hayatı tehdit edici bir durumdur. Diğer PH alt gruplarına benzerlikten daha çok farklılıklar içerdiği için, 2013 yılında grup 1'den çıkartılıp 1'' olarak düzenlenmiştir. Daha önce grup 1 ilişkili PAH (APAH) alt grubunda yer alan kronik hemolitik anemi ilişkili pulmoner hipertansiyon, patolojik bulgular, hemodinamik özellikler ve PAH'a özgül tedavilere cevabı açısından diğer PAH formlarından belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle grup 5'e (bilinmeyen / çok faktörlü mekanizmalar) aktarılmıştır. Konjenital ve edinilmiş sol kalp giriş yolu / çıkış yolu tıkaçıcı lezyonları ve konjenital kardiyomiyopatiler grup 2'ye, segmental pulmoner hipertansiyon ise grup 5'e eklenmiştir. Grup 3 ve 4'te herhangi bir değişiklik yapılmamıştır (11).

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyonun güncel klinik sınıflaması (Nice, 2013)

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)

- 1.1. İdiyopatik PAH
- 1.2. Kalıtsal PAH
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3. Bilinmeyen
- 1.3. İlaçlar ve toksinlerle tetiklenen
- 1.4. Diğer hastalıklarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (APAH)
 - 1.4.1. Bağ dokusu hastalıkları (BDH)
 - 1.4.2. HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3. Portal hipertansiyon
 - 1.4.4. Doğumsal kalp hastalıkları (DKH)
 - 1.4.5. Şistozomiyaz

1' Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz

1'' Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

- 2.1. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
- 2.2. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
- 2.3. Kalp kapak hastalığı
- 2.4. Konjenital/edinilmiş sol kalp giriş yolu/çıkış yolu tıkanıklığı ve konjenital kardiyomiyopatiler

3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon

- 3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- 3.2. İnterstisyel akciğer hastalığı
- 3.3. Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar
- 3.4. Uykuda solunum bozuklukları
- 3.5. Alveolar hipoventilasyon bozuklukları
- 3.6. Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
- 3.7. Gelişimsel anormallikler

4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)

5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon

- 5.1. Hematolojik hastalıklar: Kronik hemolitik anemi, myeloproliferatif hastalıklar, splenektomi
- 5.2. Sistemik hastalıkları: Sarkoidoz, pulmoner histiositoz, lenfanjioleiyomiyomatoz
- 5.3. Metabolik hastalıklar: Glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları
- 5.4. Diğer: Tümöral tıkanıklıklar, mediastinal fibrozis, kronik böbrek yetersizliği, segmental PH

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

2.1.3. Prevalans

Geleneksel kayıtlarda PH'nın (özellikle İPAH) genel popülasyondaki sıklığının milyonda 1-2 olduğu ve kadınlarda erkeklerden 2-3 kat sık gözleendiği bildirilmektedir (17). Erişkin nüfusta en yüksek PAH prevalansı milyonda 15 ve en düşük İPAH prevalansı milyonda 5.9'dur. Erişkin nüfusta en düşük PAH insidansı ise milyonda 2.4'dür (18). Fransız kayıtlarında PAH hastalarının %39.2'sinde İPAH saptandığı, %3.9'unda da aile öyküsünde PAH olduğu bildirilmektedir. APAH alt grubundaki hastaların %15.3'ünde bağ dokusu hastalığı (esas olarak sistemik skleroz), %11.3'ünde doğumsal kalp hastalığı (DKH), %10.4'ünde portal hipertansiyon, %9.5'inde iştah baskılayıcı ilaçlara bağlı PAH, %6.2'sinde ise insan bağışıklık eksikliği virüsü (HIV) enfeksiyonu yer almaktadır (18). PAH prevalansı yalnızca sklerodermada iyi tanımlanmıştır ve görülme sıklığı %7-12 arasında değişmektedir (19-20).

Ülkemizde PAH epidemiyolojisine ilişkin geniş kapsamlı ilk kayıt verisi "Turkish Congenital Heart Disease Pulmonary Hypertension Study" (THALES) çalışması, 2012 yılında Los Angeles'ta düzenlenen Amerikan Kalp Derneği (AHA) bilimsel toplantısında sunulmuştur (21). Çalışmaya 3 ay ile 79 yaş arasında, %58'i kadın 1034 DKH ilişkili PAH hastası kaydedilmiş ve bu hastaların %48.6'sında Eisenmenger sendromu saptanmıştır.

2.1.4. Fizyopatoloji

Farklı klinik PH grupları farklı fizyopatolojik özelliklerle ayırt edilmektedir (22-28).

Grup I - pulmoner arteriyel hipertansiyon: Pulmoner arteriyel hipertansiyon hemodinamik olarak prekapiller PH olup birçok mekanizmanın ortak sonucudur. Genellikle öne çıkan üç temel mekanizma olan vazokonstriksiyon, arter duvarında yeniden yapılanma (remodeling) ve insitu tromboz, pulmoner arter lümenini daraltarak PH'ya neden olur. Pulmoner damar duvar hasarı, düz kas ve endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna yol açar. Fizyolojik gereksinimlere göre düzenlenen ve bir denge halinde olan vazokonstriktif ve proliferatif mediyatörlerle (serotonin, endotelin-1 ve tromboksan), vazodilatör ve anti-proliferatif etkili [prostasiklin, nitrik oksit (NO) ve düz kas hücrelerinin potasyum kanalları] mediyatörler arasındaki denge bozulur. Serotonin, endotelin-1 ile tromboksanın etkinliğinin artması ve prostasiklin, NO ile düz kas hücrelerinin potasyum kanalları etkinliğinin azalmasıyla PAH gelişir. Damar duvarının intima ve adventisya tabakalarında proliferasyon, düz kaslarda hipertrofi ve pleksiform yapılar ve insitu trombozlar nedeniyle PVD artar ve pulmoner arter basıncı yükselir.

Grup II - sol kalp hastalıklarına bağlı PH: Sol ventrikül doluş basıncının ya da sol atriyum basıncının arttığı durumlarda ortaya çıkan bir postkapiller pulmoner hipertansiyondur.

Grup III - akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksemiye bağlı PH: Pulmoner hipertansiyon en sık bu grupta yer alan hastalıklara eşlik eder. Bu grupta pulmoner arter basıncı genellikle orta veya hafif düzeyde yükselir ve pre-kapiller PH'dur. Sorumlu birçok mekanizma olmakla birlikte, en etkin mekanizma hipoksik vazokonstrüksiyondur.

Grup IV - kronik tromboembolik PH (KTEPH): Kronik tromboembolik PH, akut pulmoner tromboembolinin geç komplikasyonudur. Kronik trombüsler mediya tabakasına sıkıca tutunarak normal intimanın yerini alan organize trombüsler haline gelerek, damar lümenini bazen tamamen, bazen kısmen tıkayarak, mekanik olarak kan akımına engel olur. Ayrıca oluşturdukları bantlar, ağsı yapılar da kan akımını yavaşlatır. Diğer taraftan tıpkı PAH patogenezinde olduğu gibi, bazı damarlarda arteriyopati, insitu trombozlar ve yer yer de pleksiform yapılar gözlenir. Bu yapıların KTEPH'in nedeni mi sonucu mu olduğu henüz tam anlaşılamamıştır.

Grup V - mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH: Bu grup PH da pre-kapillerdir ve PH oluşmasında mekanizmaları belirsiz birçok faktörün katkısı olduğu düşünülmektedir

2.1.5. Genetik

Aile hikayesi olan PAH hastalarının yaklaşık %75'inde sorumlu olarak 300'den fazla bağımsız kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 [BMP2; transforme edici büyüme faktörü (TGF- β) ailesinin bir tip II reseptör üyesini kodlar] mutasyonu tanımlanmıştır. BMP2 geni, TGF- β üst ailesinden olan BMP2'yi kodlayan genidir. Bu polipeptidlerin çeşitli biyolojik işlevleri arasında vasküler hücre proliferasyonunun kontrolü de bulunmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonun altında yatan majör genetik belirleyici olacak şekilde, görünüşte sporadik olan olgularda %25'e varan oranlarda bu gende defektler saptanmıştır (29). Birden çok aile bireyinde rastlanan aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 (ALK-1) reseptöründe ve belirgin şekilde daha düşük sıklıkta endoglin tip 3 (ENG) reseptöründe saptanan patojenik mutasyonlar, kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile ilişkili PAH'a neden olmaktadır (30). Tüm bu gözlemler, TGF- β ailesinin PAH gelişimindeki önemli rolünü desteklemektedir.

Yakın zamanda iki yeni gen mutasyonu tanımlanmıştır. Birincisi caveolin-1 (CAV1) olarak isimlendirilen, akciğer endotel hücrelerinde bol miktarda bulunan bir membran proteini

olan caveolayı kodlayan gendeki mutasyondur (13). Caveolalar, TGF- β süper ailesi, NO yolağı ve G-protein eşleşmeli reseptörleri gibi hücrel sinyal kaskadını başlatan hücre yüzeyi reseptörlerinde boldur. Plazma membranında anormal sinyal iletişimi PAH patogenezi için bir mekanizma olabilir. Diğeri ise KCNK3 denilen ve pH duyarlı potasyum kanalı süper ailesi K üye-3'ü kodlayan gendeki mutasyondur (14). Bu potasyum kanalının hipoksiye duyarlı olduğı ve istirahat membran potansiyelinin ve pulmoner vasküler tonüsün sağlanmasında rol aldığı gösterilmiştir (31).

2.1.6. Klinik Bulgular

Klinik bulgu ve semptomlar altta yatan patolojiye göre farklılıklar gösterebilir. Semptomlar PH'ya özgül değildir ve hastalarda nefes darlığı, halsizlik, bitkinlik, angina, senkop görülebilir. İstirahat halinde semptomlar yalnızca çok ileri evre olgularda bildirilmektedir (32).

Pulmoner hipertansiyonun fizik muayene bulguları arasında; sol parasternal kayma, ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde şiddetlenme, triküspit yetersizliği (TY)ne bağlı pansistolik üfürüm, pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm ve sağ ventriküle ait üçüncü bir kalp sesi duyulur. İleri evrelerde juguler venöz dolgunluk, hepatomegali, periferik ödem, assit ve soğuk ekstremiteler gelişebilir (17).

2.1.7. Tanı Yöntemleri

2.1.7.1. Elektrokardiyografi (EKG): Sağ ventrikül hipertrofisi ve yüklenme (strain) bulguları ile sağ atriyal genişleme işaretleri, PH'yı düşündüren ya da destekleyen bulgulardır. İPAH hastalarının %87'sinde EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi, %79'unda ise sağ aks deviyasyonu vardır (33). EKG'nin duyarlılığı (%55) ve özgüllüğü (%70) önemli boyutlardaki PH'nın saptanmasında bir tarama aracı olmasına olanak vermeyecek kadar düşüktür. Ventriküler aritmiler nadir izlenirken, ileri evrelerde atriyal flutter, atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler saptanabilir ve bunlar klinik tablonun ağırlaşmasına yol açabilir (34).

2.1.7.2. Akciğer Grafisi: Santral pulmoner arterde dilatasyon, buna karşılık periferik kan damarlarında kayıplar (budanma) gözlemlenir. Daha ileri olgularda sağ atriyumda ve sağ ventrikülde genişleme görülebilir. Akciğer grafisi, pulmoner hipertansiyon ile ilişkili akciğer hastalıklarının (grup 3) ve sol kalp hastalığına bağlı PH'nın (grup 2) dışlanmasını kolaylaştırır.

2.1.7.3. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT): Solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazı analizi, altta yatan havayolu ya da akciğer parankim hastalığının pulmoner

hipertansiyon gelişmesine katkısını gösterir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında genellikle karbon monoksit diffüzyon kapasitesi düşük (tipik olarak beklenenin %40-80'i arasında) bulunurken, akciğer volümlerinde hafif-orta derecede azalma saptanır (35,36).

2.1.7.4. Ekokardiyografi: Transtorasik ekokardiyografi (TTE), PH şüphesi olan hastaların erken taramasında kullanılan ulaşılabilir ve girişimsel olmayan en önemli yöntemdir. Transtorasik ekokardiyografi sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) da dahil olmak üzere sağ kalp hemodinamikleriyle bağıntılı bir çok değişkenin saptanmasına olanak sağlar. Pulmoner hipertansiyon kuşkusu olan tüm olgulara mutlaka uygulanmalıdır (1).

2.1.7.5. Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q): Pulmoner hipertansiyon hastalarında akciğer perfüzyon sintigrafisi, KTEPH hastalarını saptamak amacıyla mutlaka yapılmalıdır. Duyarlılık bilgisayarlı tomografiden (BT) daha yüksek olduğu için, KTEPH'te V/Q sintigrafisi tercih edilen tarama yöntemidir. Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisinde normal ya da düşük olasılık durumunda, KTEPH tanısı %90-100 duyarlılıkla ve %94-100 özgüllükle dışlanabilir (37).

2.1.7.6. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT), Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi ve Pulmoner Anjiyografi: Yüksek çözünürlüklü BT, akciğer parankimini ayrıntılı olarak görüntüler ve interstisyel akciğer hastalığı, amfizem gibi PH'ya neden olan akciğer hastalıklarının tanısını kolaylaştırır. BT'de yaygın santral buzlu cam görünümü, interlobüler septumlarda kalınlaşma, interstisyel ödem değişiklikleri pulmoner veno-oklusiv hastalığı (PVOH) düşündürür (38). Ek olarak, lenfadenopati ve plevral effüzyon bulguları gözlemlenebilir.

Bilgisayarlı tomografi görüntülerinde; aynı kesitte, pulmoner arter ve çıkan aorta çap oranı 1'den büyükse, pulmoner arter çap artışından söz edilmektedir. Aksiyel kesitte ana pulmoner arter çapının normal üst limiti 25 milimetredir, 29 milimetreden daha geniş bulunması durumunda PH düşünülmelidir. Ancak çapı 36 mm ve daha geniş olup pulmoner arter basıncının normal olduğu olgular; ya da tersine pulmoner arter çapı normal olduğu halde PH saptanan olgular vardır (39). İnterstisyel akciğer hastalığı olan ve SKK yapılan 169 olgunun BT ile değerlendirildiği bir çalışmada, BT'de pulmoner arter çapının 25 mm'den fazla olmasının, PH gelişme olasılığı için prediktif bir gösterge olduğu saptanmıştır (40). Kuriyama ve arkadaşları (41) tarafından İAH olgularında yapılan bir başka çalışmada ise, BT'de pulmoner arter çapının 28.6 mm'den daha fazla olmasının PH açısından %100 spesifik olduğu belirtilmiştir.

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi cerrahi yoldan ulaşılabilecek KTEPH kanıtları bulunup bulunmadığını belirlemede yararlıdır. Bu yöntemle; tam tıkanma, bantlar ve ağlar gibi tipik anjiyografik KTEPH bulguları ve intimal düzensizlikler, dijital subtraksiyon anjiyografisindeki kadar doğru ve güvenilir bir biçimde saptanabilir (1).

2.1.7.7. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (Kardiyak MRG): Kardiyak MRG; sağ ventrikül boyutları, morfolojisi ve işlevi hakkında non-invaziv olarak bilgi sağlar ve kan akışıyla ilgili atım hacmi, kalp debisi (CO), pulmoner arter (PA) distensibilitesi ve RV kitlesi gibi özelliklerin saptanmasına olanak verir. Tanı aşamasında atım hacminde azalma, RV diyastol sonu hacminde artış ve sol ventrikül (LV) diyastol sonu hacminde azalma kötü prognozla bağlantılıdır. İzlemede bu üç prognoz bulgusundan RV diyastol sonu hacminde artış, ilerleyen RV yetersizliğine işaret eden önemli göstergelerdendir (42).

2.1.7.8. Kan Testleri ve İmmünoloji: Tanı aşamasında rutin biyokimya, hematoloji, tiroid fonksiyon testleri gibi kan testleri yapılmalıdır. Altta yatan BDH, HIV ve hepatit tanısını belirlemede serolojik testler önemlidir. Karaciğer hastalığı bulunan kişilerin %2 kadarında PAH bulgularına rastlanır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda tiroid hastalığı yaygındır ve özellikle klinik kötüleşme durumunda mutlaka araştırılmalıdır (43). Ayrıca, PH hastalarında RV işlev bozukluğunu yansıtan BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri, hem başlangıçta risk düzeyini belirlemede, hem de izlemede tedavi etkinliğini değerlendirmede rolü olan biyokimyasal parametrelerdir. Serum ürik asit (ÜA) düzeyi iskemik periferik dokularda oksidatif metabolizma bozukluğunun göstergesidir (1).

2.1.7.9. Abdominal Ultrasonografi: Karaciğer sirozu ve/veya portal hipertansiyon, abdominal ultrasonografi ile güvenilir bir biçimde dışlanabilir. Kontrast madde kullanılması ve renkli Doppler incelemesiyle, tanının doğruluğu arttırılabilir (44).

2.1.7.10. Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite: Pulmoner hipertansiyon tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluk derecesini değerlendirmek ve pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini test etmek için SKK yapılmaktadır. Sağ kalp kateterizasyonu ile PAB (sistolik, diyastolik ve ortalama), sağ atrium basıncı (SAB), pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) ve RV basıncı ölçülmektedir. Kalp debisi ölçümü için genellikle termodilüsyon ve Fick yöntemleri, bazen de biyoempedans yöntemi kullanılmaktadır. Sistemik-pulmoner şant varlığında Fick yönteminin kullanılması zorunludur. Superior vena kava, PA ve sistemik arter kanlarında oksijen saturasyonu tayin edilerek PVD hesaplanmaktadır.

Sağ kalp kateterizasyonu ile oPAB'ın ≥ 25 mmHg, PVR'nin >3 wü (Wood ünite) üzerinde ölçülmesi PH tanısı için yeterlidir. Pulmoner kapiller uç basıncı değeri ≤ 15 mmHg ise prekapiller PH, >15 mmHg ise postkapiller PH düşünülmelidir .

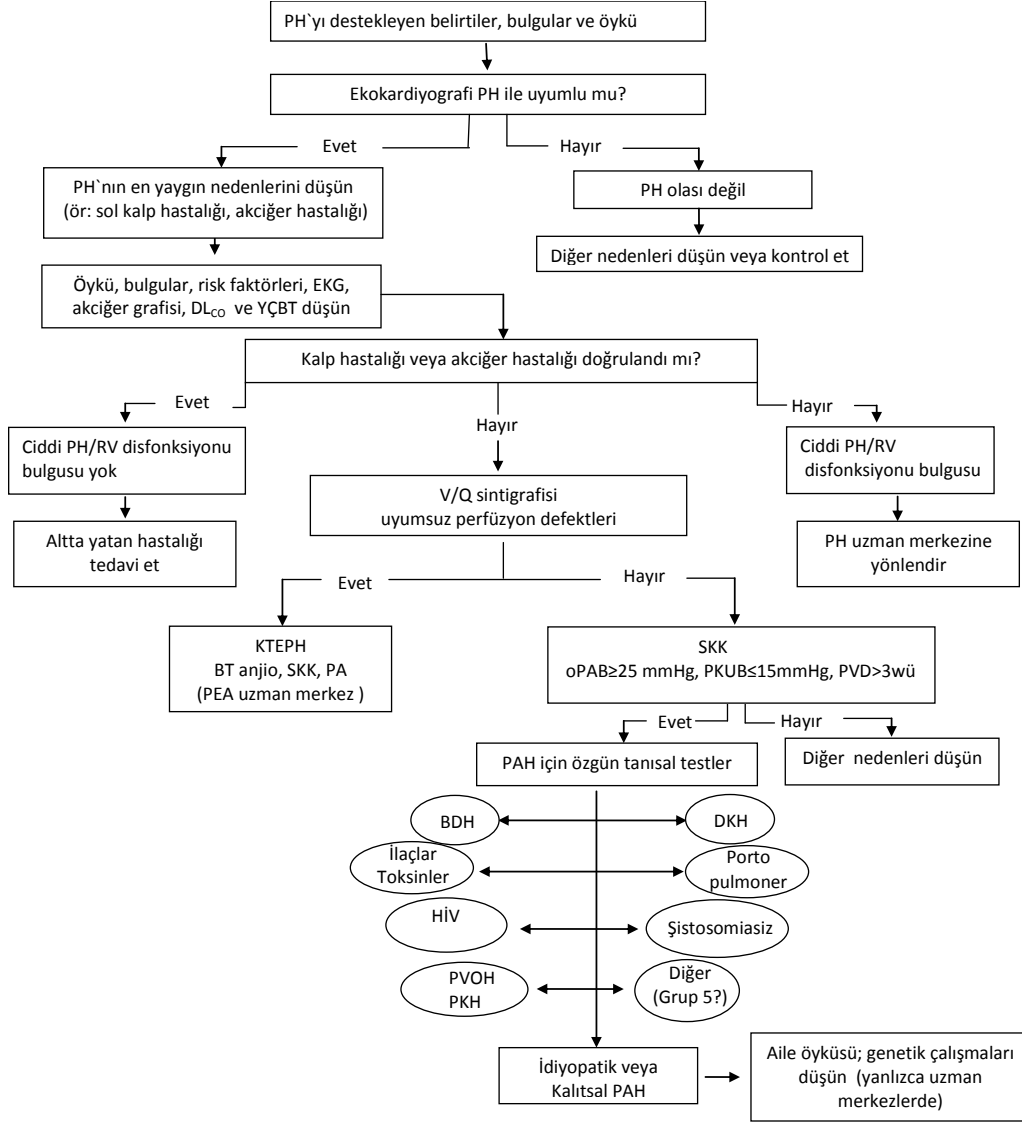
Pulmoner arteriyel hipertansiyonda tanısal SKK yapılırken, uzun süreli kalsiyum kanal blokeri (KKB) tedavisinden yarar görecektir hastaları saptamak için vazoreaktivite testi uygulanmaktadır (45). Akut vazodilatör testinde kısa etkili, güvenli ve kolay uygulanabilen, sistemik etkileri olmayan ya da sınırlı olan ilaçlar kullanılmalıdır. Bu amaçla en yaygın kullanılan ve önerilen ajan nitrik oksit (NO) 'tir, ayrıca intravenöz (i.v) epoprostenol veya i.v adenozin (sistemik vazodilatör etki riski vardır) de kullanılabilir (46).

Kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda, seçilen ajanın uygulanmasından sonra oPAB değerinde ≥ 10 mmHg azalma ve mutlak oPAB değerinin ≤ 40 mmHg olması durumunda vazoreaktivite pozitif yanıt olarak kabul edilir. Bu ölçütlere İPAH hastalarının yalnızca yaklaşık %10'u uygun çıkmaktadır (1).

2.1.7.11. Tanısal Yaklaşım: Açıklanamayan efor dispnesi, senkop ve/veya sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda PH'den şüphelenilmelidir. Transtorasik ekokardiyografi PH olasılığını değerlendirmede en önemli noninvaziv tarama aracı ise de, SKK tanının kesinleştirilmesinde zorunluluk olmaya devam etmektedir. 2009 ERS/ESC kılavuzunda yer alan tanısal algorithmada, 2013 Nice toplantısı sonrasında bazı değişikliklere gidilmiştir (Şekil 1). Bu versiyon sadeleştirilmiş olup, bazı açılardan daha özgündür. Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisinden PVOH'a giden yol silinmiştir (47). Akciğer DL_{CO} ölçümleri ilk değerlendirmeye eklenmiştir, çünkü özellikle pulmoner fibrozis ve amfizemin birlikte bulunduğu hastalarda, tek başına spirometrinin parankimal hastalığı ortaya koymada yetersiz kaldığı gösterilmiştir (48).

Hastaların klinik bulgu ve şikayetleri, altta yatan predispozan hastalıklar ve tanısal yöntemlerin uygulama kolaylığına göre, ilk önce daha sık gözlenen ve daha hızlı tanı koyulabilen PH klinik gruplarının (grup 2; sol kalp hastalığına bağlı PH, grup 3; akciğer hastalıkları/hipoksi ile ilişkili PH) dışlanması gereklidir. Daha sonra KTEPH ayırt edilmelidir. KTEPH dışlandıktan sonra ise, grup 1'i oluşturan PAH'ın farklı tipleri ve grup 5'teki daha nadir durumlar üzerinde durulmalıdır (Şekil 1).

Aile öyküsü, BDH, DKH, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon, hemolitik anemi ya da PAH'a neden olabilecek ilaç kullanımı veya toksin maruziyeti öyküsü gibi durumlar ve/veya risk faktörleri bulunan hastalar dikkatle araştırılmalıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Pulmoner Hipertansiyon için tanısal yaklaşım

Kısaltmalar: DKH: Doğumsal kalp hastalığı; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; DL_{CO}: Akciğerlerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi; EKG: Elektrokardiyografi; YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; PA: Pulmoner anjiyografi; PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; PKSB: Pulmoner arteriyel kama basıncı; PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis; PEA: Pulmoner endarterektomi; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVOH: Pulmoner venooklüzif hastalık; PVD: Pulmoner vasküler direnç; SKK: Sağ kalp kateterizasyonu; RV: Sağ ventrikül; V/Q: Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi; oPAB: Ortama pulmoner arter basıncı, PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı, BDH: Bağ dokusu hastalığı, DKH: Doğuştan kalp hastalığı

[V. Dünya PH Sempozyumu'nun özet makalesinden alınmıştır (J Am Coll Cardiol 2013; 62: D42-50) 2013 by the American College of Cardiology Foundation]

2.1.8. Tedavi

Geçtiğimiz yıllarda birçok spesifik ilaç tedavisi ve girişimsel yöntem ile olumlu sonuçlar elde edilmiş olsa da, pulmoner hipertansiyon tam iyileşme sağlanamayan kronik seyirli bir hastalık olmaya devam etmektedir. Gerek yüksek maliyet, gerekse de ilaçların ve girişimsel tedavilerin potansiyel yan etkileri nedeniyle, PH kılavuzları bu hastaların tedavilerinin multidisipliner bir yaklaşım içerisinde deneyimli merkezler tarafından yürütülmesinin önemini vurgulamaktadır. Pulmoner hipertansiyon hastalarının tedavisi genel önlemler, destek tedavisi, özgül ilaç tedavisi, diğer tedaviler ve kombinasyon tedavisi başlıkları altında özetlenebilir.

2.1.8.1 Genel Önlemler

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarına günlük yaşamdaki genel uğraşlar konusunda duyarlı bir yaklaşımla danışmanlık yapılmalıdır. Hastaların ve ailelerin destek gruplarına katılmaya teşvik edilmesi, hastalıkla baş etme, özgüven ve geleceğe bakış açılarından yararlı katkılar sağlayabilir.

İki randomize kontrollü çalışma (RKÇ) da; egzersiz yapmayan hastalarla rehabilitasyon eğitimi alan PAH hastaları karşılaştırıldığında, eğitilmiş PAH hastalarında fiziksel aktivitede artış, yorgunluk şiddetinde azalma, 6 dakika yürüme mesafesi (6-DYM), kardiyopulmoner fonksiyon ve yaşam kalitesinde iyileşme gösterilmiştir (49,50). 2013 Nice V. PH Sempozyumu'nda egzersiz ve rehabilitasyon için öneri sınıf I ve kanıt düzeyi (KD) A olarak bildirilmiştir (51).

2009 ERS/ESC kılavuzunda, PAH hastalarında gebelikten kaçınılması sınıf I ve KD C olarak önerilmiştir (1).

Hastalar oksijen desteği olmadan 1500-2000 m'nin üzerine çıkmamalıdır. Mümkün olduğunca uzun süreli uçak seyahatlerinden kaçınılmalıdır. DSÖ-FS III ve IV hastalarda ve arteriyel oksijen basıncı sürekli olarak 60 mmHg'dan az olanlarda, uçuş sırasında oksijen inhalasyonu uygulanması düşünülmelidir.

Tüm hastalara influenza ve pnömokoksik pnömoni aşılıları önerilmektedir.

2.1.8.2. Destek Tedavisi

Sadece İPAH, kalıtsal PAH ve iştah baskılayıcı ilaçlara bağlı PAH hastalarında oral antikoagülasyonu destekleyen kanıtlar olduğu için, bu hastalarda oral antikoagülasyon önerilmektedir (52). İdiyopatik PAH hastalarında hedef INR (uluslararası normalleştirilmiş oran) 2.0-3.0 arasında olmalıdır. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarında ise oral antikoagülasyon tedavinin esasıdır ve INR hedefi 2.0-3.0 arasındadır.

Dekompanse sağ kalp yetersizliği bulguları (santral venöz basınç artışı, karaciğer konjesyonuna bağlı hepatomegali, asit ve periferik ödem) olan hastalarda, semptomları gidermek amacıyla diüretik ve aldosteron antagonistleri düşünülebilir. Hipovolemi fatal seyirli olabileceği için, hastalar bu açıdan dikkatli takip edilmelidir.

Digoksin'in İPAH hastalarında akut olarak kalp debisini iyileştirdiği gösterilse de, uzun süreli uygulamada etkinliği bilinmemektedir (53).

2.1.8.3. Özgül İlaç Tedavisi

Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB) – Sadece, İPAH, kalıtsal PAH ve iştah baskılayıcı ilaçlara bağlı PAH'da, uygulanan vazoreaktivite testi sonucu pozitif saptanan hastalara başlanması önerilmektedir. Vazoreaktivite testi pozitif İPAH hastalarının yaklaşık yarısının uzun süreli KKB tedavisinden yarar gördüğü bildirilmiştir. Tedavi başladıktan 3-4 ay sonra yeterli klinik yanıt elde edilemezse tedaviye diğer özgül ilaçlar eklenmelidir. Diğer hastalıklarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonda da vazoreaktivite testi yapılabilirken (IIB-C), özellikle DKH ve BDH'de uzun süreli KKB tedavisinin yararı net değildir (1).

Prostanoidler – Prostatiklin, endotel hücreleri tarafından üretilen ve bütün damar yataklarında güçlü vazodilatasyona neden olan bir bileşiktir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon patogenezinde, endotel disfonksiyonu sonucunda azalmış prostatiklin sentezine bağlı yeterli vazodilatatör etki oluşmamaktadır (54). Güncel tedavide kullanılan prostatiklin analogları arasında beraprost, epoprostenol, iloprost, treprostininil ve selexipag yer almaktadır.

Beraprost: Kimyasal açıdan stabil ve oral yoldan aktif ilk prostatiklin analogudur. Avrupa ve ABD'de gerçekleştirilen çalışmalarda egzersiz kapasitesinde kısa süreli (3-6 ay) düzelme izlenirken, hemodinamik yarar sağlanmamıştır (55).

Epoprostenol: İPAH ve skleroderma ile ilişkili PAH hastalarının dahil edildiği 3 RKÇ'de; semptomlarda iyileşme, egzersiz kapasitesinde artış ve hemodinamik iyileşmeler bildirilmiştir (56-58).

İloprost: Stabil formda prostatiklin analogudur. İntravenöz, inhaler ve oral formları mevcuttur. İloprost ile yapılmış iki çalışmada (AIR, STEP); egzersiz kapasitesi, semptomlar, PVR ve klinik olaylarda iyileşme olduğu gösterilmiştir (59,60).

Treprostininil: Epoprostenolün bir trisiklik benzidin analogudur ve kimyasal yapısı oda sıcaklığında uygulamaya yetecek ölçüde stabildir. Treprostininil ile yapılmış dünya çapında en geniş RKÇ'de; egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve semptomlarda iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (61).

Endotelin Reseptör Antagonistleri (ERA) – PAH hastalarında plazmada ve akciğer dokusunda endotelin sisteminin aktive olduğu gösterilmiştir. Endotelin-1, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde iki ayrı reseptör izoformu olan endotelin-A ve endotelin-B reseptörlerine bağlanarak vazokonstriktör ve mitojen etkiler yaratır. PAH tedavisinde bu reseptörlere bağlanarak endotelin-1'in etkisini nötralize eden ilaçlar arasında; ambrisentan, sitaksentan, bosentan, macitentan yer almaktadır.

Ambrisentan: Endotelin-A reseptörü için seçici, propanoik asit sınıfından sülfonamid olmayan bir ERA'dır. Ambrisentan bir pilot ve iki RKÇ'de (ARIES 1 ve 2) değerlendirilmiş ve İPAH, BDH ve HIV enfeksiyonu ilişkili PAH hastalarında semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve klinik tablonun kötüleşmesine kadar geçen süre açılarından etkin olduğu gösterilmiştir (62).

Sitaksentan: Endotelin-A reseptör antagonistidir. DSÖ-FS II ve III olan İPAH, BDH ve DKH ilişkili PAH hastaları üzerinde yapılan iki RKÇ'de, egzersiz kapasitesinde artış ve hemodinamik iyileşmeler gösterilmişse de, yüksek oranda karaciğer toksisitesi izlenmesi nedeniyle 2010 yılında piyasadan geri çekilmiştir (63).

Bosentan: Endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonistidir. Bosentan 5 büyük RKÇ'de (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 ve EARLY) PAH (İPAH, BDH ve Eisenmenger ile ilişkili PAH) hastalarında değerlendirilmiş ve egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıf, hemodinamik durum, ekokardiyografi ve Doppler değişkenleri ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açılarından düzelme sağladığı gösterilmiştir (64-68). Geri dönüşümlü ve doz bağımlı karaciğer toksisitesi olasılığı (%10) nedeniyle ayda bir kez karaciğer fonksiyon testi bakılması önerilir.

Macitentan: Endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonistidir ve endotelin-A seçiciliği endotelin-B'ye kıyasla 50 kat daha fazladır. Macitentan ile tedavi edilen 742 hastanın dahil edildiği çalışmada (SERAPHIN), PAH hastaları arasında morbidite ve mortaliteyle ilgili birleşik sonlanım noktalarında azalma ve egzersiz kapasitesinde artış bildirilmiştir (69).

NO Yolağı Üzerinden Etkili İlaçlar – Pulmoner arteriyel hipertansiyondaki tedavi yaklaşımlarından bir diğeri ise, NO sinyal yolağını hedef almaktadır. Nitrik oksit ile uyarılan çözünür guanilat siklaz (sGC), vasküler yatakta vazodilatasyona yol açan cGMP oluşumuna neden olur. Ortamdaki cGMP ise fosfodiesteraz tip-5 (PDE5) enzimi tarafından GMP'ye yıkılır. Grup 1-PAH tedavisinde uzun yıllardır kullanılan fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri

(PDE5İ; sildenafil, tadalafil, vardenafil), PDE5 enzim inhibisyonu yaparak ortamdaki cGMP miktarının artışına ve sonuç olarak vazodilatasyona yol açarak etki göstermektedirler.

Riociguat: Endojen NO ile birlikte sinerjik etki gösteren ayrıca NO'dan bağımsız bir şekilde sGC'yi uyarıp cGMP oluşumuna yol açan ve sonuç olarak vazodilatasyona neden olan yeni bir ilaçtır. Toplam 443 PAH hastası üzerinde yapılmış RKÇ'de (PATENT), 2.5 mg'a kadar çıkılan dozlarda günde 3 defa verilen oral riociguat ile tedavi edilen grupta egzersiz kapasitesi, DSÖ-FS ve klinik kötüleşme zamanı üzerine olumlu sonuçlar gösterilmiştir (70).

Sildenafil: Selektif PDE5İ'dir. Sildenafil ile tedavi edilen PAH hastalarında egzersiz kapasitesi, semptomlar ve/veya hemodinamik göstergeler üzerine olumlu sonuçların olduğu, beş RKÇ ile gösterilmiştir (71-74).

Tadalafil: Selektif PDE5İ'dir. Tadalafil ile yapılan RKÇ'de (PHIRST), 406 PAH hastasında (%53 hasta bosentan almakta) egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinamik veriler ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman üzerinde olumlu sonuçlar gösterilmiştir (75).

Vardenafil: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörüdür. Vardenafil ile yapılan RKÇ'de (EVALUATION), 66 PAH hastasında günde iki doz 5 mg vardenafilin egzersiz kapasitesi, hemodinamikler ve klinik kötüleşme zamanı üzerinde olumlu sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (76).

2.1.8.4. Kombinasyon Tedavisi

Prostasiklin, endotelin ve NO yolağı olmak üzere üç farklı sinyal yolağının dahil olduğu PAH tedavisi için kombinasyon tedavisi çekici bir seçenek haline gelmiştir. Kombinasyon tedavisi ardışık (sequential) ya da baştan kombinasyon (upfront) tedavisi şeklinde uygulanabilir.

2013 Nice V. Dünya PH Sempozyumu'nda kombinasyon tedavisi ile ilgili yeni öneriler ortaya atılmıştır. Ardışık kombinasyon tedavisi, başlangıç monoterapiye yeterli klinik yanıtı olmayan PH hastalarında sınıf I, KD A olarak önerilirken, DSÖ-FS III ve IV olan hastalarda baştan kombinasyon tedavisi ise sınıf IIb, KD C olarak önerilmiştir. Kombinasyon tedavisine (maksimal medikal tedavi) rağmen yeterli klinik yanıtın alınmadığı seçilmiş hasta grubunda balonlu atriyal septostomi (BAS) sınıf IIa, KD C olarak önerilmiştir (2009 ESC kılavuzunda bu işlem sınıf I, KD C olarak önerilmekteydi). 2013 V. Dünya PH Sempozyumu'nda öne çıkan bir diğer nokta ise, başlangıç monoterapisine yetersiz klinik yanıt ya da maksimal kombinasyon tedavisine yetersiz klinik yanıt doğrulandıktan hemen sonra, hastaların akciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmesi gerektiği önerisidir.

3. PROGNOZ

Klinik olarak anlamlı prognostik belirleyicilerin arayışı, PH bulunan hastaların bakımında klinisyen için önemli bir hedef olmuştur.

3.1. Etiyoloji

Pulmoner hipertansiyon etyolojisi prognozu anlamlı olarak etkilemektedir. Grup 1 APAH grubunda yer alan BDH ve HIV ilişkili PAH hastalarında sağkalım kötü, grup 1 APAH grubunda yer alan DKH ilişkili PAH hastalarında sağkalım daha iyi saptanmıştır (2). Son yıllarda yapılan PAH klinik sınıflaması temelli prognostik çalışmaların sayısı artmaktadır. REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management) kayıt çalışmasında 1 yıllık yüksek mortalite belirteçleri arasında BDH-APAH, kalıtsal PAH ve portal hipertansiyon gösterilmiştir (77).

3.2. Demografik özellikler ve komorbiditeler

Çok genç ya da ileri yaş (<14 yaş ya da >65 yaş) İPAH'ta kötü prognoza işaret etmektedir (1). REVEAL kayıt çalışmasında 60 yaş üstü erkek ve böbrek yetersizliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (77).

3.3. Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflaması (DSÖ-FS)

Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı (DSÖ-FS) (Tablo 2) sağkalım açısından güçlü bir tahmin göstergesi olmaya devam etmektedir. Tedavi edilmeyen İPAH ya da kalıtsal PAH hastalarında medyan sağ kalımın DSÖ-FS IV'te 6 ay, DSÖ-FS III'te 2.5 yıl, DSÖ-FS I ve II'de ise 6 yıl olduğu gösterilmiştir (3).

Bazı çalışmalarda fonksiyonel sınıf ve sağkalım arasında ilişki olmadığının bulunması ve diğer çalışmalarda tek değişkenli analizlerde fonksiyonel sınıfın sağkalımla ilişkili olduğu ancak çok değişkenli analizlerde bu ilişkinin kaybolduğu kabul edilmelidir (3,78-81).

Tablo 2. DSÖ-fonksiyonel sınıflandırması (82)

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

3.4. Ekokardiyografi

Transtoraksik ekokardiyografinin PAH prognozunu belirlemedeki yeri, nispeten az sayıdaki literatür bilgisine dayanmaktadır. Özellikle, klinik sonuçlanımlarda belirleyici olan sağ ventrikül fonksiyon değerlendirmesini temel almaktadır. Bunlar arasında çok değişkenli analizde prognostik değeri en yüksek olanlar; perikard effüzyonu, sağ atriyum alan indeksi/indeksli sağ atriyum alanı, egzantrik LV indeksi (79) ve RV Doppler indeksidir (83). Sistolik PAB'nın prognostik değeri yoktur (79). Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesinin (TAPSE) prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (4). Prognostik değerlendirmede takipte ve tedaviyi yönlendirmede ekokardiyografik parametrelerin kullanımındaki kısıtlamalar, sağ ventrikül boyut ve fonksiyonunu bildiren metodların tutarlı olmaması ve tekrarlanabilir sağ taraflı boşluk ölçümleri elde etmedeki teknik zorluklarla ilgilidir. Testi uygulayan teknisyenlerin farklı beceri düzeylerinden kaynaklanan değişkenlik de vardır.

3.5. Hemodinamik Parametreler

Artmış oPAB, SAB ve azalmış kardiyak indeks mortalitede artış ile ilişkilidir (3). Pulmoner arter basıncının da prognostik değeri vardır ancak ilerleyen evrelerde RV yetersizliğine paralel olarak düşme eğiliminde olduğu için güvenilirliği giderek azalır.

3.6. Egzersiz Kapasitesi

Hastalarda objektif egzersiz kapasitesini değerlendirmek için genellikle 6 dakika yürüme testi (6-DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) kullanılır. 6-DYT teknik açıdan basit, ucuz, tekrarlanabilir ve her klinikte yapılabilecek bir testtir (84). Test sırasında yürünen mesafe yanında, efor dispnesi (Borg ölçeği), parmaktan ölçülen oksijen saturasyonu ve koldan ölçülen arteriyel basınç kaydedilmektedir. İlk çalışmalar, sağ kalımın yanı sıra

bazal 6-DYM ve hemodinamik parametreler arasında anlamlı ilişki göstermiştir (5). PAH tedavisiyle ilgili hemen hemen tüm önemli klinik çalışmalarda birincil sonlanım noktası olarak kullanılmıştır (60). Yürüme mesafesinin; 332 metrenin (5) bazı yayınlarda ise 250 metrenin (6) altında olması ve %10'un üzerinde oksijen desatürasyonu, PAH hastalarında olumsuz prognozu göstermektedir (7). İPAH hastalarının 3 ay boyunca i.v. epoprostenol ile tedavisi sonrasında yürüme mesafesinin 380 m'nin üzerine çıkmasının olumlu sağkalım ile bağlantılı olduğu, yürüme mesafesinde başlangıca göre artış sağlanmasının ise sağkalımı olumlu etkilemediği bildirilmiştir (6).

Kardiyopulmoner egzersiz testi; kardiyak fonksiyon, gaz değişimi ve kaslar fizyolojinin değerlendirilmesine tamamlayıcı bir yaklaşım sağlar. Kardiyopulmoner egzersiz testi yapılan İPAH hastalarında, doruk oksijen kullanımının (<10.4 ml O₂/kg/dk) ve egzersiz sırasında doruk sistolik arteriyel basıncının (<120 mmHg) bağımsız kötü prognoz göstergeleri olduğu belirlenmiştir (85).

3.7. Biyokimyasal Parametreler

Pulmoner hipertansiyon hastalarında RV yetersizliğinin prognozu olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu yüzden RV fonksiyonlarının girişimsel olmayan yöntemler ile izlenmesi giderek önem kazanmaktadır.

Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptid (BNP), miyokard duvar stresine yanıt olarak salınan, vazodilatasyon ve natriüreze neden olan protein yapıda maddelerdir. Sağ ventrikül yetersizliğinin izlenmesinde bu maddelerin kullanımına gösterilen ilgi daha çok BNP üzerine yoğunlaşmıştır. BNP sentezinin son aşamasındaki öncül molekül olan yüksek molekül ağırlıklı proBNP'nin biyolojik olarak aktif olmayan N-terminal segmentine (NT-proBNP) ve düşük molekül ağırlıklı BNP'ye ayrılmasıdır. NT-proBNP'nin yarılanma ömrü daha uzundur ve bu molekül gerek kan dolaşımında, gerekse örnek alındıktan sonra daha stabildir. Pulmoner hipertansiyonda başlıca ölüm nedeni RV yetersizliğidir ve BNP/NT-proBNP düzeyleri RV işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır (8). Pulmoner hipertansiyon hastalarında BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri, hem başlangıçta risk düzeyi belirlemede, hem de izlemde tedavi etkinliğini değerlendirmek için ölçülen oldukça önemli biyokimyasal parametrelerdir. Nagaya ve arkadaşları (78), başlangıçtaki medyan BNP değeriyle (150 pg/mL) prognozun iyi ya da kötü olduğu hastaların ayırt edilebildiğini göstermişlerdir. Üç aylık hedefli tedaviden sonra 60 hastadan 49'unda BNP ölçümü tekrarlanmış ve supramedyan düzeyin (>180 pg/mL) uzun dönemde kötü sonlanımla ilişkili olduğu bir kez daha gösterilmiştir. Plazma BNP düzeyi sağ kalacak hastalarda anlamlı

ölçüde azalmış, oysa ölecek hastalarda tedaviye rağmen artmıştır. Skleroderma ile bağlantılı PAH bulunan 68 hastayı kapsayan bir çalışmada, 553 pg/mL'nin altında medyan NT-proBNP düzeyinin daha olumlu 6 aylık ve bir yıllık sağkalımla ilişkili olduğu belirlenmiştir (86).

Serum ürik asit (ÜA) düzeyi iskemik periferik dokularda oksidatif metabolizma bozukluğunun göstergesidir ve İPAH hastalarında yüksek ÜA düzeylerinin olumsuz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (87).

Grup 1 PAH ve grup 4 KTEPH hastalarının dahil edildiği iki yıllık izlemi içeren bir başka çalışmada, miyokard hasarının göstergesi olarak kabul edilen troponin T yüksekliğinin, ölümcül sonlanım açısından bağımsız tahmin göstergesi olduğu belirlenmiştir (88)

3.8. Kapsamlı Prognoz Değerlendirilmesi

Grup 1 PAH hastalarının düzenli aralıklarla yapılan kontrollerinde, yukarıda açıklanan prognostik önemi kabul edilmiş değişkenler üzerinde durulmalıdır. Tedavi kararlarında da semptomları ve egzersiz kapasitesini yansıtan ve sonlanımın tahmin edilmesi açısından önemli olan parametreler temel alınmalıdır.

ERS/ESC 2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda, prognostik önemi bilinen ve izlemde yaygın biçimde kullanılan bir dizi parametre Tablo 3'te özetlenmiştir. Her görüşmede tablodaki bütün parametrelerin değerlendirilmesi gerekmezken, kılavuza ait uygun değerlendirme ve zamanlamaya ilişkin öneriler Tablo 4'de yer almaktadır. Çeşitli değerlendirmelerde birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilebileceği için, tek bir parametreye dayanmamak son derece önem taşır.

Tablo 3. Pulmoner hipertansiyonda hastalığın ağırlık derecesini, stabilitesini ve prognozunu değerlendirmede önemi kabul edilmiş parametreler

Prognoz daha iyi	Prognozda belirleyiciler	Prognoz daha olumsuz
Yok	Klinik RV yetersizliği	Var
Yavaş	Semptomların ilerleme hızı	Hızlı
Yok	Senkop	Var
I, II	DSÖ-FS	IV
Daha uzun (>500 m)	6-DYM	Daha kısa (<300 m)
Pik VO ₂ >15 ml/dk/kg	KPET	Pik VO ₂ <12 ml/dk/kg
Normal ya da normale yakın	BNP/NT-proBNP düzeyleri	Çok yüksek ve yükseliyor
Perikardiyal effüzyon yok, TAPSE >2 cm	TTE bulguları	Perikardiyal effüzyon var, TAPSE <1.5 cm
SAB <8 mmHg ve Kİ ≥2.5 l/dk/m ²	Hemodinamikler	SAB >15 mmHg ve Kİ ≤ 2 l/dk/m ²

Kısaltmalar: BNP: Beyin natriüretik peptidi; Kİ: Kardiyak indeks; 6-DYM: 6 dakika yürüme mesafesi; SAB: Sağ atriyal basınç; TAPSE: Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi; DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı

ESC 2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır (Eur Heart J 2009; 30: 2493-537)

Tablo 4. PH hastalarında önerilen izlem parametreleri ve zamanları

	Başlangıçta (tedavi öncesinde)	3-6 ayda bir	Tedavi sonrası ya da değişiminden 3-4 ay sonra	Klinik kötüleşme halinde
Klinik değerlendirme				
DSÖ-FS	+	+	+	+
EKG				
6-DYM	+	+	+	+
KPET	+		+	+
BNP/NT-proBNP	+	+	+	+
TTE	+		+	+
SKK	+ ^a		+ ^b	+ ^b

^a Tavsiye edilmektedir

^b Yapılmalıdır

ESC 2009 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır (Eur Heart J 2009; 30: 2493-537)

4. AMAÇ

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pulmoner Hipertansiyon merkezi tarafından izlenen hastalarda;

- Etiyolojilere göre sağkalımların belirlenmesi,
- Gruplar arasındaki sağkalım farklılıklarının ortaya konması,
- Sağkalım üzerine etkili olabilecek klinik, biyokimyasal ve hemodinamik parametreler ve bunların prognostik önemlerinin saptanması

amaçlanmıştır.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 2008 yılından günümüze kadar Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pulmoner Hipertansiyon merkezinde tümü sağ kalp kateterizasyonu ile tanı alan, disiplinler arası konsey kararlarına göre takip ve tedavileri yapılan erişkin 169 pulmoner hipertansiyon hastası retrospektif olarak incelenmiştir. Sağ kalp kateterizasyon verilerine ulaşamayan ve sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon gelişen olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bağ dokusu hastalığı ile birlikte pulmoner hipertansiyonu bulunan olgular, izole bağ dokusu hastalığı ile ilişkili olanlar (APAH) veya bağ dokusu hastalığına bağlı interstisyel akciğer hastalığı gelişenlerde saptanan pulmoner hipertansiyon olguları olarak ayrıca değerlendirilmiştir. 2013 Nice pulmoner hipertansiyon sınıflamasında öneri düzeyinde kalan alt grup sınıflamasına göre, toraks YÇBT görüntülerinde interstisyel parankimal hastalık yaygınlığının %30'un altında olduğu ve solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde restriktif solunum bozukluğunun ön planda olmadığı [zorlu vital kapasite (FVC) değeri beklenen değerin %70'inin üzerinde] hastalar grup-1 içinde değerlendirilmiştir. Diğer yandan YÇBT'de %30'un üzerinde interstisyel parankimal hastalık saptanan ve FVC değeri %70'in altında olan bağ dokusu hastalıklarına eşlik eden pulmoner hipertansiyon grup 3 içinde değerlendirilmiştir.

Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH (grup 5) grubunda sadece iki sarkoidoz olgusu yer almıştır. Bu olgular sağkalım analizine subgroup analizi yapılamayacağı için alınmamıştır. Sağkalım analizleri 167 hasta üzerinden yapılmıştır.

5.1. Ege Üniversitesi Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Merkezi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde 2008 yılında kurulmuş olan PAH merkezinde hastalar; pulmoner hipertansiyon konusunda deneyimli kardiyoloji, göğüs hastalıkları, kalp-damar cerrahisi, romatoloji, radyoloji, psikiyatri, fizik tedavi ve pulmoner rehabilitasyon uzmanlarından ve yardımcı personelden oluşan ekip tarafından izlenmektedir. Düzenli olarak haftada bir gün ve tüm ekibin katılımı ile gerçekleşen PAH konseyi, PH ön tanısıyla merkezimize yönlendirilen yeni ve eski tüm hastaların tanılarının aydınlatılması, ortak karar ile takip ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi için toplanmaktadır. Çalışmada PAH Konseyinde PH tanısı ile düzenli takip edilen hastalar değerlendirilmiştir.

5.2. Verilerin Toplanması

Pulmoner hipertansiyon hastalarının PAH konsey kayıtları incelenerek SKK ile kesin tanı alanlar belirlenmiştir. Hasta bilgileri ve detaylı klinik izlemleri PAH konsey

kayıtlarından veya hastane elektronik veri kayıt sisteminden elde edilmiştir. Tanı anındaki demografik veriler, boy, vücut ağırlığı, yakınmalar (göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, bayılma ve diğer), hastalık süresi, tanı alma zamanı, aile öyküsü, ek hastalıklar, SFT, EKO, SKK, DSÖ-FS, 6-DYT, laboratuvar bulguları (AKG, BNP veya NT-proBNP, ürik asit, üre, kreatinin, troponin T, hemoglobin, hematokrit, TFT ve romatolojik belirteçler) ve PAH spesifik ya da destek tedavileri kayıt edilmiştir.

İzlemde; ölüm, senkop, sağ kalp yetersizliği, herhangi bir sebeple hastaneye yatış bulguları, kombinasyon tedavisine geçilen olgularda SFT, EKO, SKK (tekrar edildiyse), DSÖ-FS, 6-DYT, laboratuvar bulguları ve almakta olduğu tedaviler kayıt edilmiştir.

BNP için <100 pg/mL, NT-proBNP için <125 pg/mL (75 yaş üzerinde <450 pg/mL) normal değerler olarak kabul edilmektedir. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında NT-proBNP, BNP biyokimyasal belirteçleri aynı anda çalışılmamaktadır.

Takip verileri PAH konsey kayıtlarından, hastane veri kayıt sistemi taranarak ve telefon ile aranarak toplanmıştır. Çalışma bitiminde bütün hastaların sağkalımı, Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi (obs.gov.tr) web sayfasından sorgulanmıştır. Ulaşılamayan hastaların yakınları ile iletişime geçilmiş ve hastanın son durumu, ölüm gerçekleşmiş ise ölüm nedeni hakkında bilgi alınmıştır. Sağ kalp kateterizasyon tarihi tanı tarihi olarak alınırken, hayatta olanlar için istatistiksel analizlerin yapıldığı, ölenler için ölüm tarihi son izlem tarihi olarak kabul edilmiştir.

5.3. İstatistiksel Analiz

Veriler PASW 20 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edilmiştir. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi”, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testin parametrik olmayan alternatifi, “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır. Kategorik veriler ise “ χ^2 anlamlılık testi” ya da "Fisher's Exact test" ile incelenmiştir. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemiyle yapılmıştır ve istatistiksel farklar log-rank testi ile doğrulanmıştır. Ayrıca, sağkalıma etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile tek değişkenli ve çok değişkenli olarak incelenmiştir. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha = 0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Çalışma popülasyonu:

Çalışma popülasyonunu 2008–2014 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pulmoner Hipertansiyon ekibinin sağ kalp kateterizasyonu ile tanı koyup, takip ve tedavi ettiği 167 pulmoner hipertansiyon hastası oluşturmuştur.

Hastaların tanı sırasındaki yaş ortalaması 41.9 ± 18.9 olup, 107'si kadındır. 2013 Nice Pulmoner Hipertansiyon sınıflamasına göre; hastaların 115'i grup 1-PAH, 14'ü grup 3 içinde yer alan İAH-PH, 38'i (%22.5) grup 4-KTEPH hastasıdır. Grup 1 hastalarının subgrup dağılımında; 33 (%19.5) İPAH, 69 (%40.8) DKH-APAH, 13 (%7.7) BDH-APAH saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Olguların tanı anında yaş, cinsiyet ve pulmoner hipertansiyon gruplarına göre dağılımı

Yaş, yıl (ort \pm SD)	41.9 \pm 18.9
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	107 (64.1)
Erkek	60 (35.9)
Pulmoner hipertansiyon grupları, n (%)	
Grup 1: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon	
İPAH	33 (19.5)
DKH'ye bağlı PAH (APAH)	69 (40.8)
BDH'na bağlı PAH (APAH)	13 (7.7)
Grup 3: Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon	
İnterstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyon	14 (8.3)
Grup 4: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon	
KTEPH	38 (22.5)

Kısaltmalar: İPAH: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; DKH: Doğuştan kalp hastalığı; BDH: Bağ dokusu hastalığı; APAH: Diğer hastalıklara bağlı ("associated") pulmoner arteriyel hipertansiyon; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon.

Bağ dokusu hastalığı ile birlikte olan pulmoner hipertansiyon olguları, izole bağ dokusu hastalığı ile ilişkili olanlar (APAH) veya bağ dokusu hastalığına bağlı interstisyel akciğer hastalığı saptananlarda gelişen pulmoner hipertansiyon olguları olarak değerlendirilmiştir. 2013 Nice pulmoner hipertansiyon sınıflamasında öneri düzeyinde kalan alt grup sınıflamasına göre; toraks YÇBT görüntülemeye interstisyel parankimal hastalık yaygınlığının %30'un altında olduğu, hipoksinin eşlik etmediği ve solunum fonksiyon testlerinde restriktif solunum bozukluğunun ön planda olmadığı (FVC değerinin beklenen değer %70'inin üzerinde olduğu) hastalar, grup-1 içinde değerlendirilmiştir. Böylece BDH-APAH grubunda; 8 skleroderma, 2 romatoid artrit (RA), 2 sistemik lupus eritematozus (SLE)

ve bir belirlenemeyen bağ dokusu hastalığı tanılı olgular yer almıştır. Diğer yandan; YÇBT görüntülemesinde %30'un üzerinde interstisyel parankimal hastalık saptanan, istirahat veya efor sırasında hipoksi gözlenen ve FVC değeri %70'in altında olan bağ dokusu hastalarına eşlik eden pulmoner hipertansiyon, grup 3 içinde değerlendirilmiştir. Bu grupta 4 skleroderma ve bir SLE hastası yer almıştır (Tablo 6). Grup 3 içinde yer alan diğer 9 hasta ise, idiopatik pulmoner fibrozis (İPF) ile ilişkili pulmoner hipertansiyon hastasıdır.

Tablo 6. BDH hastalığına bağlı gelişen grup 1 APAH ve grup 3 PH olgularının etyolojileri

Gruplar	Skleroderma (n)	SLE (n)	RA (n)	Belirlenemeyen BDH (n)
Grup 1 BDH-APAH	8	2	2	1
Grup 3 İAH-PH	4	1	0	0

Kısaltmalar: BDH: Bağ dokusu hastalığı; İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı; APAH: Diğer hastalıklara bağlı ("associated") pulmoner arteriyel hipertansiyon, SLE: Sistemik lupus eritematozus; RA: Romatoid artrit.

Pulmoner hipertansiyon gruplarına göre tanı anındaki yaş ortanca değerlerinin incelemesinde; BDH-APAH ve İAH-PH gruplarının ileri yaş olgular olduğu görülmüştür. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımlarında ise, KTEPH grubu dışında, kadın olguların sayısı daha fazla bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo7. Pulmoner hipertansiyon gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı

Demografik Özellikler	Grup 1 İPAH	Grup 1 DKH-APAH	Grup 1 BDH-APAH	Grup 4 KTEPH	Grup 3 İAH-PH
Yaş, yıl*	42 (18-68)	26.5 (1-66)	61 (15-85)	54 (20-76)	61 (20-74)
Cinsiyet, n (%)					
Kadın	21 (63.6)	47 (68.1)	13 (100)	18 (47.4)	8 (57.2)
Erkek	12 (36.4)	22 (31.9)	0	20 (52.6)	6 (42.8)

Kısaltmalar: İPAH: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; DKH: Doğuştan kalp hastalığı; BDH: Bağ dokusu hastalığı; APAH: Diğer hastalıklara bağlı ("associated") pulmoner arteriyel hipertansiyon; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı.

*Ortanca değer (en düşük-en yüksek)

6.2 Tanı aşamasındaki bulgular:

Hastaların tanı aşamasında önde gelen yakınmaları; nefes darlığı (%58), efor dispnesi (%36.7) ve morarma (%9.5) olmuştur. Hemoptizi, çarpıntı, halsizlik, öksürük, göğüs ağrısı ve bayılma, diğer yakınmalar arasında yer almıştır.

Tanı anında saptanan laboratuvar, SFT, TTE ve SKK bulguları Tablo 8 ve 9'da özetlenmiştir.

Tablo 8. Olguların tanı aşamasında laboratuvar ve SFT bulguları

Laboratuvarbulguları (ort±SD)	
Hemoglobin, gr/dl	14.72 ± 2.62
Hematokrit, %	44.9 ±7.3
Ürik asit, mg/dl	6.4±2.4
BNP, pg/ml	388.3±646.5
NT-proBNP, pg/ml	1773.9±2234.1
Troponin, ng/ml	0.015±0.011
SFT bulguları (ort±SD)	
FVC, ml	2596±1051
FVC, % beklenen	78.1±21.2
FEV ₁ , ml	2014±839
FEV ₁ , % beklenen	72.5±20.7
DL _{CO} , % beklenen	61.9±24.2
DL _{CO} /VA, % beklenen	80.0±26.2

Kısaltmalar: FVC: Zorlu vital kapasite; FEV₁: Birinci saniye zorlu ekspiratuvar volüm; DL_{CO}: Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi; VA: Alveolar ventilasyon; SD: Standart deviasyon.

Tablo 9. Olguların tanı aşamasında TTE ve SKK bulguları

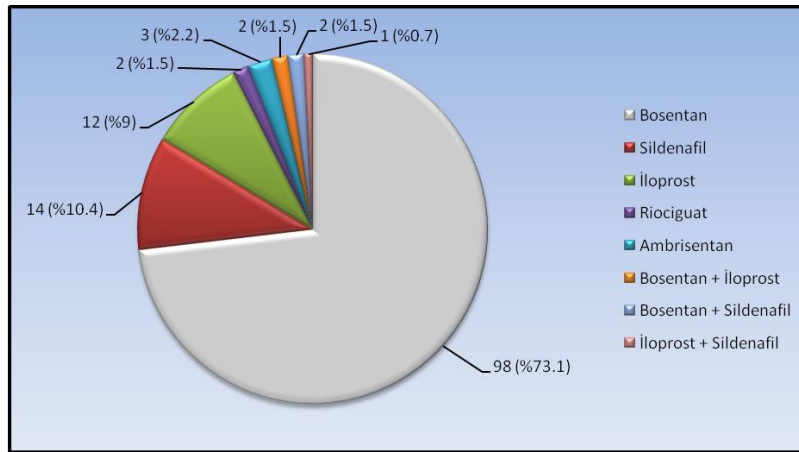
TTE bulguları	
SPAB, mmHg (ort±SD)	83±25
TAPSE, mm (ort±SD)	17±4
Perikardiyal effüzyon varlığı, n (%)	23 (13.8)
SKK bulguları (ort±SD)	
sPAB, mmHg	87±29
dPAB, mmHg	39±18
oPAB, mmHg	57±20
SAB, mmHg	9±5
PKSB, mmHg	10.0±3.4
Kalp debisi, L/dk	4.98±1.97
Kardiyak indeks, L/dk/m ²	3.03±1.05
PVD, wü	9.7±5.1
SVD, wü	15.9±5.4

Kısaltmalar: TTE: Transtorasik ekokardiyografi; SKK: sağ kalp kateterizasyonu; TAPSE: Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi; SPAB:Sistolik pulmoner arter basıncı; sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı; dPAB: Diyastolik pulmoner arter basıncı; oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı; SAB: Sağ atrium basıncı; PKSB: Pulmoner kapiller saplama basıncı; PVD: Pulmoner vasküler direnç; SVD: Sistemik vasküler direnç; wü: WOOD ünite; SD: Standart deviasyon.

Tanı anında, ortalama 6-DYM'si 314±114 metre olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflamaya göre; 54 hasta (%32.3) FS II, 77 hasta (%46.1) FS III, 23 hasta (%13.8) FS IV içinde yer alırken, FS I hasta saptanmamıştır . Tanı anında 13 hastanın Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflaması ise geçmişe yönelik taramalarda elde edilememiştir. Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflamaya göre; ortalama 6-DYM'leri DSÖ-FS II'de 363±83 metre,DSÖ-FS III'te 301±110 metre ve DSÖ-FS IV'te 216±141 metre bulunmuştur.

6.3. İlk tanı sırasında başlanan PAH spesifik tedavi:

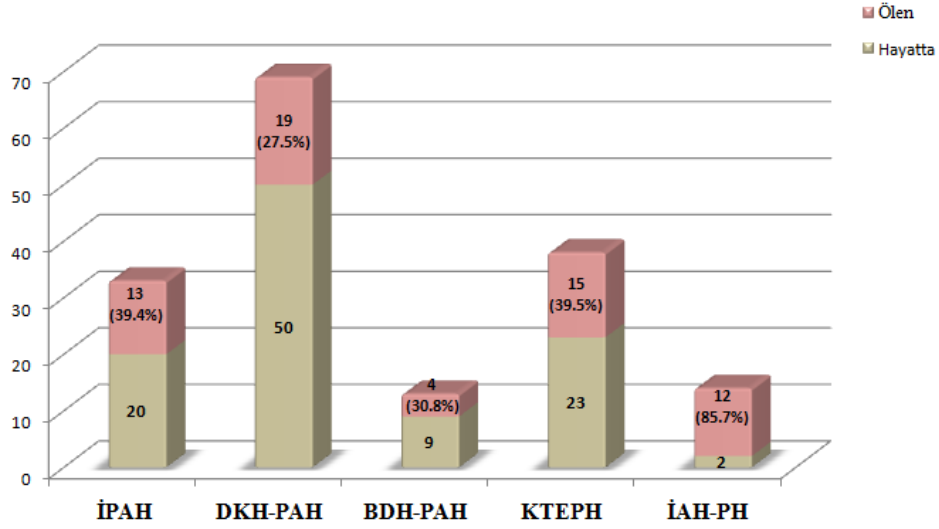
İlk tanı sırasında başlanan PAH spesifik tedaviler incelendiğinde, en sık endotelin reseptör antagonistlerinin (ERA) tercih edildiği görülmüştür. Hastaların 101'i (%73.1) ERA (bosentan veya ambrisentan), 14'ü (%10.4) fosfodiesteraz 5 inhibitörü (PDE5İ) (sildenafil), 12'si (%9) prostasiklin analogu (inhale iloprost) ve 2'si (%1.5) çözünebilir guanilat siklaz uyarıcı (sGC) (riociguat) tedavisi kullanmıştır. Beş hastanın (%3.7) ise, tanı anında kombinasyon tedavisi aldığı anlaşılmıştır (Şekil 2) . Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanılı hastaların 22'sine (%13.2), pulmoner endarterektomi uygulanmıştır. 11 olguya grup 3 PH olması veya tanıdan kısa bir süre sonra ölmeleri nedeni ile PAH spesifik tedavi verilmemiştir.



Şekil 2. Tanı sırasında başlanan PAH spesifik tedaviler

6.4 Sağkalım Analizleri:

Çalışma grubunu oluşturan hastaların 63'ünün (%37.7) izlem süresi içinde öldüğü anlaşılmıştır. Pulmoner hipertansiyon gruplarına göre ölen ve hayatta olan olguların dağılımına bakıldığında, İAH-PH grubundaki olguların diğer gruplara göre rölatif olarak daha büyük bir çoğunluğunun (%85.7) öldüğü görülmüştür. DKH-APAH grubunda ise, olguların %27.5'nin öldüğü saptanmıştır. KTEPH olgularının 22'sine değişik merkezlerde pulmoner endarterektomi uygulandığı ve 8 olgunun cerrahi sırasında veya cerrahi sonrası erken komplikasyonlar nedeni ile öldüğü anlaşılmıştır. PH gruplarının sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; en uzun sağkalım süresi grup 1 DKH-APAH grubunda, en kısa sağkalım süresi ise Grup 3 İAH-PH grubunda gözlenmiştir. Gruplara göre hastaların sağkalım durumları Şekil 3'te, izlem süreleri ise Tablo 10'da özetlenmiştir.



Şekil 3. PH gruplarında ölen ve hayatta olan olgular (n, %)

Tablo 10. PH gruplarında izlem süreleri

PH grup	İzlem süreleri (ay) *
Grup 1 (İPAH)	41 (1-116)
Grup 1 (DKH-APAHA)	57 (4-297)
Grup 1 (BDH-APAHA)	15 (3-54)
Grup 3 (İAH-PH)	16.5 (1-60)
Grup 4 (KTEPH)	20 (1-93)

Kısaltmalar: İPAH: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; DKH: Doğuştan kalp hastalığı; BDH: Bağ dokusu hastalığı; APAHA: Diğer hastalıklara bağlı ("associated") pulmoner arteriyel hipertansiyon; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı.

*Ortanca değer (en düşük-en yüksek)

Yaş, DSÖ-FS düzeyi ve sistemik vasküler direnç, ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Diyastolik pulmoner arter basıncı (dPAB), kalp debisi, kardiyak indeks, hemoglobin, hematokrit, DL_{CO} (% beklenen) ve DL_{CO}/VA (% beklenen) değerlerinin ise, ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Olguların sağkalım durumlarına göre bazal karakteristik özelliklerinin karşılaştırmalı analizleri Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Sağkalım durumlarına göre PH olgularının bazal karakteristik özellikleri

Değişkenler	Ölen hastalar n = 63 (%37.7)	Hayatta olanlar n = 104 (%62.3)	p
Yaş, yıl *	48±17	38±19	0.001*
Cinsiyet, E/K, n	23/40	37/67	0.52
DSÖ-FS, n			
- II	10	44	<0.01
- III	39	38	
- IV	14	9	
SPAB, mmHg*	86±23	81±27	0.16
TAPSE, mm*	17±5	17±4	0.59
sPAB, mmHg*	87±26	87±30	0.85
dPAB, mmHg*	35±17	41±18	0.04*
mPAB, mmHg*	55±19	59±21	0.26
SAB, mmHg*	9.5±5.5	8±4	0.15
PKSB, mmHg*	10.0±3.5	10±3.4	0.95
Kalp debisi, L/dk*	4.4±1.1	5.3±2.7	0.03
Kardiyak indeks, L/dk/m ² *	2.6±0.8	3.3±1.1	0.006*
SVD, wü*	17.7±6.6	14.8±4.1	0.02*
PVD, wü*	10.0±4.1	9.5±5.7	0.60
BNP, pg/ml*	635.8±839.4	284.5±528.7	0.18
NT-proBNP, pg/ml*	2249.0±2035.9	1361.3±2341.3	0.09
Hemoglobin, gr/dl*	14.2±1.9	15.1±2.9	0.01*
Ürik asit, mg/dl*	6.6±2.8	6.4±2.1	0.66
Hematokrit, % *	43.5±6.0	45.9±8.1	0.04*
6-DYM, m*	295±119	327±110	0.13
FVC, ml*	2402±1182	2738±927	0.86
FVC, % *	74.1±23.0	81.1±19.7	0.78
FEV ₁ , ml*	1871±889	2118±790	0.10
FEV ₁ , % *	69.2±21.9	74.8±19.8	0.13
DL _{co} , %*	53±24	68±23	0.003*
DL _{co} /VA, %*	69.3±23.2	87.5±25.8	0.01*
SpO ₂ , %*	90.5±5.5	92.5±7.3	0.09

*: ortalama±standart deviasyon

Kısaltmalar: DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflaması; SPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi; sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı; dPAB: Diyastolik pulmoner arter basıncı; oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı; SAB: Sağ atirum basıncı; PKSB: Pulmoner kapiller saplama basıncı; PVD: Pulmoner vasküler direnç; SVD: Sistemik vasküler direnç; wü: WOOD ünite; BNP: Beyin natriüretik peptid; 6-DYM: 6 dakika yürüme mesafesi; FVC: Zorlu vital kapasite; FEV₁: 1. saniye zorlu ekspirauvar volüm; DL_{co}: Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi; VA: Alveolar ventilasyon.

Bazal karakteristik özelliklerin sağkalım için anlamlı birer parametre olup olmadıklarını araştırmak için yapılan sağkalım analiz sonuçları Tablo 12'de belirtilmiştir. Buna göre; hastanın içinde yer aldığı PH grubu, izlemde gelişen KKY bulguları, DSÖ-FS, DL_{co} (% beklenen), NT-proBNP, kardiyak indeks, ortalama PAB, diyastolik PAB, sistolik PAB ve tanı aşamasındaki yaş, sağkalım açısından anlamlı değişkenlerdir. Analiz sonuçlarına göre, yaşın 1 yıl artışı ölüm riskini %0.5 oranında arttırmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflama kategorisi arttıkça da DSÖ-FS II'ye göre risk yaklaşık 3 ve 4 kat olmak

üzere artmaktadır. Kardiyak indeksteki veya DL_{CO} (% beklenen)'deki 1 birim artış ise, riski azaltmaktadır ($HR=0.57$, $HR=0.97$). Pulmoner hipertansiyon grubu değerlendirildiğinde; grup 1 İPAH grubu referans alındığında, bu gruba göre DKH'ye bağlı APAH grubunun ölüm riskinin daha az olduğu ($HR=-0.40$), akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH (grup 3) grubunda ise riskin 4.54 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir. Diğer gruplarda ise, anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 12. Tek açıklayıcı değişken olması durumunda Cox regresyon çözümlemesinin sonuçları

Modelde Yer Alan Değişken	p	HR	Alt sınır	Üst sınır
Tanı anındaki yaş	0.00*	1.05	1.03	1.07
SPAB (mmHg)	0.84	1.00	0.99	1.01
TAPSE (mm)	0.29	0.96	0.90	1.03
sPAB (mmHg)	0.04*	0.99	0.98	1.00
dPAB (mmHg)	0.00*	0.96	0.95	0.98
oPAB (mmHg)	0.00*	0.98	0.96	0.99
SAB (mmHg)	0.40	1.03	0.97	1.09
Kalp debisi (L/dk)	0.34	0.89	0.71	1.13
Kardiyak index (L/dk/m ²)	0.03*	0.57	0.35	0.94
PVD (wü)	0.30	0.97	0.90	1.03
SVD (wü)	0.06	1.04	1.00	1.09
BNP ₁ (pg/ml)	0.07	1.00	1.00	1.00
NT-proBNP (pg/ml)	0.01*	1.00	1.00	1.00
Ürik asit ₁ (mg/dl)	0.62	1.03	0.91	1.17
Troponin (ng/ml)	0.88	0.01	0.00	1.75
FVC (%)	0.12	0.99	0.98	1.00
DL _{CO} (%)	0.00*	0.97	0.95	0.98
SpO ₂ (%)	0.35	0.98	0.95	1.02
6-DYM (metre)	0.06	0.99	0.99	1.00
Cinsiyet (erkek)	0.44	1.11	0.85	1.43
DSÖ-FS II	0.002*			
DSÖ-FS III	0.003*	2.91	1.45	5.84
DSÖ-FS IV	0.001*	4.23	1.87	9.5
Perikardiyal effüzyon	0.11	0.58	0.30	1.12
İzlemde senkop	0.93	0.96	0.41	2.25
İzlemde KKY bulguları	0.00*	.149	.081	.276
Grup 1 (İPAH)	0.00*			
Grup 1 (DKH)	0.02*	0.40	0.19	0.85
Grup 1 (BDH)	0.29	1.85	0.59	5.83
Grup 3 (İAH)	0.00*	4.54	2.02	10.16
Grup 4 (KTEPH)	0.12	1.83	0.85	3.91

Kısaltmalar: SPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı; TAPSE: Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi; sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı; dPAB: Diyastolik pulmoner arter basıncı; oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı; SAB: Sağ atirum basıncı; PVD: Pulmoner vasküler direnç; SVD: Sistemik vasküler direnç; wü: WOOD ünite; BNP: Beyin natriüretik peptid; FVC: Zorlu vital kapasite; DL_{CO}: Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi; 6-DYM: 6 dakika yürüme mesafesi; DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflaması; KKY: Konsjestif kalp yetmezliği; İPAH: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; DKH: Doğuştan kalp hastalığı; BDH: Bağ doku hastalığı; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; İAH: Interstisyel akciğer hastalıkları

Pulmoner hipertansiyon gruplarına veya alt gruplarına göre hastaların dağılımı ve her grupta sağkalım ortalamaları Tablo 13'de özetlenmiştir. Ortalama sağkalım sürelerinde, pulmoner hipertansiyon grupları arasında özellikle, DKH'ye bağlı APAH grubunda diğer gruplara göre sağkalım ortalamasının daha yüksek olduğu göze çarpmaktadır (15.9±1.5 yıl, p<0.01).

Tablo 13. PH gruplarında sağkalım

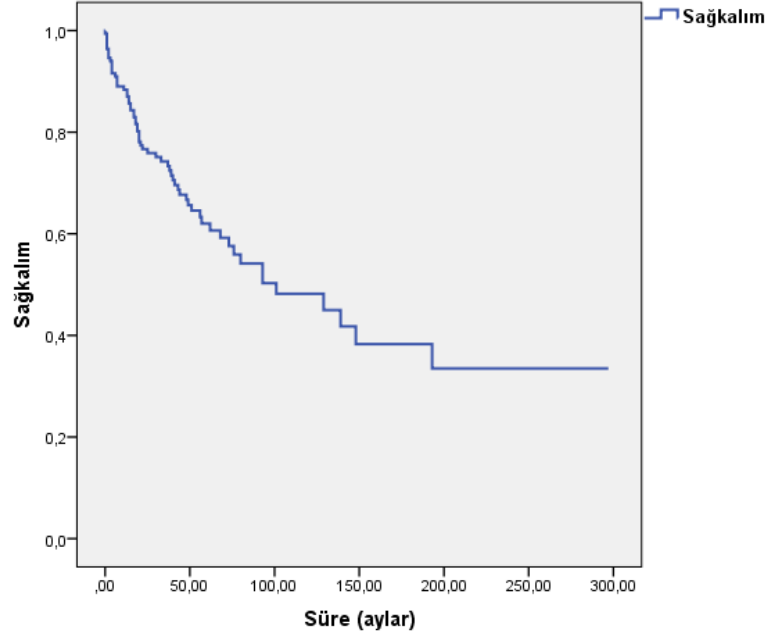
PH grup	Toplam (n)	Ölen (n)	Sağkalan		Sağkalım süresi (ay)*	Sağkalım süresi (yıl)*
			n	%		
Grup 1 (İPAH)	33	13	20	60.6	72.8±8.3	6.0±0.7
Grup 1 (DKH-APAH)	69	19	50	72.5	191.5±18.8	15.9±1.5**
Grup 1 (BDH-APAH)	13	4	9	69.2	34.7±6.9	2.9±0.6
Grup 3 (İAH-PH)	14	12	2	14.3	20.9±5.5	1.7±0.5
Grup 4 (KTEPH)	38	15	23	60.5	55.3±7.86	4.6±0.6
Toplam	167	63	104	62.3	142.7±14.2	11.9±1.2

Kısaltmalar: İPAH: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; DKH: Doğuştan kalp hastalığı; BDH: Bağ doku hastalığı; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; İAH: İntersitisyel akciğer hastalıkları.

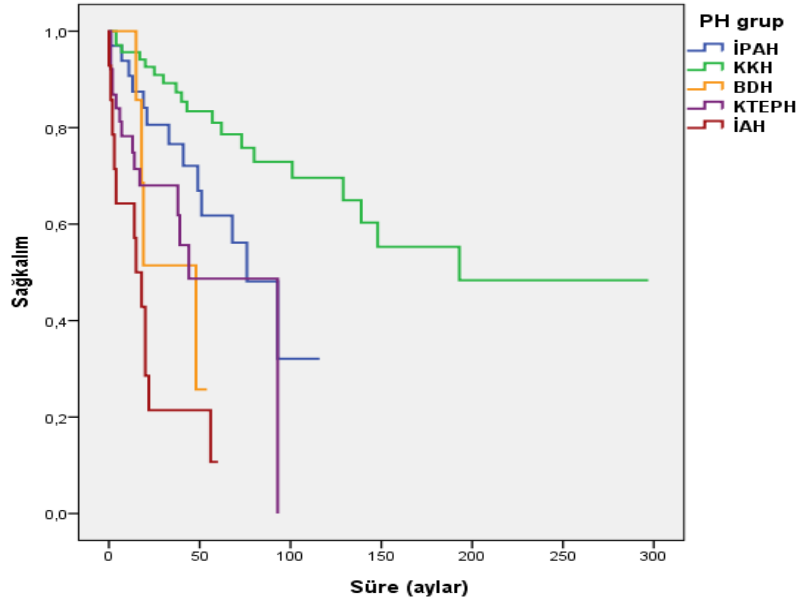
*: ortalama±standart deviasyon

** : p<0.01

Tüm çalışma grubunun sağkalım grafiği Şekil 4'de, PH gruplarına göre sağkalım grafiği de Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 4. PH olgularımızda sağkalım eğrisi



Şekil 5. Gruplara göre PH olgularımızda sağkalım eğrileri

Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf düzeylerine göre hastaların dağılımı ve her grup için sağkalım oranları ve ortalama sağkalım süreleri Tablo 14'de özetlenmiştir. Ortalama sağkalım süreleri, 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0.01$). Özellikle, FS II grubunda diğer gruplara göre sağkalım ortalamasının daha yüksek olduğu gözle çarpmaktadır. Ayrıca DSÖ-FS düzeylerine göre sağkalım grafiği de Şekil 6'de gösterilmiştir.

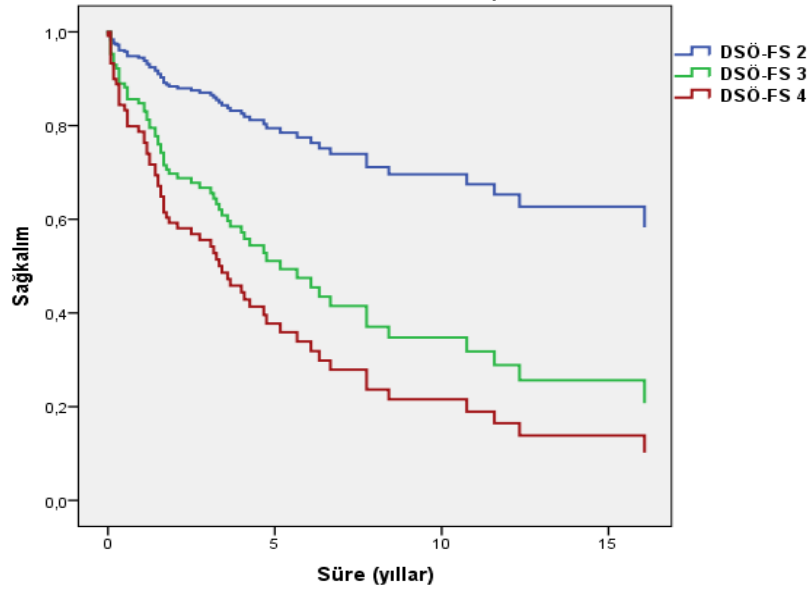
Tablo 14. DSÖ-FS düzeylerine göre sağkalım oranları ve süreleri

DSÖ-FS	Toplam (n)	Ölen (n)	Sağkalan		Sağkalım Süresi (ay)*	Sağkalım Süresi (yıl)*	p
			n	%			
II	54	10	44	81.5	177.5±29.4	14.8±2.4	<0.01
III	77	39	38	49.4	104.9±15.7	8.7±1.3	
IV	23	15	9	39.1	71.4±13.5	5.9±1.7	

Kısaltmalar: DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflaması.

*: ortalama±standart deviasyon

** : eksik veri mevcuttur



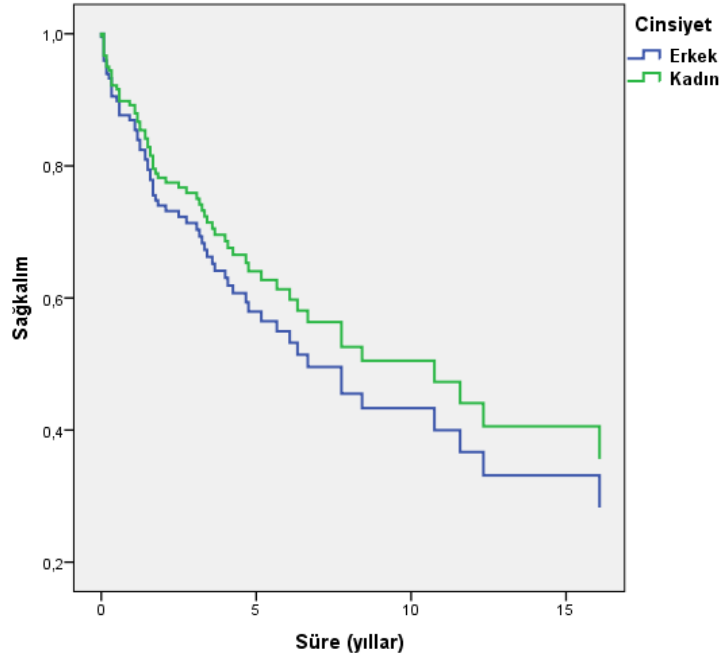
Şekil 6. DSÖ-FS düzeylerine göre sağkalım eğrileri

Cinsiyete göre hastaların dağılımı ve her grup için sağkalım oranları ile ortalama sağkalım süreleri Tablo 15'de özetlenmiştir. Ortalama sağkalım süreleri, iki cins arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Cinsiyete göre sağkalım eğrileri de Şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Cinsiyete göre sağkalım oranları ve süreleri

Cinsiyet	Toplam (n)	Ölen (n)	Sağkalan		Sağkalım Süresi (ay)*	Sağkalım Süresi (yıl)*	p
			n	%			
Erkek	60	23	37	61.7	99.54±13.4	8.2±1.1	0.440
Kadın	107	40	67	62.6	150.5±16.9	12.5±1.4	

*: ortalama±standart deviasyon



Şekil 7. Cinsiyete göre sağkalım eğrileri

İzlemde KKY bulgularının gelişmesine göre hastaların dağılımı ve gruplara göre sağkalım oranları ile ortalama sağkalım süreleri Tablo 16’da özetlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi, KKY gelişen olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.01$). İzlemde KKY bulgularının varlığına göre sağkalım eğrileri de Şekil 8’de gösterilmiştir.

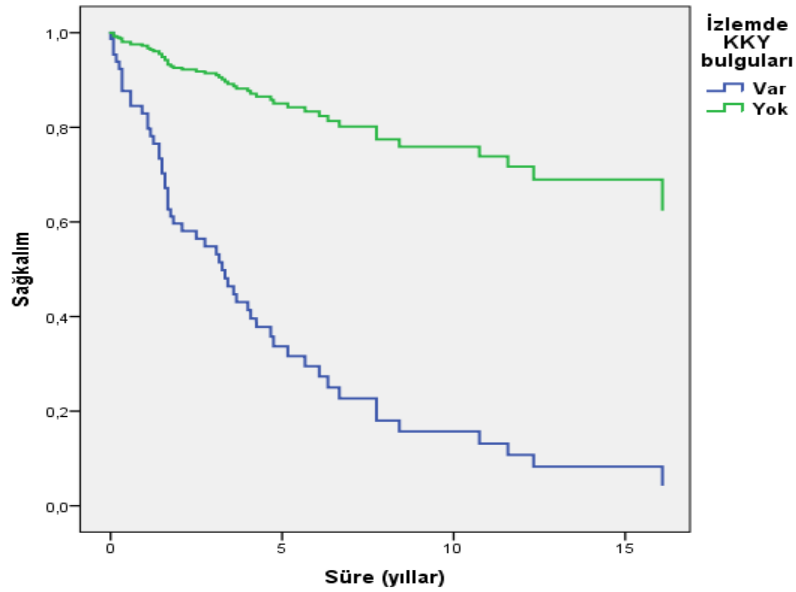
Tablo 16. İzlemde KKY bulgularının varlığına göre sağkalım oranları ve süreleri

İzlemde KKY bulgusu	Toplam (n)	Ölen (n)	Sağkalan		Sağkalım Süresi (ay)*	Sağkalım Süresi (yıl)*	p
			n	%			
Var	51	39	12	23.5	55.8±8.5	4.6±0.7	<0.01
Yok	92	14	78	84.8	228.6±17.9	19±1.5	

Kısaltmalar: KKY: Konjestif kalp yetmezliği.

*: ortalama±standart deviasyon

** : eksik veri mevcuttur



Şekil 8. İzlemde KKY bulgularının varlığına göre sağkalım eğrileri

6-DYT’de yürüme mesafesinin 250 m’nin altında ve üstünde olmasına göre hastaların dağılımı ve her grup için sağkalım oranları ile ortalama sağkalım süreleri Tablo 17’de özetlenmiştir. Ortalama sağkalım süreleri, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Tablo 17. 6-DYT’de yürüme mesafesinin 250 m’nin altında ve üstünde olmasına göre sağkalım oranları ve süreleri

6-DYT (metre)	Toplam (n)	Ölen (n)	Sağkalan		Sağkalım Süresi (ay)*	Sağkalım Süresi (yıl)*	p
			n	%			
≤250	37	17	20	54	109.4±25.7	9.1±2.1	0.290
>250	92	33	59	64	142.8±18.6	11.9±1.5	

Kısaltmalar: 6-DYT: 6 dakika yürüme testi

*: ortalama±standart deviasyon

** : eksik veri mevcuttur

6-DYT’de yürüme mesafesinin 440 m’nin altında ve üstünde olmasına göre hastaların dağılımı ve her grup için sağkalım oranları ile ortalama sağkalım süreleri Tablo 18’de özetlenmiştir. Ortalama sağkalım süreleri, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Tablo 18. 6-DYT’de yürüme mesafesinin 440 m’nin altında ve üstünde olmasına göre sağkalım oranları ve süreleri

6-DYT (metre)	Toplam (n)	Ölen (n)	Sağkalan		Sağkalım Süresi (ay)*	Sağkalım Süresi (yıl)*	p
			n	%			
≤440	117	47	70	59.8	130.94±16.3	10.9±1.4	0.233
>440	12	3	9	75	128.9±21.3	10.7±1.8	

Kısaltmalar: 6-DYT: 6 dakika yürüme testi

*: ortalama±standart deviasyon

** : eksik veri mevcuttur

Beyin natriüretik peptid değerinin 150 pg/mL altında veya üstünde olması durumuna göre hastaların dağılımı ve her grup için sağkalım oranları ile ortalama sağkalım süreleri Tablo 19’da özetlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi, BNP >150 pg/mL bulunanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısa bulunmuştur (p=0.018). Beyin natriüretik peptid değerinin 150 pg/mL değerinin altında ve üstünde olması durumuna göre sağkalım eğrileri de Şekil 9’da gösterilmiştir.

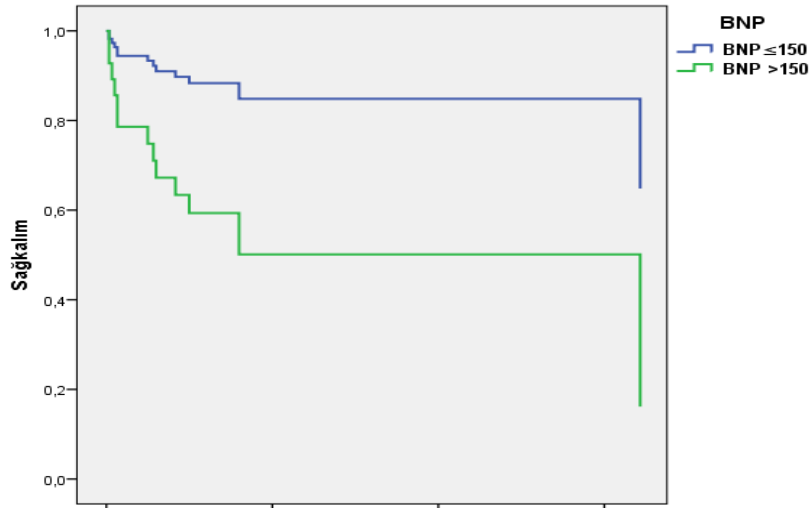
Tablo 19. BNP’nin 150 pg/mL değerinin altında ve üstünde olması durumuna göre sağkalım oranları ve süreleri

BNP (pg/mL)	Toplam (n)	Ölen (n)	Sağkalan		Sağkalım Süresi (ay)*	Sağkalım Süresi (yıl)*	p
			n	%			
≤150	22	3	19	86.4	196.6±16.2	16.4±1.3	0.01
>150	22	10	12	54.5	104.9±24.1	8.7±2	

Kısaltmalar: BNP: Beyin natriüretik peptid

*: ortalama±standart deviasyon

** : eksik veri mevcuttur



Şekil 9. BNP'nin 150 pg/mL değerinin altında ve üstünde olması durumuna göre sağkalım eğrileri

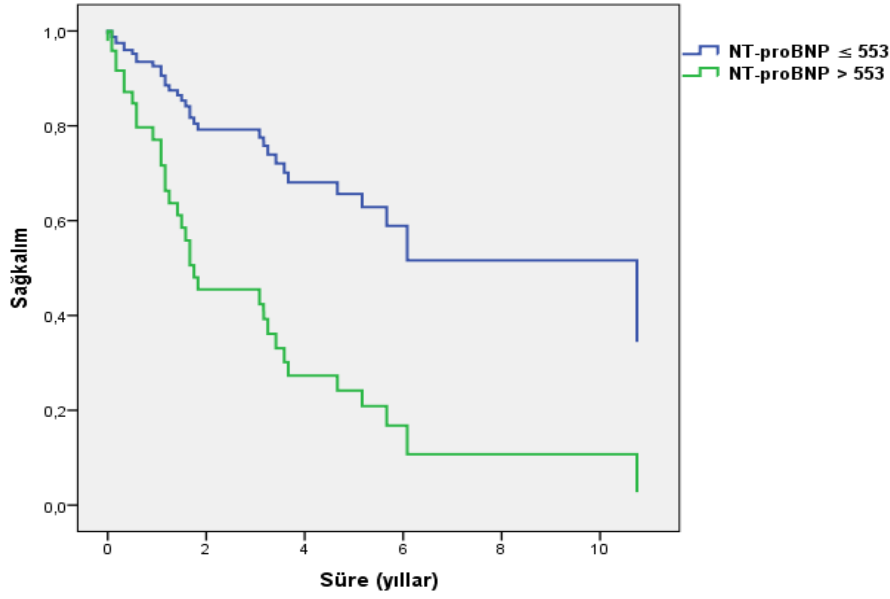
NT-proBNP değerinin 553 pg/mL'nin altında ve üstünde olması durumuna göre hastaların dağılımı ve her grup için sağkalım oranları ile ortalama sağkalım süreleri Tablo 20'de özetlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi, NT-proBNP >553 pg/mL bulunanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısa bulunmuştur ($p=0.001$). NT-proBNP düzeyinin 553 pg/mL değerinin altında ve üstünde olması durumuna göre sağkalım eğrileri de Şekil 10'da gösterilmiştir.

Tablo 20. NT-proBNP'nin 553 pg/mL değerinin altında ve üstünde olması durumuna göre sağkalım oranları ve süreleri

NT-proBNP (pg/mL)	Toplam (n)	Ölen (n)	Sağkalan		Sağkalım Süresi (ay)*	Sağkalım Süresi (yıl)*	p
			n	%			
≤553	33	10	23	69.7	148.2±33.6	12.5±2.8	0.001
>553	38	23	15	39.5	34.4±5	2.9±0.4	

*: ortalama±standart deviasyon

** : eksik veri mevcuttur



Şekil 10. NT-proBNP'nin 553 pg/mL değerinin altında ve üstünde olması durumuna göre sağkalım eğrileri

NT-proBNP'nin 1400 pg/mL değerinin altında ve üstünde olması durumuna göre hastaların dağılımı ve her grup için sağkalım oranları ile ortalama sağkalım süreleri Tablo 21'de özetlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi, NT-proBNP >1400 pg/mL bulunanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısa bulunmuştur ($p=0.001$).

Tablo 21. NT-proBNP'nin 1400 pg/mL değerinin altında ve üstünde olması durumuna göre sağkalım oranları ve süreleri

NT-proBNP (pg/mL)	Toplam (n)	Ölen (n)	Sağkalan		Sağkalım Süresi (ay)*	Sağkalım Süresi (yıl)*	p
			n	%			
≤1400	46	16	30	65.2	126.3±28.5	10.5±2.4	0.001
>1400	25	17	8	32	30.4±6	2.5±0.5	

*: ortalama±standart deviasyon

** : eksik veri mevcuttur

Tek değişkenli analiz sonucunda anlamlı bulunan değişkenler ile yapılan çok değişkenli sağkalım analizinin sonuçları ise Tablo 22'de verilmiştir. Burada dPAB ve oPAB değişkenleri yüksek ölçüde korele oldukları için ($p=0.001$, $r=0.89$), sadece oPAB analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analiz yapılmasının nedeni diğer değişkenler de göz önüne alındığında, sağkalım üzerinde hangi değişkenin etkisinin daha fazla ya da asıl etkili

olduğunun araştırılmasıdır. Tablo 22'deki çok değişkenli analiz sonuçları incelendiğinde; sağkalım üzerinde sadece, akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH (grup 3)'nin, tanı anındaki yaşın ve izlemde KKY bulgularının varlığının anlamlı etkisi olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0.05, p=0.01, p=0.02). Tanı anındaki yaşın 1 yıl artışı, izlemde KKY bulgularının saptanması ve akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH (grup 3) varlığı, ölüm riski arttırmaktadır.

Tablo 22: Tüm açıklayıcı değişkenler durumunda geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon çözümlemesinin sonuçları

Değişkenler	p	HR	Alt sınır	Üst sınır
Grup 1 (İPAH)	0.31			
Grup 1 (DKH)	0.92	0.00	0.00	5.77
Grup 1 (BDH)	0.55	0.44	0.03	6.36
Grup 3 (İAH)	0.49*	17.48	1.03	296.62
Grup 4 (KTEPH)	0.62	0.36	0.01	19.39
Tanı anındaki yaş (yıl)	0.01*	1.11	1.03	1.19
Kardiyak index(L/dk/m²)	0.38	0.60	0.19	1.88
DL_{CO} (%)	0.18	0.95	0.87	1.03
DSÖ-FS II	0.22			
DSÖ-FS III	0.73	1.73	0.08	37.19
DSÖ-FS IV	0.15	60.87	0.22	170.34
İzlemde KKY bulguları	0.02*	104.72	1.97	554
oPAB (mmHg)	0.79	0.98	0.84	1.15

Kısaltmalar: İPAH: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; DKH: Doğuştan kalp hastalığı; BDH: Bağ doku hastalığı; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; İAH: İnterstisyel akciğer hastalıkları; DL_{CO}: Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi; KKY: Konsjestif kalp yetmezliği; DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflaması; wü: WOOD ünite; OPAB: Ortalam pulmoner arter basıncı.

Subgrup Analizleri

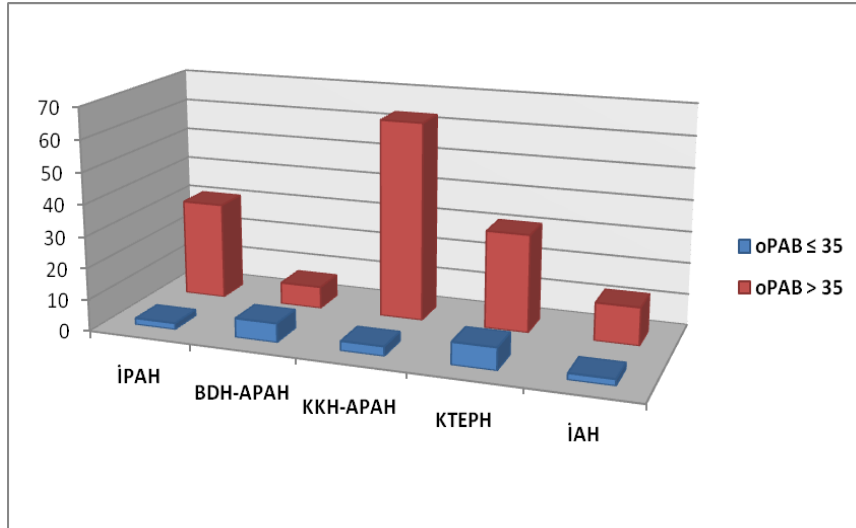
Tüm hastaların yer aldığı 167 kişilik örneklem üzerinde sağkalım analizi yapıldıktan sonra, PH grubunun önemli bir değişken olarak bulunması nedeniyle, her bir alt grup için olası parametreler ayrı ayrı incelenmiş ve alt gruplarda anlamlı bulunanlar Tablo 23'de verilmiştir. Sonuçlar gözden geçirildiğinde; grup 1 İPAH grubu için NT-proBNP, DL_{CO} (%) ve izlemde KKY bulguları; grup 1 DKH'ye bağlı İPAH grubu için tanı anındaki yaş, izlemde KKY bulguları, DSÖ-FS II ve DSÖ-FS IV, grup 4 KTEPH grubu için ise SVD ve SpO₂ anlamlı parametreler olarak bulunmuştur.

Tablo 23. PH grupları için açıklayıcı değişkenlerin sağkalıma anlamlı etkileri

PH Grup	Değişken	p	HR	Alt sınıır	Üst sınıır
Grup 1 (İPAH)	NT-proBNP	0.02	1.00	1.00	1.00
	NT-proBNP 1400	0.04	0.09	0.01	0.85
	NT-proBNP 553	0.12	0.27	0.05	1.39
	DLco (%)	0.02	0.95	0.91	0.99
	İzlemde KKY bulguları	0.00	0.05	0.01	0.36
Grup 1 (DKH)	Tanı anındaki yaş	0.00	1.07	1.04	1.11
	NT-proBNP 1400	0.07	0.25	0.06	1.15
	NT-proBNP 553	0.02	0.08	0.01	0.70
	İzlemde KKY bulguları	0.00	0.12	0.04	0.34
	DSÖ-FS II	0.04	-	-	-
	DSÖ-FS IV	0.01	5.04	1.41	17.98
Grup 4 (KTEPH)	SVD (w.ü)	0.04	1.23	1.01	1.50
	SpO ₂	0.04	0.87	0.76	0.99

Kısaltmalar: İPAH: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; DKH: Doğuştan kalp hastalığı; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; BNP: Beyin natriüretik peptid; DLco: Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi; KKY: Konsjestif kalp yetmezliği; DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflaması; SVD: Sistemik vasküler direnç; wü: WOOD ünite.

Sağ kalp kateterizasyonu ile oPAB 25 ile 35 mmHg arasındaki olgular (hafif-orta PH) ve oPAB >35 mmHg olan olgular (ciddi PH) değerlendirildiğinde; BDH-APAHA grubunda hafif-orta PH'nın diğer tüm gruplara göre daha sık olduğu anlaşılmıştır (Şekil 11).



Şekil 11. Sağ kalp kateterizasyonunda oPAB'na göre hafif-orta ve ağır PH olgularının dağılımı

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi PAH Merkezinde izlenen pulmoner hipertansiyon hastalarımızın etyolojilerine göre sağkalımları belirlenmiş ve gruplar arasındaki sağkalım farklılıkları ortaya konmuştur. Ayrıca sağkalım üzerine etkili olabilecek klinik, biyokimyasal ve hemodinamik parametreler araştırılmıştır.

Ülkemizde PH olgularında sağkalım analizlerinin yapıldığı yayımlanmış bir çalışma henüz mevcut değildir. Çalışmamız bu açıdan Türk popülasyonunda erişkin pulmoner hipertansiyon hastaları için bir öncülük oluşturacaktır.

Çalışmamızda çok değişkenli analiz sonuçlarına göre; İAH-PH grubuna girme, yaş artışı ve izlemde KKY bulgularının varlığı, sağkalım üzerinde olumsuz etki göstermiştir.

Pulmoner hipertansiyon çalışmaları, hastaların genellikle 3. veya 4. dekatta tanı aldığını göstermektedir (89,90). Çalışmamızda; takip ve tedavi altındaki olgularımızın tanı anında yaş ortalaması 42 bulunmuştur. PH gruplarına göre tanı anındaki yaş ortanca değerleri incelendiği zaman, BDH-APAH ve İAH-PH gruplarının ileri yaş olgular olduğu görülmüştür. Aynı zamanda, KTEPH olgularının yaş ortanca değerleri, İPAH ve DKH-APAH grubuna göre yüksek bulunmuştur. İspanyol kayıt çalışmasında ve REVEAL kayıt çalışmasında yer alan BDH-APAH gruplarının yaş ortalamaları, çalışmamız ile uyumlu olarak diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır (77,91). Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımlarında ise; çalışmamızda, KTEPH grubu dışında kadın olguların sayısı daha fazla bulunmuştur. Yapılan çalışmaların hemen tamamında benzer şekilde, kadın hasta oranının daha fazla olduğu gözlenmiştir. REVEAL kayıt çalışmasında PAH serilerinde kadın oranı %79.5 olarak verilmiştir (77). Bu durumun nedeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte en çok, cinsiyet hormonlarının (östrojen ve dehidroandrosteron) etkisi üzerinde durulmaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunun DKH-PAH (%41) olduğu, bunu KTEPH (%23) ve İPAH (%19) tanılı hastaların izlediği görülmüştür. Grup 1 PAH içinde; ailesel, ilaç veya toksinlere, HIV enfeksiyonuna ve portal hipertansiyona bağlı olgu yer almamıştır. Fransız kayıtlarında; PAH hastalarının %39'unda İPAH saptandığı, %4'ünde ise aile öyküsü olduğu bildirilmektedir. APAH altgrubundaki hastaların ise; %15'inde bağ dokusu hastalığı (esas olarak sistemik skleroz), %11'inde DKH, %10'unda portal hipertansiyon, %9'unda anoreksijenlerle bağlantılı PAH, %6'sında ise HIV enfeksiyonu tanımlanmıştır (18).

Çalışmamızda bağ dokusu hastalığı ile birlikte bulunan pulmoner hipertansiyon olguları; izole bağ dokusu hastalığı ile ilişkili olanlar (APAH) veya bağ dokusu hastalığına bağlı

interstisyel akciğer hastalığı gelişenlerde saptanan pulmoner hipertansiyon olguları olarak ayrıca değerlendirilmiştir. BDH-APAH grubunda 13 olgu (8 skleroderma, 2 RA, 2 SLE ve 1 belirlenememiş bağ dokusu hastalığı), BDH hastalığı bulunan grup 3'de ise 5 olgu bulunmaktadır. Her iki grupta da büyük çoğunluğu skleroderma olguları oluşturmaktadır. 2009 yılında Condliffe ve arkadaşlarının (92) yapmış olduğu ve pulmoner hipertansiyon ile BDH'nin birlikte bulunduğu toplam 429 hastada yapılan çalışmada, olguların 343'ü (%80) BDH ilişkili PAH (APAH), 84'ü (%20) ise grup 3 (İAH) olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda da paralel şekilde, her iki grupta da skleroderma tanılı hastalar ağırlıktadır.

Pulmoner hipertansiyonda semptomlar, oksijen taşınmasında bozulma ve kardiyak outputtaki azalmaya bağlıdır (93,94). Dolayısıyla, efor dispnesi, halsizlik ve yorgunluk gibi bulgulara sıkça rastlanmaktadır. Ancak erken evrede semptomlar olmadığı gibi, nonspesifik de olabilir. Hatta bazı hastalar asemptomatiktir. Bizim çalışmamızda da hastalarda en sık saptanan yakınmanın nefes darlığı (%58) olduğu görülmüştür.

BNP ve NT-proBNP, birçok kardiyak hastalığın seyrinde kullanılan ve tanıda yeri kanıtlanmış biyobelirteçlerdir. Pulmoner hipertansiyonda RV yetersizliği başlıca ölüm nedenidir. Tam da bu anlamda BNP ve NT-proBNP düzeyleri, sağ ventrikül işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır (8). Çalışmamızda tanı anında, hastaların 44'ünde (%26) BNP ve 71'inde NT-proBNP (%43) bakılabilmıştır. Ortalama BNP düzeyi 388.3 pg/mL ve NT-proBNP düzeyi 1773.9 pg/mL saptanmıştır. Birçok PH çalışmasında BNP ve NT-proBNP düzeyleri, hastalarının RV yetersizliğine göre değişen derecelerde yüksek bulunmuştur.

Pulmoner hipertansiyon hastalarında altta yatan hastalığa bağlı olarak değişim göstermekle birlikte, genel olarak akciğer karbon monoksit diffüzyon kapasitesi düşüktür. Tipik olarak beklenen %40-80'i arasındadır (1). Çalışmamızda diffüzyon kapasitesi beklenen % değeri, ölçülen hastalarda ortalama %62'dir.

Pulmoner hipertansiyon hastalarında egzersiz kapasitesini değerlendirmek için en sık kullanılan test 6-DYT'dir. Submaksimal bir test olduğu için günlük aktiviteleri daha iyi yansıtabilir. Bugün 6-DYT, PAH'da rutin değerlendirmenin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. PAH alanındaki öncü nitelikteki RKÇ'lerin çoğunda 6-DYT mesafesindeki artış, temel son nokta olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda, tanı anında ortalama 6-DYT mesafesi 314 metre olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalarla (5,18,95) korele bir şekilde, DSÖ fonksiyonel sınıf arttıkça, 6-DYT mesafesinin azalmakta olduğu görülmüştür.

Güncel Fransız kayıtlarında PAH tanısı aldıkları sırada hastaların %75'inin DSÖ-FS III-IV olduğu bildirilmiştir (18). Çalışmamızda da benzer şekilde DSÖ fonksiyonel sınıflamasında olguların büyük çoğunluğunun (yaklaşık %60), FS III-IV olduğu görülmüştür.

Sağkalım: Çalışmamızın en önemli özelliği pulmoner hipertansiyon olgularımızın sağ kalım analizlerinin yapılmış olmasıdır.

Yaş: Yaşa bağlı prognozun değerlendirildiği çalışmalar dikkate alındığında, birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Rajasekhar ve arkadaşlarının (96) yaptığı retrospektif bir çalışmada, İPAH olgularında genç yaşın kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Etiyolojisi gözetmeksizin epoprostenol ile tedavi görmekte olan PAH hastalarının incelendiği başka bir çalışmada ise, ileri yaş kötü prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (97). Kötü prognoz, çalışmaya dahil edilen hastalarda sklerodermanın oranının yüksek olması ile açıklanmıştır. İsrail'de yapılan İPAH ve Romanya'da yapılan PH survey çalışmalarında ise yaş, prognostik bir faktör olarak saptanmamıştır (98,99). Çalışmamızda ise; ölen hasta grubunda yaşın istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Yaş artışı ölüm riskini her bir yıl için %0.5 oranında arttırmıştır. Bunun nedeni, ileri yaş grubunda daha sık karşılaşılan grup 3 (İAH) hastaların mortalitesinin, diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunması olabilir.

Cinsiyet: Pulmoner hipertansiyona yaşın etkisinin değerlendirildiği en eski araştırmalardan biri olan D'Alonzo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (3), cinsiyetin sağkalımı etkilemediği bildirilmiştir. İPAH, BDH-PAH, DKH-PAH hastalarının yoğunlukta olduğu başka bir çalışmada; kadın olgularda, sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi olduğu gözlenlenmiştir (100). Bir başka çalışmada; ERA uygulanan PAH olgularında, kadın cinsiyet sağkalımı olumlu olarak etkilemiştir(101). Çalışmamızda ise; ortalama sağkalım süresi kadınlarda daha uzun saptanmış, ancak kadın ve erkek grupları arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Pulmoner hipertansiyon grupları: Pulmoner hipertansiyonun altta yatan etyolojik nedeni, prognozu anlamlı olarak etkilemektedir. BDH-APAHA grubunda prognoz, prostanoid tedavisi uygulansa bile İPAH'tan daha kötüdür. Öte yandan DKH ile bağlantılı PAH hastalarında sağkalım daha iyidir (1). Sağkalım ile ilgili ilk yayınlarda skleroderma ilişkili PAH olgularının İPAH olgularından daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmektedir. Kuhn ve arkadaşlarının (97) epoprostenol tedavisi alan 91 hastalık serisinde; İPAH, BDH-APAHA, DKH-APAHA, HIV-APAHA, portal hipertansiyon tanılı olgularının sağkalımları

incelendiğinde, özellikle BDH-APAH grubunda yer alan olguların sağkalımı daha kötü bulunmuştur. DKH-APAH grubunda ise daha iyi bir sağkalım gözlenmiştir. Benzer şekilde tek merkezli diğer bir çalışmada; 33 kalıtsal PAH ve iştah baskılayıcı ilaç kullanımına bağlı PAH ile 22 skleroderma ilişkili PAH olgularının sağkalımlarına bakılmış, sağkalımın bağ dokusu ile ilişkili PAH hastalarında daha kötü olmasına rağmen, her iki grupta hemodinamik verilerin benzer olduğunu belirtilmiştir (102).

Grup 3 PH olgularında sağkalım, diğer gruplara göre kötüdür (1). İnterstisyel akciğer hastalıklarında PH, tam olarak tanımlanamamıştır ve akciğer fonksiyonlarında ileri derecede bozulma ve hipoksemi olmadan da görülebilir. Bağ dokusu hastalıklarına bağlı gelişen İAH, sarkoidoz, idiyopatik pulmoner fibroz (İPF) ve pulmoner Langerhans hücreli histiositoz (LHH), en sık PH nedeni olabilen İAH'dır. Prognoz hem altta yatan İAH'dan hem de PH'dan etkilenir. İAH'da PH varlığı kötü prognostik faktör olarak kabul edilir (103). İPF'li olgularda TTE'da SPAB basıncı 50 mmHg'dan yüksek olan olgularda ortalama sağkalım süresi 1 yıldan azdır (104). Mathai ve arkadaşlarının (105) 59 skleroderma olgusu ile yaptıkları çalışmada; izole PAH grubunda olan skleroderma olgularında sağkalımın İAH-PH olan skleroderma olgularına göre istatistiksel olarak daha iyi olduğu saptanmıştır.

Son yıllarda, PAH klinik sınıflaması temelli prognostik çalışmaların sayısı artmaktadır. REVEAL kayıt çalışmasında 1 yıllık yüksek mortalite belirteçleri arasında; BDH-APAH, kalıtsal PAH ve portal hipertansiyon gösterilmiştir (77). Thenappan ve arkadaşlarının (106) yaptığı bir diğer çalışmada; BDH-APAH grubu, sağkalım açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır.

KTEPH, pulmoner hipertansiyonlu hastalar arasında tedavisi mümkün olan bir klinik patoloji olmasına rağmen günümüzdeki mortalitesi hala yüksektir. Olguların 10 yıllık sağkalım şansı, ortalama pulmoner arter basıncı 30-40 mmHg ise %50, 41-50 mmHg ise %20, 50 mmHg'den yüksek ise sadece %5'tir (107). Bresser ve arkadaşlarının (108) Hollanda'da bosentan tedavisi altında olan toplam 193 olguluk İPAH, BDH-APAH, DKH-APAH ve KTEPH serisinde sağkalım; DKH ve KTEPH hastalarında daha iyi, BDH grubunda ise kötü bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da, İAH-PH grubunun en kötü sağkalıma sahip olduğu görülmüştür. Literatür ile uyumlu olarak sağkalım, BDH-APAH grubunda kötü, DKH-PAH grubunda ise en iyidir. KTEPH olgularının sağkalımları, İPAH olgularından daha da kötü saptanmıştır. Bunun nedeni pulmoner endarterektomi uygulanan hastaların daha ağır KTEPH

olguları olması ve ilk olgularda peroperatif ve erken postoperatif mortalite oranlarının yüksek bulunması olabilir.

Fonksiyonel sınıf: Birçok çalışmada fonksiyonel kapasite sağkalım ile ilişkilidir. Bu çalışmaların bazılarında, özellikle mortalitenin belirleyicisi olarak da ifade edilmektedir. 194 İPAH olgusu içeren NIH kohort çalışmasında; fonksiyonel kapasite I ve II olguları, NYHA III ve IV olarak sınıflanan hastalara göre daha iyi prognoza sahiptirler. Ortalama sağkalımlar; NYHA sınıf I ve II de 6 yıl iken, sınıf III'te bu süre 2.5 yıla, sınıf IV'te ise 6 aya kadar kısalmaktadır (3). Bu kayıtlar, PAH spesifik tedavi öncesi döneme aittir. Ulusal İsrail sağkalım çalışmasında; epoprostenol tedavisi almalarına karşın fonksiyonel sınıf IV hastaların, diğer hastalardan belirgin olarak daha yüksek ölüm riski taşıdıkları görülmüştür (98). Bir başka retrospektif çalışmada ise; 51 İPAH olgusundan (bunlardan 37'si epoprostenol tedavisi almıştır) fonksiyonel sınıf III ve IV hastaların prognozu, FS I ve II hastalardan daha kötü bulunmuştur (109). Çalışmamızda; DSÖ-FS III ve IV düzeyindeki hasta sayısının, ölen grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Tek değişkenli sağkalım analizinde; DSÖ-FS sınıfı arttıkça, DSÖ-FS II'ye göre sağkalım riskinin 3 ve 4 kat arttığı gözlenmiştir. Çok değişkenli analizlerde ise; fonksiyonel sınıflama diğer sağkalım belirleyicileri ile hesaplandığında, sağkalım üzerine değişiklik yapmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı etki oluşturmamıştır. Humbert ve arkadaşlarının (101) 2010 yılında idiyopatik, ailesel ve ilaçlarla tetiklenen APAH olgularında yürüttükleri sağkalım araştırmasında; çok değişkenli analizlerinde, fonksiyonel sınıfın sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bu görüşü destekleyen birkaç çalışma ile birlikte, tek değişkenli analizlerden çok değişkenli analize geçildiğinde, fonksiyonel sınıfın sağkalımla anlamlı ilişkisinin kaybolduğu görülmüştür (110).

Sağ ventrikül yetmezliği bulguları: Pulmoner hipertansiyonda RV disfonksiyonu arttıkça, sağ kalp yetmezliğinin sistemik ve klinik bulguları ortaya çıkmaktadır. Bu bulguların ortaya çıkması, DSÖ-FS düzeyini IV'e taşımaktadır. PH'da, hastalığın ağırlık derecesi ve stabilitesi yanında, klinik olarak RV yetersizliği belirtilerinin olması, kötü prognoz belirtisidir (111). Çalışmamızda da; klinik olarak RV yetersizliği bulgularının bulunması, olumsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

6-DYT: 6-DYT, hastaların egzersiz kapasitesini ölçmek amacıyla kullanılan basit ve tekrarlanabilir bir testtir. Gerek izlemde, gerekse yapılan çalışmalarda sıkça kullanılır hale gelmiştir. Diğer egzersiz kapasitesi ölçme yöntemleri; kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), Shuttle yürüme testi ve koşu bandı yürüme zamanı değerlendirmeleridir. Ancak, ileri

derecede PH ve RV disfonksiyonubulunan olgularda diğer testlerin uygulanması mümkün olmayabilir. Buna karşın çoğu hastada 6-DYT yapılabilir. İPAH'lı hastaları kapsayan bir çalışmada; hastaların %37'sine KPET yapılamamış, fakat tüm hastalara 6-DYT uygulanabilmiştir (5). KPET yapılamayan bu %37'lik dilimdeki hastaların hepsinin, DSÖ-FS III veya IV olduğu ortaya çıkmıştır.

6-DYT'nin, İPAH'lılarda sağkalımın bağımsız belirteci olduğuna dair kanıtlar vardır. Yapılan bir çalışmada; 12 hafta boyunca İPAH'lı 81 hasta üzerinde çalışılmış, hastaların 41'i epoprostenol, diğer 40'ı ise konvansiyonel tedavi almıştır. Ölen 8 hastada konvansiyonel tedavi grubunda çıkmıştır. 6-DYT; ölen hastalarda 195 metre, sağkalan hastalarda 305 metre bulunmuştur. Bu hasta grupları arasında 6-DYT, bağımsız sağkalım belirteci olarak saptanmıştır. Bunun sonucunda yazarlar, gelecekte klinik çalışmalarda İPAH hasta randomizasyonun, 6-DYT mesafesine göre yapılabileceğini öngörmüşlerdir (57). Raymond ve arkadaşlarının (79) benzer bir kohortunda; hemodinamik parametreler ve TTE bulgularına dayalı takiplerle beraber 6-DYT kontrolleri yapılmış ve hastalar 1 yıl boyunca izlenmiştir. Bu çalışmada tek değişkenli analizlerde, 6-DYT mesafesinin 153 metre eşik değerinin altında olması kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizlerde, 6-DYT mesafesinin bağımsız bir sağkalım belirleyici olmadığı görülmüştür (79). Miyamoto ve arkadaşlarının (5) 43 İPAH hastası ile yaptıkları çalışmada; ortalama 21 ay süre ile takip ettikleri hastalarda bazal 6-DYT mesafesinin 332 metrenin altında olması, olumsuz sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Diğer hiçbir non-invaziv parametrenin (yaş, cinsiyet, plazma norefinefrin düzeyi, kalp hızı, oksijen satürasyonu, perikardiyal effüzyon veya LV bozukluğu) bağımsız sağkalım belirteci olmadığı sonucuna varılmıştır (5).

Paciocco ve arkadaşları (7) 2001 yılında ılımlı derecede semptomatik olan 34 PAH hastasını medyan 26 ay izlemişler, egzersiz sırasında oksijen desatürasyonu ve 6-DYT sonuçlarının mortalite ile ilişkisini göstermişlerdir. Buna göre; 6 dakikada 300 metre ya da daha az yürüyen hastalar, daha fazla yürüyebilenlere göre daha yüksek ölüm riskine sahip bulunmuştur.

Sitbon ve arkadaşlarının (112) epoprostenol alan İPAH olguları ile ilgili çalışmasında; 6-DYT tek değişkenli analizlerde bağımsız sağkalım belirteci olarak saptanırken, çok değişkenli analizlerde hastaların %90'ında tedavi sonrası 6-DYT mesafelerinde artış olmasına rağmen, değeri ortaya konamamıştır.

Bizim çalışmamızda ise; 6-DYT'nin hayatta kalan ve ölen olgular arasında, hem 250 metre hem de 440 metre yürüme mesafelerine göre yapılan sağkalım analizlerinde, anlamlı

istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Bunun bir nedeni, hastaların büyük çoğunluğunu DKH'ye bağlı PAH hastalarının oluşturması olabilir. Bir diğer neden; testin, vücut ağırlığı, cinsiyet, boy ve yaş yanısıra hasta motivasyonundan etkilenmiş olmasıdır. Testin yapılışındaki teknik yanlışlıkların da sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

BNP ve NT-proBNP: Pulmoner hipertansiyonda RV yetersizliği başlıca ölüm nedenidir. BNP/NT-proBNP düzeyleri RV işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır (8). Nagaya ve arkadaşları (78), PAH hastalarında başlangıçtaki ortalama BNP değeri ile (150 pg/ml) prognoz değerlendirmesi yapılabileceğini göstermişlerdir. Fijalkowska ve arkadaşlarının (113) yaptığı ve 55 PH hastasının dahil edildiği bir diğer çalışmada ise; serum NT-proBNP düzeylerinin ≥ 1400 pg/mL olmasının, uzun dönem kötü prognozun tanımlanmasında yararlı olduğu gösterilmiştir. REVEAL kaydında; BNP değerinin 50 pg/mL altında olması iyi sağkalım belirteci, 180 pg/mL üzerinde olması ise kötü sağkalım belirteci olarak gösterilmiştir (77). Bizim çalışmamızda da; BNP >150 pg/mL ile NT-proBNP düzeylerinin >553 pg/mL ve >1400 pg/mL olması durumlarında, sağkalımın olumsuz etkilendiği görülmüştür. NT-proBNP düzeyleri arttıkça, ortalama sağkalım süreleri de azalmıştır. Aynı zamanda BNP düzeylerinin de, literatür ile uyumlu olarak kötü sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. PAH klinik sınıflamasına göre subgrup analizleri yapıldığında; NT-proBNP değerlerinin özellikle, İPAH ve DKH'a bağlı PAH grubunda sağkalım açısından anlamlı bir belirteç olduğu belirlenmiştir.

Transtorasik Ekokardiyografi: Transtorasik Ekokardiyografinin, PAB da dahil olmak üzere sağ kalp hemodinamikleriyle ilgili birçok değişkenin saptanmasına olanak vermesi nedeniyle, 2009 ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda PH kuşkusu olan tüm hastalara uygulanması önerilmektedir. Ayrıca TTE sadece tanı için değil, takip ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de büyük öneme sahiptir (1). Ekokardiyografinin PH prognozunu belirlemedeki yeri, nispeten az miktardaki literatür bilgisine dayanmaktadır ve özellikle klinik sonlanımlarda belirleyici olarak sağ ventrikülün fonksiyonel değerlendirmesini temel almaktadır (110). TAPSE olumsuz sağkalım ile ilişkilendirilmiş bir diğer sağ ventrikül fonksiyon parametresidir. Forfia ve arkadaşlarının (4) 47 PAH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, TAPSE değerinin RV fonksiyonlarını yansıtan güçlü bir parametre ve olumsuz sağkalımın belirteci olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada TAPSE değerindeki 1 mm'lik düşüşün, ölüm riskini %17 arttırdığı gösterilmiştir. Ellidokuz İPAH hastasını kapsayan bir başka çalışmada ise; özellikle TAPSE, egzantrisite indeksi ve triküspit yetersizliği derecesinin, İPAH hastalarının risk sınıflamasında en kullanışlı parametreler

olduğu bildirilmiştir (114). 2009 ESC PH tanı ve tedavi kılavuzunda ise, prognozun değerlendirilmesinde, ekokardiyografik olarak TAPSE ve perikardiyal effüzyon parametreleri önerilmiştir (1).

Çalışmamızda, perikardiyal effüzyon varlığı ve TAPSE değerlerinin ölen ve hayatta olan olgular arasında farklılık göstermediği ve sağkalımı etkilemediği görülmüştür. Ekokardiyografi verileri retrospektif olarak incelendiğinden, perikardiyal effüzyon saptanan hastalarda effüzyonun genişliği her hastada belirtilmediği için ortalama effüzyon genişliği elde edilememiştir. Öte yandan yapılan çalışmalarda effüzyonun miktarı veya genişliğinin RV disfonksiyonu paralel biçimde etkilediği dolayısıyla sağkalım süresini daha çok değiştirdiği belirtilmektedir. Çalışmamızda perikardiyal effüzyonun tek başına sağkalımı etkilememesinin nedeni, hastalardaki perikardiyal effüzyon genişliğinin az olması olabilir. Perikardiyal effüzyon, TTE ile değerlendirilen hastaların ancak %13.7 (23 hasta)'sinde saptanmıştır. Ghio ve arkadaşlarının (114) İPAH olgularında ekokardiyografik verilerin prognostik değerlendirmesinin yapıldığı çalışmada; perikardiyal sıvı hastaların %10'nunda izlenmiş, ancak prognostik belirteç olarak saptanmaması, hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda; hastaların TAPSE değerleri ortalama 17 mm olarak saptanmış, ölen ve hayatta kalan hastalar arasında farklılık görülmemiştir. ERS/ESC PH klavuzunda ise; TAPSE değerinin 15 mm altında olması, kötü prognoz olarak vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda; ortalama TAPSE değerinin yüksek olması nedeni ile, sağkalım açısından farklılık saptanmamış olabileceği düşünülmüştür.

Sağ kalp kateterizasyonu: NIH kayıtlarında; artmış ortalama PAB, artmış ortalama RAB ve azalmış kardiyak indeks'in, artmış mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Ortalama pulmoner arter basıncı dışındaki temel hemodinamik parametrelerin (özellikle RAB, kardiyak indeks, karışık-venöz oksijen saturasyonu), güçlü bağımsız prognostik faktörler olduğu çok sayıda çalışmada doğrulanmıştır (77,106). Bununla birlikte, hemodinamik parametrelerin kullanılmasında birçok eksiklik ve kısıtlamalar vardır. İlk olarak, PAH ilerledikçe ve sağ atrium genişledikçe ortalama PAB azalır. Bu yüzden denklemlerde, sağkalım tahminlerinde ortalama RAB ve kardiyak indeks kullanılır. Hemodinamik parametrelerin elde edilmesi yaygın olarak kullanılmayan invaziv işlemler gerektirir ve bu işlemler, uzman merkezlerde az olsa da beraberinde bir çok risk getirmektedir. İşte bu nedenler, seri hemodinamik ölçümlerin takip ve tedavide kullanılmasını kısıtlamaktadır. Güncel öneriler, tedavi hedefi olarak sağ ventrikül fonksiyonunun normal hale getirilmesini (RAB <8 mmHg ve kardiyak indeks >2.5 l/dak/m²) önermektedir. Çalışmamızda literatür ile

uyumlu olarak, azalmış kardiyak indeksin sağkalım açısından olumsuz bir faktör olduğu gözlenmiştir. sPAB, dPAB ve oPAB değerlerinin de sağkalımla ilişkili olduğu ancak, çok değişkenli analizlerde bu ilişkinin ortadan kaybolduğu öngörülmüştür. Sağ atriyum basıncı değerlerine bakıldığında; ölen hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmasa da, sağ kalan hasta grubunda ortalama değerler kılavuzlarda önerilmekte olan 8 mmHg civarında, ölen hasta grubunda ise bu değerlerin üzerinde olduğu görülmüştür.

Hipoksemi, varlığında öncelikle akut pulmoner vazokonstriksiyon oluşmaktadır. Kronik vazokonstriksiyona yanıt olarak ise pulmoner damar yatağında orta ve küçük arteriollerin kas tabakasında hipertrofi gelişmektedir. Bu hastalarda öne sürülen ikinci bir mekanizma ise, hipoksemi ve hiperkarbi ile ilişkili sempatik tonus artışıdır. Sempatik sistem uyarılması ile hem sistemik hem de pulmoner damar direnci artmaktadır (115). Çalışmamızda subgrup analizi yapıldığında; grup 4 KTEPH olgularında SVD ve SpO₂ değerlerinin sağkalım üzerine etkili olduğu, bunun da yukarıdaki mekanizmalara bağlı olarak hipoksi ilişkisi ile açıklanabileceği düşünülmüştür.

Solunum fonksiyon testleri: Pulmoner hipertansiyon hastalarında genellikle akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesi düşüktür (tipik olarak beklenenin %40-80'i) ve akciğer hacimlerinde hafif ya da orta derecede azalma vardır. Karbon monoksit difüzyon kapasitesinde azalmayla birlikte akciğer hacminde azalma olması, interstisyel akciğer hastalığı tanısına işaret edebilir. NIH çalışmasında; İPAH olgularının DL_{CO} değerleri, istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak bulunmuştur (3). Kuhn ve arkadaşları (97) PAH olgularında yaptıkları çalışmada ise; DL_{CO} değerlerini daha düşük olarak bulmuşlar fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Sistemik sklerozlu PAH hastalarında DL_{CO}'nun %45'in altında olması, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (116). Altmışbir İPAH olgulu başka bir seride de, çok değişkenli analizlerde FVC düşüklüğü, kötü pronostik belirteç olarak yer almıştır (117). Çalışmamızda, DL_{CO} düşüklüğü ve sağkalım arasında olumsuz ilişki saptanmıştır. Subgrup analizinde, özellikle İPAH grubunda bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Özellikle bu grupta anlamlı ilişki saptanmasının nedeni, altta yatan hastalığın kötüleşmesinin DL_{CO} değerini daha da düşürmesi olabilir.

Sonuç olarak; bu çalışma, ülkemizde PH olgularında sağkalım analizlerinin yapıldığı ilk çalışmadır. Bu açıdan Türk popülasyonunda erişkin pulmoner hipertansiyon hastaları için öncülük oluşturacağı düşünülmektedir. Farklı olarak DKH-İPAH grubu, çalışma popülasyonumuzun büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, ülkemizde

DKHtanılarının Avrupa ülkelerine göre ileri yaşlarda konması ve birçok hastanın cerrahi düzeltme aşamasını kaçırmamasıdır. Sağkalım üzerine etkili olabilecek klinik, biyokimyasal ve hemodinamik parametreler arasında; İAH-PH grubuna sahip olmak, ileri yaş ve izlemde KKY bulgularının gelişmesi, sağkalım üzerine etkili en önemli parametreler olarak saptanmıştır. DKH-APAH grubu ise, en iyi sağ kalım süresine sahip bulunmuştur. DSÖ-FS düzeyindeki artışın, sağkalım üzerine olumsuz etki yarattığı görülmüştür. BNP ve NT-proBNP değerlerindeki artışın sağkalım üzerine olumsuz etkisi, çalışmamızda da gösterilmiştir.

8. ÖZET

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pulmoner Hipertansiyon merkezinde takip ve tedavi edilen pulmoner hipertansiyon hastalarımızın; etyolojilerine göre sağkalımlarının belirlenmesi, gruplar arasındaki sağkalım farklılıklarının ortaya konması, sağkalım üzerine etkili olabilecek klinik, biyokimyasal ve hemodinamik parametrelerin saptanması amaçlanmıştır. Çalışmamızda 2008 yılından günümüze kadar tümü sağ kalp kateterizasyonu ile tanı alan, disiplinler arası konsey kararlarına göre takip ve tedavileri yapılan erişkin yaş grubundaki 169 pulmoner hipertansiyon hastası retrospektif ve prospektif olarak incelenmiştir. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH (grup 5) olan iki sarkoidoz olgusu subgrup analizi yapılamayacağı için sağkalım analizine alınmamıştır. Sağkalım analizleri 167 hasta üzerinden yapılmıştır. Hastaların tanı sırasındaki yaş ortalaması 41.9 ± 18.9 olup 107'si kadındır. 2013 Nice Pulmoner Hipertansiyon sınıflamasına göre; hastaların 115'i grup 1-PAH, 14'ü grup 3 içinde yer alan İAH-PH, 38'i grup 4-KTEPH hastasıdır. Grup 1 hastalarının subgrup dağılımına bakıldığı zaman; 33 (%19.5) İPAH, 69 (%40.8) DKH-APAH, 13 (%7.7) BDH-APAH saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflamaya göre 54 hasta (%32.3) FS II, 77 hasta (%46.1) FS III, 23 hasta (%13.8) FS IV içinde yer alırken, FS I hasta saptanmamıştır. Çalışma grubunu oluşturan hastaların 63'ünün (%37.7) izlem süresi içinde öldüğü anlaşılmıştır. Pulmoner hipertansiyon gruplarına göre ölen ve hayatta olan olguların dağılımına bakıldığında, İAH-PH grubundaki olguların büyük bir çoğunluğunun (%85.7) öldüğü görülmüştür. DKH-APAH grubunda ise olguların %27.5'nin öldüğü saptanmıştır. Diğer bir parametre olan PH grubu değerlendirildiğinde; grup 1 İPAH grubu referans alındığında, bu gruba göre DKH'ye bağlı APAH grubunun ölüm riskinin daha az olduğu (HR = -0.40), akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH (grup 3) grubunda ise riskin 4.54 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir. Diğer gruplarda ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Analiz sonuçlarına göre, yaşın 1 yıl artışı ölüm riskini %0.5 oranında arttırmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflama kategorisi arttıkça da, DSÖ-FS II'ye göre risk yaklaşık 3 ve 4 kat olmak üzere artmaktadır. Kardiyak indeksteki veya DL_{CO} (% beklenen)'deki 1 birim artış ise riski azaltmaktadır (HR=0.57, HR=0.87). BNP değerinin 150 pg/mL'den ve NT-proBNP değerinin 553 pg/mL'den yüksek saptanması, çalışmamızda sağkalım açısından belirleyici olmamıştır (sırasıyla p=0.018, p=0.001). Çok değişkenli analiz sonuçları incelendiğinde; sağkalım üzerinde sadece, akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH, tanıdaki yaş, izlemde KKY bulguların varlığı değişkenlerinin anlamlı etkisi olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0.05, p=0.01, p=0.02).

9. SUMMARY

This study aims to establish the mortality rates of pulmonary hypertension (PH) patients being treated at the Ege University Hospital Pulmonary Hypertension Centre and to demonstrate the variation of mortality rates based on the etiological differences between groups. The study also endeavours to identify clinical, biochemical and hemodynamic parameters as prognostic measures effecting survival. The study retrospectively and prospectively examines 169 adult PH patients who have undergone right heart catheterisation since 2008, and who have been reviewed and treated by a multidisciplinary team. As subgroup analysis could not be performed, two patients with sarcoidosis who had PH due to unclear multifactorial mechanisms (Group 5) have been excluded from the survival studies. Survival analysis has been made for the remaining 167 patients with age average 41.9 ± 18.9 (SD). One hundred and seven of the patients were female. Based on the 2013 Nice Pulmonary Hypertension Classification, 115 of the patients were in Group 1-Pulmonary Arterial Hypertension (PAH), 14 in Interstitial Lung Disease (ILD) and/or hypoxia related-PH as part of Group 3 and 38 in Group 4-Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). Looking in detail at the dispersion of Group 1 patients, 33 (19.5%) were Idiopathic PAH (IPAH), 69 (40.8%) were Congenital Heart Diseases (CHD)-APAH and the remaining 13 (7.7%) were Connective Tissue Disease (CTD)-APAH. According to World Health Organisation (WHO) functional classification (FC), 54 patients were (32.3%) FC II, 77 patients (46.1%) FC III and 23 patients were (13.8%) FC IV. No FC I patients were identified. Sixty-three patients (37.7% of the study group) have not survived the observation period, the majority of these being in the ILD-PH (85.7%) group. Amongst the CHD-APAH group, 27.5% of the patients have died. Examining the PH group as another parameter, taking group 1 IPAH group as a reference, the mortality risk of the APAH group based on CHD was relatively lower (HR = -0.40); however the risk was 4.54 times higher for the patients with ILD-PH (group 3). A significant difference has not been observed for other groups. Accordingly to the analysis, an increase of age by one year increased the mortality risk by 0.5%. As the WHO-FC category increased, risk increased by 3 to 4 times in comparison to WHO-FC II. It has been determined that 1 point increase in cardiac index or DL_{CO} (expected percent predicted) reduces the risk (HR = 0.57, HR = 0.97 respectively). *Brain natriuretic peptide (BNP)* value being higher than 150 pg/mL and NT-proBNP value being higher than 553 pg/mL have been determining factors for mortality as part of this study (p = 0.018, p = 0.001 respectively). When multivariate analysis results have been examined, taking into

consideration other possible effects, age at the time of diagnosis only for patients with chest disease and/or hypoxia related PH (group 3) or presence of *congestive heart failure (CHF)* symptoms during monitoring had a significant impact on survival ($p = 0.05$, $p = 0.01$ and $p = 0.02$ respectively). Increase of a year at the age of diagnosis, identification of CHF symptoms during monitoring and ILD-PH (group 3) all result in an increase in the mortality rate.

10. KAYNAKLAR

1. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal* 2009; 30: 2493-2537.
2. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (1 Suppl): 78S-92S.
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
4. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034-1041.
5. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 487- 492.
6. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-788.
7. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17: 647-652.
8. Nagaya N, Nishikimi, T, Okano, Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202-208.
9. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest

- and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888-894.
10. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43-S54.
 11. Simonneau G, Gatzoulis M.A, Adatia I., et al. Updated Clinical classification of pulmonart hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 Suppl): D34-41.
 12. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011; 32: 1385-1389.
 13. Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (Caveolin-1) associated with humanpulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 336-343.
 14. Ma L, Roman-Campos D, Austin E, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 351-361.
 15. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128-2137.
 16. Savale L, Gunther S, Chaumais M-C, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J*. 2014 Oct 16. pii: erj00579-2014.
 17. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719-725.
 18. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-1030.
 19. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-3800.
 20. Mukerjee D, St. George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1088-1093.
 21. Kaymaz C, Kucukoglu S, Sagin Saylam G, Kula S, Alehan D, Tokgozoglu L, Akcevin A, Celiker A, Cicek S, Baysal K. The Clinical and Hemodynamic Characteristics of Transition to Eisenmenger Syndrome in Pulmonary Arterial Hypertension Associated

- with Congenital Heart Disease: A National Multicenter Study. *Circulation* 2012;126: A15373.
22. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S25-S32.
 23. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, Haworth S. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S3-S9.
 24. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-1472.
 25. Galie N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 571-576.
 26. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S13-S24.
 27. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, Lloyd-Jones P, Maitland ML, Michelakis E, Morrell N, Newman B, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Voelkel N, Yuan JX, Humbert M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S10-S19.
 28. Morrell N, Adnot S, Archer S, Dupuis J, Jones P, MacLean MR, McMurtry IF, Stenmark KR, Thistlethwaite PA, Weissmann N, Yuan JX, Weir EK. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S20-S31.
 29. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S32-S42.
 30. Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2003; 40: 865-871.
 31. Hartness ME, Lewis A, Searle GJ, O'Kelly I, Peers C, Kemp PJ. Combined antisense and pharmacological approaches implicate hTASK as an airway O₂ sensing K(+) channel. *J Biol Chem* 2001; 276: 26499-2508.
 32. Stuart Rich, Valerie V. McLaughlin. Pulmonary Hypertension In Braunwald E, Zipes DP, Libby P: *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine* 6th Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 2005; 109: 1807-1843.
 33. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP,

- Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.
34. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoepfer MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127-132.
 35. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1028.
 36. Meyer FJ, Ewert R, Hoepfer MM, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57: 473.
 37. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680-684.
 38. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004;183: 65-70.
 39. Deveraj, A., Hansell, D.M. CT signs of pulmonary hypertension: old and new observations. *Clinical Radiology* 2009; 64: 751-760.
 40. Alhamad EH, Al-Boukai AA, Al-Kassimi FA, Alfaleh HF, Alshamiri MQ, Alzeer AH, Al-Otair HA, Ibrahim GF, Shaik SA. Prediction of pulmonary hypertension in patients with or without interstitial lung disease: reliability of CT findings. *Radiology* 2011; 260: 875-883.
 41. Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, et al. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol* 1984;19:16e22.
 42. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1187-1189.
 43. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;122:1668-1673.
 44. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999; 353:1579-1583.
 45. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ios V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic

- pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111: 3105-3111.
46. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 55A-62A
 47. Seferian A, Helal B, Jais X, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012; 40: 75-83.
 48. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35:105-11.
 49. Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2013; 107: 778-784.
 50. Chan L, Chin LM, Kennedy M, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:333-343.
 51. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 24; 62 (25 Suppl): D60-D72.
 52. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-587.
 53. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787-792.
 54. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003; 2: 123-137.
 55. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-1502.
 56. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin(epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann*

- Intern Med 1990; 112: 485-491.
57. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al., Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
 58. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-434.
 59. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoeper M, Behr J, Winkler J, Seeger W, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329.
 60. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-1263.
 61. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 800-804.
 62. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529-535.
 63. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169: 441-447.
 64. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-1123.
 65. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
 66. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn

- EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-359.
67. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-2100.
68. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
69. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809-818.
70. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330-340.
71. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 105-113.
72. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005; 100: 131-138
73. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1488-1496.
74. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-2157.
75. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-2903.
76. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1723-1729.
77. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management(REVEAL). *Circulation*. 2010; 122: 164-172.

78. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-870.
79. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-1219.
80. Cenedese E, Speich R, Dorschner L, et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J* 2006; 28: 808-815.
81. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28:1250-1257.
82. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S40-S47.
83. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157-1161.
84. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
85. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-324.
86. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, Nair D, Denton CP, Black CM, Coghlan JG. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485-1494.
87. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117: 19-24.
88. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzynska L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-848.

89. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951; 11: 686-705.
90. Rubin LJ. American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (1 Suppl): 7-10.
91. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gómez-Sanchez MA, Barberà JA; REHAP investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012; 40: 596-603.
92. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapı F, Das C, Eliot CA, Johnson M, DeSoyza J, Torpy C, Goldsmith K, Hodgkins D, Hughes RJ, Pepke-Zaba J, Coghlan JG. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151-157.
93. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54:1107.
94. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361:1533.
95. Doğan GM, Gürses HN, Demir R, Özyılmaz S, Küçüköğlü S. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda 6 dakika yürüme testi ile egzersiz toleransının değerlendirilmesi. In: Türk Toraks Derneği 11. Yıllık Bilimsel Kongresi; 23-27 Nisan 2008; Antalya, Türkiye.
96. Rajasekhar D, Balakrishnan KG, Venkitachalam CG, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and prognostic factors. *Indian Heart J* 1994; 46:165-170.
97. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, Doyle TP, Loyd JE, Robbins IM. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 580-586.
98. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, et al. Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. *Chest* 2001; 119: 1801-1806.
99. Corgiova C et al. Prognostic factors of pulmonary hypertension. *Maedica (Buchar)*. 2012; 7: 30-37.
100. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, Parent F, Savale L, Natali D, Günther S, Chaouat A, Chabot F, Cordier JF, Habib G, Gressin V, Jing ZC, Souza R, Simonneau G; French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549-555.

101. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaïci A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Cottin V, Degano B, Jaïs X, Montani D, Souza R, Simonneau G. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156-163
102. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-350
103. Cömert S, Çağlayan B, *Anadolu Kardiyoloji Derg* 2010; Özel Sayı 2: 47-55.
104. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393-2399.
105. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 569-577.
106. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1079-1087.
107. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-158.
108. Bresser P, Vis JC, Berger RM, Vliegen HW, Vonk MC, Snijder RJ, van den Toorn LM, van Dijk AP, Boomars KA, van Daal GJ, Mulder BJ. Predictors of long-term survival in pulmonary hypertension treated with bosentan. *J Heart Lung Transplant* 2011, E-pub ahead of print.
109. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, Agretto A, Iacono A, Gillespie BW, Rubenfire M. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 513-518.
110. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, Palazzini M, Park MH, Tapsos VF, Sitbon O. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D73-D81.
111. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114:1417-1431.

112. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-788.
113. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-1321.
114. Ghio S, Klersy C, Magrina G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, Pasotti M, Serio A, Campana C, Viganò M. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int Journal of Cardiology* 2010;140: 272-278.
115. Somers VK, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:686-717.
116. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 515-524.
117. Sandoval J, Bauerele O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994; 89:1733-1744.