



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GRUP 1 PULMONER HİPERTANSİYON HASTALARINDA SAĞ VENTRİKÜL VE PULMONER ARTER COUPLİNG PARAMETRELERİNİN EKOKARDİYOGRAFİ VE KARDİYAK MRG İLE KARŞILAŞTIRILMASI

DR. GULNAR AGHAYEVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2025

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GRUP 1 PULMONER HİPERTANSİYON HASTALARINDA SAĞ VENTRİKÜL VE PULMONER ARTER COUPLİNG PARAMETRELERİNİN EKOKARDİYOGRAFİ VE KARDİYAK MRG İLE KARŞILAŞTIRILMASI

DR. GULNAR AGHAYEVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim üyesi:

Prof. Dr. Bahri AKDENİZ

TEŞEKKÜRLER

Bu çalışmayı tamamlarken hayatımda iz bırakan değerli insanlara şükranlarımı sunmak, benim için büyük bir onurdur.

Öncelikle, uzmanlık tezimin oluşması, geliştirilmesinde yardımcı olan, her türlü bilimsel katkıyı sunan, desteği, bilgi ve tecrübeleri ile hep yanımda olan saygıdeğer tez danışman hocam Prof.Dr. Bahri AKDENİZ 'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında emeği geçen Radyoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Mustafa BARIŞ'a ve Araştırma Görevlisi Dr. Serhat AKIŞ'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Bilimsel araştırma projesi ve bu zorlu süreçte yardımlarını esirgemeyen, emekleri ve değerli katkıları için Doç. Dr. Ayşe Çolak 'a ve Doç. Dr. Mehmet KIŞ'a teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bu zorlu süreçte hep yol gösteren, bilgi, tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok değerli hocalarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarıma, en içten dileklerimle teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım

Ve hayatım boyunca haklarını ödeyemeyeceğim, bu yolda yürümeyi öğreten, her daim arkamda duran babam Fahrettin Aghayev'e annem Zulfiyye Aghayeva'a, kardeşim Emin Aghayev'e minnetarım, sonsuz bir sevgiyle …

Dr. Gulnar Aghayeva

İzmir 2025

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR……..IV

ŞEKİLLER…….....V

KISALTMALAR……..VI

ÖZET…….……X

ABSTRACT……..…….……XII

1.GİRİŞ VE AMAÇ…….……1

2.GENEL BİLGİLER……..……..……...2

2.1. Pulmoner Hipertansiyon 2

2.1.1. Pulmoner Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflandırlması 3

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri..... 6

2.3. Pulmoner Hipertansiyon Patolojisi.....11

2.4. Sağ Ventriküler disfonksiyon ve RV-PA Coupling..... 13

2.5 Pulmoner Hipertansiyon Tanı…….15

2.6 Kapsamlı prognostik değerlendirme, risk analizi ve tedavi hedefleri…….……21

2.7 Pulmoner Hipertansiyon Tedavi……..……23

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER……29

4.BULGULAR……..……..36

5.TARTIŞMA…….……47

6.SONUÇ…….……..65

7. KAYNAKLAR……...68

TABLOLAR

Tablo 1: Pulmoner hipertansiyon hemodinamik tanımları……..…..…2

Tablo 2: Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflandırması…….……..…3

Tablo 3: PH, pulmoner hipertansiyon, Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı…….…..….16

Tablo 4: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarının değerlendirilmesi için risk sınıflandırma
ölçekleri……..…23

Tablo 5: Tip 1 Pulmoner hipertansiyon risk katmanlarına göre değişken analizler……...37

Tablo 6: Orta yüksek risk grubunu belirlemede sağ ventrikül fonksiyonel ve coupling parametrelerinin ROC eğrileri……...39

Tablo 7: MR SV/ESV parametresinin diğer coupling parametreleriyle korelasyonu……40

Tablo 8: Korelasyon katsayısı iyi olan (0,7 üzeri) diğer parametreler…….…..41

Tablo 9: Tek değişkenli lojistik regreyon analizi sonuçları…….……..45

Tablo 10: Çok değişkenli lojistik regreyon analizi……45

Tablo 11: Literatürle karşılaştırma……..……..….54

ŞEKİLLER

Şekil 1: Pulmoner Hipertansiyon Histopatolojisi……...……11

Şekil 2: RV adaptasyonunun basınç- hacim eğrileri……..….15

Şekil 3: 3 boyutlu ekokardiyografik ölçüm……...30

Şekil 4: Tei İndeksi Ölçümü……..….31

Şekil 5: PASP Ölçümü……....32

Şekil 6: RV FWS Ölçümü……..33

Şekil 7: MR SV/ESV ile diğer coupling parametreleri arası Bland Altman uyum grafikleri……..……..42

Şekil 8: Normalize olan ve olmayan parametrelerin karşılaştırmalı ROC grafikleri……45

Şekil 9: Risk skorlamasına kategorizasyon……...54

KISALTMALAR

A: Atriyal Kontraksiyonu Gösteren Transmitral Akım Paterni

A': Geç Diyastolik Annüler Hareket

ACEİ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Ang II: Anjiotensin II

AR: Aort Kökü

AY: Aort Yetmezliği

ASD: Atriyal Septal Defekt

BDH: Bağ Doku Hastalıkları

BMP: Kemik Morfolojik Proteini

BNP: Beyin Natriüretik Peptidi

iBNP: İndeks Beyin Natirüretik Peptidi

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat

cMRI: Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

DKH: Doğumsal Kalp Hastalığı

DPAH: İlaç İlişkili Pulmoner Hipertansiyon

DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü Fonsksiyonel Sınıfı

DVT: Derin Ven Trombozu

E: Hızlı Ventriküler Dolumu Gösteren Transmitral Akım Paterni

E': Erken Diyastolik Annüler Hareket EKG: Elektrokardiyografi

ESV: End Sistolik Volüm

EDV: End Diyastolik Volüm

EKO: Ekokardiyografi

e-NOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz

ERA: Endotelin Reseptör Antagonisti

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

GFR: Glomerüler Filtrasyon Miktarı

GPCR: G Protein Kenetli Reseptör

HBYS: Hasta Yönetimi Bilgi Sistemi

HGB: Hemoglobin

HIF-1α: Hipoksik İndüklenebilir Faktör-1α

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

IP3: İnositol Trifosfat

IPAH: İdiopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

KD: Kardiyak Debi

Kİ: Kardiyak İndeks

KKB: Kalsiyum Kanal Blokörü

KPAH: Kalıtsal Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

KPET: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KTEPH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

KY: Kalp Yetersizliği

LA: Sol Atriyum

LAD: Sol Ön İnen Arter

LV: Sol Ventrikül

LVEDÇ: Sol Ventrikül End Diyastolik Çap

LVESÇ: Sol Ventrikül End Sistolik Çap

NHYA: New York Heart Association

NO: Nitrik Oksit

mPAB: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı

MY: Mitral Yetersizliği

PAÇ: Pulmoner Arter Çapı

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PAH: Pulmoner Arteritel Hipertansiyon

PAKB: Pulmoner Arter Kama Basıncı

PAND: Pulmoner Arter Denervasyonu

PCWP: Pulmoner Kapiller Uç Basıncı

PDA: Patent Duktus Arteriozus

PDE5: Fostodiesteraz 5

PFO: Patent Foramen Ovale

PH: Pulmoner Hipertansiyon

PLC: Fosfolipaz C

PoPH: Porto Pulmoner Hipertansiyon

PVD: Pulmoner Vasküler Direnç

PVOH: Pulmoner Veno Okluziv Hastalık

PSV: Pik Sistolik Hızı

PY: Pulmoner Yetmezliği

PY RF: Pulmoner Yetmezlik Akım Fraksiyonu

RA: Sağ Atrium

RAA: Sağ Atriyal Alan

RAP: Sağ Atriyal Basınç

RAS: Renin-Anijotensin Sistemi

RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma

RV: Sağ Ventrikül

RVFAC: Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi

RV FWS: Sağ Ventrikül Serbest Duvar Longitudinal Straini

RVEF: Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

RVESVI: Sağ Ventrikül Sistol Sonu Hacim İndeksi

RVOT: Sağ Ventrikül Çıkış Yolu

RVOT AT: Sağ Ventrikül Çıkış Yolu Akselerasyon Zamanı

S': Sistolik Annüler Hareket

sGC: Çözünülür Guanilat Siklaz

SFT: Solunum Fonksiyon Testleri

SKH: Sol Kalp Hastalığı

SKK: Sağ Kalp Kateterizasyonu

SolV EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

SPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

SSc: Sistemik Skleroz

SV: Stroke Volüm

SVI: Stroke Volüm İndeksi

SvO2: Mix Venöz Oksijen Doygunluğu

TAPSE: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi

TDI: Doku Doppler Görüntüleme

TRV: Zirve Triküspit Yetersizlik Akım Hızı

TY: Triküspit Yetersizliği

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

VA-ECMO: Veno – Arteriyel Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu

VE/VCO2: Karbondioksit İçin Ventilasyon Eşdeğerleri

VO2: Oksijen Alımı

WBC: Beyaz Kan Hücreleri

WU: Wood Ünite

6DYM: 6 Dakikalık Yürüme Mesafesi

ÖZET

Dr. Gulnar Aghayeva
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
35340 İnciraltı/ İZMİR

Amaç: Bu çalışmada, Grup 1 pulmoner hipertansiyon (PH) hastalarında ekokardiyografi ile ölçülen sağ ventrikül-pulmoner arter (RV-PA) eşleşme parametrelerinin (TAPSE/PASP, RVLS/RVSP, RVFAC/RVSP, RVEF/PASP, S'/RVSP, TAPSE/PA AT, TRV MAX/E:E') kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile elde edilen non-invazif eşleşme parametresi (ESV/SV) ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Erken evre prognostik değerlendirme için en uygun parametrelerin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Grup 1 PH tanılı toplam 35 hasta (4 erkek, 31 kadın; ortalama yaş 61,5 ± 14,3 yıl) dahil edilmiştir. Tüm hastalara aynı gün içinde hem transtorasik ekokardiyografi (TTE) hem de kardiyak MRG uygulanarak ölçümlerin senkronizasyonu sağlanmıştır. TAPSE, RVFAC, RVFWS ve PASP gibi ekokardiyografik parametreler ölçülmüş ve eşleşme indeksleri hesaplanmıştır. RV-PA eşleşmesi için referans standart olarak kardiyak MRG ile ölçülen ESV/SV kullanılmıştır. Tanısal performans ve yöntemler arası uyumun değerlendirilmesi için ROC eğrileri, Pearson korelasyon, Bland-Altman analizi ve lojistik regresyon istatistiksel analizleri yapılmıştır.

Bulgular: Ekokardiyografik eşleşme parametreleri, kardiyak MRG ile ölçülen ESV/SV ile güçlü korelasyon göstermiştir. TAPSE/PASP (AUC = 0,862, $p < 0,001$) ve RVFWS/PASP (AUC = 0,821, $p = 0,002$) yüksek riskli hastaları belirlemede yüksek tanısal doğruluk sergilemiştir. TAPSE/PASP ve RVFWS/PASP kombinasyonu prediktif performansı daha da artırmıştır. .Kardiyak MRG ile ölçülen ESV/SV, ekokardiyografik parametrelerle iyi korelasyon göstermiş ($r = 0,806$, $p < 0,001$), ancak Bland-Altman analizinde sistematik farklılıklar tespit edilmiştir.

Sonuç: Ekokardiyografi ile ölçülen eşleşme parametreleri, özellikle TAPSE/PASP ve RVFWS/PASP, Tip 1 PH hastalarında RV-PA eşleşmesini değerlendirmede güvenilir non-invazif yöntemlerdir. Bu parametreler kardiyak MRG ile iyi uyum göstermekte ve risk

stratifikasyonunda etkili olarak erken müdahale imkanı sağlamaktadır. TAPSE ve RVFWS/PASP kombinasyonu üstün prediktif değer sunarak rutin klinik değerlendirmede pratik bir yaklaşım oluşturmaktadır. 0.49 cut-off değeri ile Tei indeks/ RVOT AT ve diyastolik couplingi belirten 1,12 cut-off değeri ile TDİ S'/PASP -in yeni parametreler olarak yüksek riskli hastaları ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı bir performans sergilediğini göstermektedir

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül-pulmoner arter eşleşmesi, ekokardiyografi, kardiyak MRG, TAPSE/PASP, RVFWS/PASP, prognostik değerlendirme.

ABSTRACT

Dr. Gulnar Aghayeva
Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,
35340 İnciraltı / İZMİR

Objective: This study aimed to compare echocardiography-derived right ventricle-pulmonary artery (RV-PA) coupling parameters (TAPSE/PASP, RVLS/RVSP, RVFAC/RVSP, RVEF/PASP, S'/RVSP, TEİ indeks/PASP) with the non-invasive coupling parameter (ESV/SV) obtained via cardiac magnetic resonance imaging (MRI) in patients with Type 1 pulmonary hypertension (PH). The goal was to identify the most suitable parameters for early-stage prognostic evaluation.

Materials and Methods: A total of 35 patients (4 male, 31 female; mean age 61.5 ± 14.3 years) diagnosed with Type 1 PH were included in the study. All patients underwent both transthoracic echocardiography (TTE) and cardiac MRI on the same day to ensure synchronized measurements. Echocardiographic parameters such as TAPSE, RVFAC, RVFWS, and PASP were measured, and coupling indices were calculated. Cardiac MRI-derived ESV/SV was used as the reference standard for RV-PA coupling. Statistical analyses included ROC curves, Pearson correlation, Bland-Altman analysis, and logistic regression to evaluate diagnostic performance and agreement between methods.

Results: Echocardiographic coupling parameters showed strong correlations with cardiac MRI-derived ESV/SV. TAPSE/PASP (AUC = 0.862, $p < 0.001$) and RVFWS/PASP (AUC = 0.821, $p = 0.002$) demonstrated high diagnostic accuracy for identifying high-risk patients. The combination of TAPSE/PASP and RVFWS/PASP further improved predictive performance. Cardiac MRI-derived ESV/SV correlated well with echocardiographic parameters ($r = 0.806$, $p < 0.001$), though systematic biases were noted in Bland-Altman analysis.

Conclusion: Echocardiography-derived coupling parameters, particularly TAPSE/PASP and RVFWS/PASP, are reliable non-invasive tools for assessing RV-PA coupling in Type 1 PH patients. These parameters correlate well with cardiac MRI and can effectively stratify risk,

enabling early intervention. The combination of TAPSE and RVFWS/PASP offers superior predictive value, making it a practical approach for routine clinical evaluation. The study demonstrates that the Tei index/RVOT AT with a cut-off value of 0.49 and TDİ S'/PASP (as a marker of diastolic coupling) with a cut-off value of 1.12 exhibit statistically significant performance in distinguishing high-risk patients as novel parameters

Keywords: Pulmonary hypertension, right ventricle-pulmonary artery coupling, echocardiography, cardiac MRI, TAPSE/PASP, RVFWS/PASP, prognostic evaluation.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda, sağ ventrikül (RV) ile pulmoner arter (PA) dolaşımı arasındaki ilişki olan sağ ventrikül-pulmoner arter eşleşmesinin (RV-PA eşleşmesi) önemi giderek daha fazla anlaşılmaktadır. RV-PA eşleşmesi, RV kasılma gücü ile RV afterload arasındaki ilişkiyi ifade eder ve RV sistol sonu elastansının PA elastansına oranı olarak tanımlanır. [1–5]Bu oran, RV-PA eşleşmesinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir.[6–8] . Sistol sonu basıncın strok hacmine bölünmesiyle elde edilen oran, efektif pulmoner arter elastansı (Ea) olarak tanımlanır ve bu ventriküler afterload'un tüm bileşenlerini içerir.[9] Ventrikülün miyokardiyal kasılma gücünün yükten bağımsız bir parametresi olan ventrikül sistol sonu elastansı (Emax), invaziv veya kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMRI) ile non-invaziv ölçümler kullanılarak hesaplanır. [10]RV-PA eşleşmesi, Ea/Emax oranından hesaplanır. Normal RV fonksiyonel adaptasyonunun, Ea/Emax oranının yaklaşık 0,5 olması normale yakın olarak belirlenmiştir. RV fonksiyonu, miyokardiyal kasılma gücü ile pulmoner vasküler afterload arasındaki karmaşık etkileşime bağlıdır.[11] Normal RV-PA eşleşmesi, yalnızca kalp fonksiyonu ile vasküler direnç uyumlu olduğunda korunabilir. RV afterload artışı durumunda, RV hipertrofisi ve yüke adaptasyon yoluyla RV kasılma gücü artar ve RV fonksiyonu (kardiyak indeks, triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu (TAPSE), sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (RVEF) vb.) normal aralıkta kalıyorsa, RV-PA eşleşmesi korunur. Ancak RV kasılma gücü, RV afterload'u karşılayacak kadar artmadığında RV-PA eşleşmesi bozulur ve bu durum RV disfonksiyonu ile sağ kalp yetmezliğine yol açar. Kronik RV basınç yüklenmesi durumunda, RV-PA eşleşmesinin bozulması, RV uyumsuzluğunun ve nihayetinde RV yetmezliğinin temel nedeni olarak kabul edilir.[12] Bu nedenle, yüksek riskli hastaların zamanında tespit edilmesi, tedavi kararlarının alınması ve hastaların uzun vadeli sağ kalımının iyileştirilmesi açısından önemli klinik etkilere sahiptir.

Bu çalışmanın amacı olarak, PAH hastalarında ekokardiyografi ile ölçülen sağ ventrikül pulmoner arter (RV-PA) eşleşme parametrelerinin (TAPSE/PASP, RVLS/RVSP, RVFAC/RVSP, RVEF/PASP, S'/RVSP, TAPSE/PA AT, TRV MAX / E:E') PAH prognozunda önemli yeri olan sağ ventrikül couplingi göstermedeki etkinliğinin belirlenmesi amacıyla non invaziv altın standart kabul edilen Kardiyak MRG coupling parametreleriyle karşılaştırılması hedeflenmiştir . Ayrıca ESC PAH risk skorlamasında orta ve yüksek riskli hastalar ile ekokardiyokrafik RV coupling

parametrelerinin korelasyonu araştırılmıştır. Erken evre prognostik değerlendirme için en uygun parametrelerin belirlenmesi hedeflenmiştir

2.GENEL BİLGİLER

PULMONER HİPERTANSİYON

2.1 Pulmoner Hipertansiyon Tanımlaması ve Sınıflandırılması

Pulmoner hipertansiyon tanımı hemodinamik değerlendirmeye dayanarak ortalama pulmoner arter basıncının > 20 MMHG üzerinde olmasıdır.[13] Dinlenme durumunda mPAP ortalama 1187 sağlıklı kişide 14.0 ± 3.1 mm Hg olarak ölçülmüştür. İki standart sapma (SD) kullanılarak, normal mPAP' üst sınırı 19 ila 20 mm Hg olarak belirlenmiştir. [14] mPAP ile bu mortalite arasındaki ilişki süreklidir; mPAP yaşa yaşla seviyeleri arttıkça mortalite riski de artar. Özellikle mPAP'da 1 mm Hg'lik bir artış, 20 ila 25 mm Hg aralığında sonucu daha fazla etkilerken, ciddi hastalık seviyelerinde bu etki daha azdır. Ayrıca, normal mPAP yaşla birlikte hafifçe artar ve 50 yaş üstü bireylerde normal mPAP, 22 mm Hg'ye kadar yükselebilir. Bu nedenle, özellikle bu yaş grubundaki semptomatik hastalarda hemodinamiği yorumlarken yaşa bağlı değişiklikleri dikkate almak gerekir. Bu bulgular, mPAP seviyelerinin yaşla birlikte değişebileceğini ve mPAP ile klinik sonuçlar arasındaki sürekli ve doğrusal olmayan ilişkiyi vurgulamaktadır.[15]

Pulmoner hipertansiyon birbiri ile ilişkili iki farklı hemodinamik ve klinik sınıflandırmaya ayrılmaktadır. Hemodinamik olarak: pre-kapiller, izole postkapiller ve kombine pre- ve post-kapiller PH. Bu tanımlamalar, pulmoner arteriyel lezyondan (pre-kapiller) kaynaklanan PH'yi pulmoner venöz yatak veya distal yapılardan (post-kapiller) kaynaklanan bozukluklardan ayırmayı hedefler. Kombine pre- ve post-kapiller PH, pulmoner arteriyel remodelinge neden olan post-kapiller bir süreci ifade eder (artmış PVR ile gösterilir). Klinik olarak ise, bireysel olarak hastaları komorbidite ve demografik profile uygun olarak PH grubuna atamak için kullanılır.[16]

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyon hemodinamik tanımlaması.

Kısaltmalar: CO: Kardiyak output (Kalp debisi), CpcPH: Kombine post- ve pre-kapiler pulmoner hipertansiyon ,IpcPH: İzole post-kapiler pulmoner hipertansiyon ,mPAP: Ortalama pulmoner arter basıncı ,PAWP: Pulmoner arter wedge basıncı, PH: Pulmoner hipertansiyon ,PVR: Pulmoner vasküler direnç,WU: Wood ünite

** 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'ndan alınmıştır.

Kategori	Parametreler

Pre-kapiler PH	mPAP >20 mmHg, PAWP ≤15 mmHg, PVR >2 WU
IpcPH (İzole Post-kapiler PH)	mPAP >20 mmHg, PAWP >15 mmHg, PVR ≤2 WU
CpcPH (Kombine Post- ve Pre-kapiler PH)	mPAP >20 mmHg, PAWP >15 mmHg, PVR >2 WU
Egzersiz PH	Dinlenme ve egzersiz arasında mPAP/CO eğimi >3 mmHg/L/min

Tablo 2. Pulmoner hipertansiyon klinik tanımlaması.

Kısaltmalar: HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon PCH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis PH: Pulmoner hipertansiyon PVOD: Pulmoner veno-oklüzif hastalık

**Simonneau G, et al. *Eur Respir J*. 2019;53(1):801913' dan uyarlanmıştır.

Kategori	**Alt Kategoriler**
1. PAH (Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon)	1.1 İdiyopatik PAH 1.2 Kalıtsal PAH 1.3 İlaç ve toksin kaynaklı PAH 1.4 İlişkili PAH: • Bağ dokusu hastalığı • HIV enfeksiyonu • Portal hipertansiyon • Konjenital kalp hastalığı • Şistozomiyazis

	1.5 Kalsiyum kanal blokerlerine uzun süreli yanıt veren PAH 1.6 Venöz/kapiller tutulum belirgin özellikleri olan PAH (PVOD/PCH) 1.7 Yenidoğanın persistan PH sendromu
2. Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH	2.1 Korunmuş LVEF'li kalp yetmezliğine bağlı PH 2.2 Azalmış LVEF'li kalp yetmezliğine bağlı PH 2.3 Kapak hastalığı 2.4 Post kapiller PH' ye yol açan konjenital/ edinsel nedenler
3. Akciğer Hastalıkları ve/veya Hipoksiye Bağlı PH	3.1 Obstrüktif akciğer hastalığı 3.2 Restriktif akciğer hastalığı 3.3 Karma restriktif/obstrüktif paternli diğer akciğer hastalıkları 3.4 Akciğer hastalığı olmadan hipoksi 3.5 Gelişimsel akciğer bozuklukları
4. Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH	4.1 Kronik tromboembolik PH 4.2 Diğer pulmoner arter tıkanıklıkları
5. Belirsiz ve/veya Multifaktöriyel Mekanizmalı PH	5.1 Hematolojik bozukluklar 5.2 Sistemik ve metabolik bozukluklar 5.3 Diğerleri 5.4 Kompleks konjenital kalp hastalığı

2.1.2 İzole postkapiller pulmoner hipertansiyon

2.1.2.1 Kalp yetmezliği ve kardiyomyopatiler

DEFKY (düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği) hastalarında pulmoner hipertansiyon (PH) prevalansı, PASB >45 mm Hg eşik değeri kullanıldığında %30-50 arasındadır. [17]Bu, mPAP ≈30 mm Hg'ye denk gelir. PASP'deki her 5 mm Hg artış, mortalite riskini %6-8 artırır. Kateter çalışmaları, DEFKY hastalarında PH oranını %62-77 olarak gösterir. İskemik, infiltratif veya madde kullanımına bağlı kardiyomiyopatisi olanlar, idiyopatik kardiyomiyopatisi olanlara göre daha yüksek mPAP değerlerine sahiptir. Miyokarditli hastalarda mPAP'deki her 5 mm Hg artış, mortalite riskini %85 artırır.

KEFKY (korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği) hastalarında PH prevalansı daha yüksektir ve PASP >35 mm Hg, mortalite riskini her 10 mm Hg artışta %30 artırır. [18] SKK çalışmaları, KEFKY hastalarının yarısından fazlasında mPAP >25 mm Hg olduğunu ve bu grubun hastaneye yatış riskinin %33 daha fazla olduğunu gösterir. Obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastaların yarısından fazlasında PH görülür.[19]

2.1.2.2 Kalp kapak hastalıkları

Kapak kalp hastalığında pulmoner hipertansiyon (PH) şiddeti değişkendir. Asemptomatik aort darlığı hastalarının %30-36'sında hafif PH, %20'sinde şiddetli PH görülür. Mitral darlığında PH prevalansı %50'den fazladır ve semptomlarla ilişkilidir. PASP >60 mm Hg olan mitral darlığı hastalarında restenoz ve mortalite riski artar. Şiddetli primer mitral yetmezlikte PH oranı %50'den fazladır ve PH'li hastalarda 5 yıllık sağ kalım %25 daha düşüktür. Sekonder mitral yetmezlikte PH prevalansı DEFKY'dekine benzer (%40). Sert sol atriyal sendrom, PH nedeni olarak genellikle gözden kaçar.[20]

2.1.3 Kombine post kapiller ve prekapiller pulmoner hipertansiyon

Post-kapiller PH'li hastalarda yükselmiş pulmoner vasküler direnç (PVR), izole post-kapiller PH ile aynı risk faktörleriyle ilişkilidir. Bu risk faktörleri diyabet, iskemik kalp hastalığı, kapak hastalığı ve KEFKY gibi sol ventrikül disfonksiyonu nedenlerini içerir. Her iki grup arasında

genetik profil farklılık gösterse de, genetik riskin klinik fenotipleri nasıl etkilediği tam olarak anlaşılamamıştır. Kombine pre-/post-kapiller PH fenotipi, tüm PH hastalarının yaklaşık %15'ini oluşturur ve bu grubun prognozu, izole post-kapiller PH hastalarına benzerdir.[21]

2.1.4 Prekapiller pulmoner hipertansiyon

Prekapiler pulmoner hipertansiyon (PH) tanısı için pulmoner vasküler direnç (PVR) ve pulmoner arter wedge basıncı (PAWP) ölçümleri büyük önem taşır. Normal PVR üst sınırı yaklaşık 2 Wood ünitesi olarak kabul edilir, ancak bu değer yaş ve vücut yüzey alanına göre değişebilir.[22,23] PAWP için geleneksel eşik 12 mmHg olmakla birlikte[24], korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY) tanısında 15 mmHg veya üzeri bir eşik önerilmektedir.[25] Prekapiler ve postkapiler PH ayırımında hasta özellikleri, risk faktörleri ve ekokardiyografik bulgular dikkate alınmalıdır. PAH hastaları, diğer prekapiler PH nedenleri olmadan prekapiler PH ile karakterizedir. PH sınıflandırması, pulmoner basınç artışının ana nedenine göre yapılmalıdır.

2.2 Etyoloji ve risk faktörleri

2.2.1 Grup 1 Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PAH (Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon) çoğunlukla idiyopatiktir ve prevalansı 1 milyon nüfusta 15 ila 52 arasında değişirken, yıllık insidans 2,4 ila 7,1 vaka arasındadır. [26]Klinik profil, 1980'lerde ortalama yaş 36 iken ve hastalık genç kadınlarda daha yaygınken, modern kayıtlarda ortalama yaş 53'e yükselmiştir.[27] Kadın/erkek oranı stabil kalsa da, erkekler özellikle 45 yaş öncesi teşhis edildiğinde daha ağır hastalık yüküne sahiptir. [28] [29]Siyahî hastalarda kadınlarda PAH daha yaygın olabilir, ancak bunun nedeni net değildir. 1980'lerde tedavi seçenekleri sınırlıydı ve sağkalım oranları düşüktü. Günümüzde çoklu ilaç tedavileri sayesinde 3 yıllık sağkalım oranı %84'e yükselmiştir, ancak yaşam süresi ve kalitesi hala kısıtlıdır. Bu bulgular, PAH'nin epidemiyolojisi ve tedavisindeki gelişmeleri yansıtmaktadır.[30]

2.2.1.1 Herediter pulmoner hipertansiyon

Kalıtsal PAH, ailesel PAH ve simplex PAH olarak ikiye ayrılır. BMPR2 varyantı, PAH'nin en yaygın genetik risk faktörüdür ve ailesel PAH vakalarının %70'inde, sporadik iPAH vakalarının ise %10'unda tespit edilir. PAH ile ilişkili 12 gen ve 5 potansiyel gen daha tanımlanmıştır. Özellikle ENG ve ACVRL1 genlerindeki varyantlar, BMPR-2 ile mekanik olarak bağlantılıdır ve herediter hemorajik telenjiektazi-PAH ile ilişkilidir. Bu varyantlar genellikle otozomal dominant kalıtılır ancak düşük penetrans gösterir. PAH hastalarının %30'undan azında nedensel genlerde tek varyantlar bulunur. Bu bulgular, PAH'nin genetik temelini anlamada önemli bir adımı temsil etmektedir.[31]

2.2.1.2 Toksin ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, belirli ilaçlara maruz kalan hastalarda nadir bir komplikasyondur. Bu ilaçlar, çeşitli akciğer sorunlarıyla da bağlantılıdır. Bu durum, ilaçların pulmoner sistem üzerindeki çeşitli olumsuz etkilerini vurgulamaktadır. Yasa dışı metamfetamin kullanımı, birçok ülkede 15-64 yaş arası nüfusun %1'inden fazlasını etkileyen küresel bir sorundur. Metamfetaminler, idiyopatik olmayan PAH vakalarının %18'ine kadarını açıklayabilir, ancak bu konuda kesin veriler eksiktir.[32] İlacın neden olduğu mekanik hasar veya moleküler etkileşimler, pulmoner vasküler yeniden yapılanmaya ve PAH 'a yol açabilir. Metamfetamin kaynaklı PAH' ın prognozu kötüdür; iPAH'ye kıyasla klinik kötüleşme riski iki kat daha fazladır ve 5 yıllık olaysız sağkalım oranı %47'dir. Tirozin kinaz inhibitörü dasatinib de PAH ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu etki muhtemelen ilaç sınıfına özgü değildir. Bu bulgular, toksik maddelerin PAH gelişimindeki rolünü vurgulamaktadır.

2.2.1.3 Sistemik skleroz ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon

Bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH, tüm PAH vakalarının yaklaşık %25'ini oluşturur ve sistemik skleroz (SSc) en yaygın alt tiptir. SSc-PAH prevalansı muhtemelen hafife alınmıştır ve en az 1 milyon kişide 24 vakadır. SSc hastalarında PAH prevalansı %12-20 arasındadır ve PAH, SSc'de önde gelen ölüm nedenidir ve mortalite oranı iPAH'a göre dört kat daha yüksektir.[33] SSc, immün disfonksiyon, inflamasyon ve fibrozis gibi mekanizmalarla çoklu organ hasarına yol açar, bu da pulmoner vasküler tutulumu açıklar. PAH, hem diffüz hem de sınırlı kutanöz SSc'de

görülebilir, ancak interstisyel akciğer hastalığı diffüz SSc'de daha yaygındır. Bu nedenle, kardiyopulmoner hemodinamik anormalliklerin SSc-PAH'den mi yoksa interstisyel akciğer hastalığına bağlı PH'den mi kaynaklandığını ayırt etmek kritik öneme sahiptir. Bu durum, tedavi ve prognoz açısından önemli farklılıklar yaratır.

2.2.1.4 Enfektif pulmoner arteriyel hipertansiyon alt tipleri

Şistozomiyaz, 52 ülkede özellikle Brezilya ve Afrika'da yaygın olan bir parazit enfeksiyonudur. [34]Parazit yumurtaları pulmoner vaskülature ulaşarak granülomatöz yeniden yapılanmaya ve PAH'ye neden olur. Bu durum, gelişmekte olan ülkelerde prekapiller PH'nin en yaygın nedenidir. HIV enfeksiyonu da pulmoner vasküler disfonksiyonla ilişkilidir. HIV popülasyonlarında, viral yükü 500 kopya/mL'den fazla olan ve CD4 hücre sayısı 200 hücre/μL'den az olan hastalarda pulmoner arter basıncı artışı olasılığı sırasıyla 1,27 ve 1,28'dir. Bu durum, risk ayarlı mortalitede 78 % artış ile ilişkilidir.[35] COVID-19'un bazı hastalarda pulmoner vasküler tutuluma ve sağ kalp yetmezliğine yol açtığı bildirilmiştir, ancak uzun vadeli etkileri henüz net değildir. Bu bulgular, enfeksiyöz ajanların pulmoner hipertansiyon gelişimindeki rolünü vurgulamaktadır.[36]

2.2.1.5 Konjenital kalp hastalığı

Büyük hacimli sol-sağ şantı olanlarda veya kalbin giriş/çıkışını etkileyen anatomik sorunlar patojenik pulmoner vasküler remodelinge neden olabilir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada, çocuklarda PH prevalansı 1 milyonda 63,7 olarak bulunmuştur. Bu vakaların %34'ü cerrahi olarak düzeltilebilir şantlara sahipti. Uzun süreli PAH'li hastaların %72'sinde konjenital kalp hastalığı vardı.[37] Bazı kompleks konjenital kalp hastalıkları, pulmoner vasküler ağacın yapısal anomalileri nedeniyle segmental pulmoner hipertansiyona (PH) neden olabilir. Segmental PH'de, akciğerin bir veya daha fazla bölgesi hipertansiftir ve her bölge farklı şiddette PH gösterebilirken, diğer bölgeler hipoplastik olabilir. Ventriküler septal defekt ve sistemik-pulmoner kollaterallerle birlikte görülen pulmoner atrezi, bu durumun en yaygın nedenidir, ancak diğer kompleks KKH'ler de benzer sonuçlara yol açabilir

Pediyatrik kardiyolojideki tanı ve tedavi alanındaki gelişmeler, yetişkin konjenital kalp hastalığı (KKH) ile ilişkili PAH'nin epidemiyolojisini değiştirecektir. Bu değişiklikler, basit KKH'li hasta sayısını azaltacak ve yetişkinlikte PAH geliştiren kompleks lezyonlu veya kapatılmış defektli hasta sayısını artıracaktır. Bu durum, yetişkin KKH popülasyonunun yapısını ve PAH yönetimini etkileyecektir.[38]

2.2.1.6 Pulmoner veno-okluzif hastalık

Akciğer venlerinde muskularizasyon ve sertleşme (sklerotik) değişiklikler, pulmoner veno-oklüzif hastalığının (PVOD) temel bulgularıdır. Bu hastalığın yıllık görülme sıklığı milyon kişi başına 0,1 ile 0,2 arasında tahmin edilmektedir.[39]Risk faktörleri arasında otoimmün bozukluklar, organik solventlere maruz kalma, alkilleyici ajanlarla (özellikle mitomisin ve siklofosfamid) yapılan tıbbi tedaviler ve bazı genetik yatkınlıklar yer alır. PVOD'un yaygınlığı açısından cinsiyetler arasında belirgin bir fark bulunmamaktadır.

2.2.1.7 Portopulmoner hipertansiyon

Portal hipertansiyonla birlikte prekapiler pulmoner hipertansiyon (PH) ve pulmoner vasküler direncin (PVR) 3.0 WU veya üzerinde olması, portopulmoner hipertansiyonun tanımlayıcı özellikleridir. Sirozlu hastaların yaklaşık %5'inde PH görülürken, karaciğer nakli adaylarında bu oran %16'ya kadar çıkabilmektedir. Bu durumun, yüksek kardiyak output (CO) ve karaciğer disfonksiyonuna bağlı endotoksin salınımının yol açtığı etkilerden kaynaklandığı düşünülmektedir.[40] Portopulmoner hipertansiyon, intrapulmoner vazodilatasyon ve hipoksik vazokonstriksiyon bozukluğuyla karakterize olan (PH içermeyen) hepatopulmoner sendromdan ayrı bir klinik tablodur

2.2.2 Grup 2 pulmoner hipertansiyon

2013 Küresel Hastalık Yükü Çalışması, dünya çapında 61,7 milyon kalp yetmezliği (HF) vakası olduğunu ortaya koydu. Bu, 1990'dan bu yana neredeyse iki kat artış anlamına geliyor.[41] Özellikle Avrupa ve ABD'de HF hastalarının %80'inden fazlası 65 yaş üzerindedir. Postkapiler

pulmoner hipertansiyon (PH), tek başına veya prekapiler bileşenle birlikte görülebilir ve özellikle HFpEF hastalarında sıkça karşılaşılan bir durumdur. Bu hastaların en az yarısını etkiler.[42,43] PH, sol taraflı kapak hastalıklarının şiddeti arttıkça daha yaygın hale gelir. Örneğin, ciddi mitral kapak hastalığı olanların %60-70'inde ve semptomatik aort darlığı olanların %50'sinde PH görülebilir.[44,45]

2.2.3 Grup 3 pulmoner hipertansiyon

KOAH hastalarının yaklaşık %90'ında ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) 20 mm Hg'nin üzerindedir, ancak ciddi PH (mPAP >40 mm Hg) sadece %5'inde görülür.[46] Bu nedenle, KOAH'da ciddi PH nadirdir, ancak kor pulmonale riskini artırır. İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında PH, erken evrelerde %8-15 oranında görülürken, ileri evrelerde bu oran üçte ikiye kadar çıkabilir. OSA'da kronik PH nadirdir, genellikle hafiftir ve tedaviyle düzelebilir. Ancak, obezitenin artması nedeniyle OSA, PH için önemli bir risk faktörü haline gelmiştir.

2.2.4 Grup 4 pulmoner hipertansiyon

Luminal pulmoner emboli sonrası hastaların yaklaşık %3'ünde, trombositik in situ pulmoner vasküler yeniden yapılanma nedeniyle pulmoner hipertansiyon (PH) gelişir. [47] Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) için kesin risk faktörleri bilinmemekle birlikte, hastaların yaklaşık %40'ında faktör VIII düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. [48] KTEPH'in klinik yükü, uygun olan ve başarılı pulmoner tromboendarterektomi ameliyatı geçiren hastalarda tamamen azalır. Bu hasta grubu, KTEPH hastalarının yaklaşık üçte ikisini oluşturur.

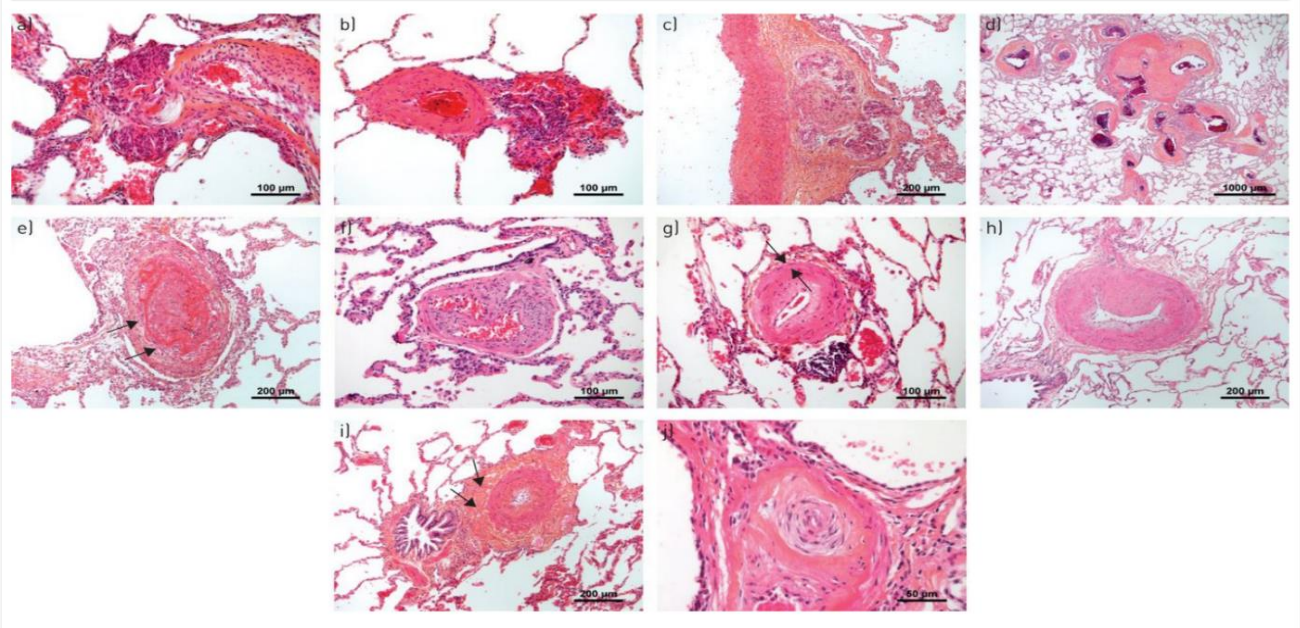
2.2.5 Grup 5 pulmoner hipertansiyon

Grup 5 PH, pulmoner hipertansiyonla ilişkili karmaşık ve çok faktörlü bir hastalık grubudur.[49] Hem prekapiller hem de postkapiller basınç artışı veya pulmoner vasküler yapıya doğrudan etkiler nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu hastalıklarda PH'nin insidansı ve prevalansı genellikle bilinmemekle birlikte, sarkoidozlu yetişkin hastalarda yapılan çalışmalar PH'nin yaygın

olabileceğini ve hastalığın varlığının morbidite ve mortaliteyi artırdığını göstermektedir. Bu bulgular, Grup 5 PH'nin karmaşık yapısını ve klinik önemini vurgulamaktadır[50,51]

2.3 Pulmoner hipertansiyon patoloji

Tüm persistan PH formları, patojenik vasküler yeniden yapılanma ile ilişkilidir. Çoğu PH alt tipinde distal pulmoner arterlerde konsantrik hipertrofi, fibrozis ve mikrotrombotik değişiklikler görülür. Bunun istisnaları arasında konjenital pulmoner stenoz ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastalarında proksimal pulmoner arter tutulumu yer alır. İPAH, bazı konjenital kalp hastalıkları, HIV-PAH ve Şistozomiyaz-PAH'de pleksojenik vaskülopati bulunur. PVOD ve PCH, histopatolojik olarak benzer olup, küçük pulmoner venlerin sklerotik ve fibrotik kalınlaşma nedeniyle tıkanması söz konusudur. EIF2AK4 genindeki biallel mutasyon PVOD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. [31] Sol kalp yetmezliğine bağlı gelişenlerde ise pulmoner venlerde artmış arteriyalizasyon, medial ve intimal kalınlaşma görülür. Bunlar, KEFKY (korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği) ve DEFKY (azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği) hastalarında gözlemlenen kombine pre- ve post-kapiller PH hemodinamik paternine histopatolojik bir temel sağlar.[52] KTEPH'de ise organize pıhtı ve distal pulmoner arterlerde fibrotik lezyonlar temel özelliklerdir. Bu patolojik bulgular, PH'nin alt tiplerine özgü mekanizmaları ve klinik sonuçları anlamak açısından önemlidir.



Şekil 1. a-c) pleksiform lezyonlar**, d)** SiMFis: BMPR2 ilişkili küçük fibrovasküler lezyonlar **e)** Yeni Trombotik Lezyon **f)** Tam Organize Trombotik Lezyon **g)** Konsentrik, Non-Laminar İntima Fibrozu **h)** Eksantrik İntima Fibrozu **i)** Medial Hiperplazi ve Adventisya Fibrozu **j)** Konsentrik Laminar İntima Fibrozu [53]

PAH'ın moleküler temeli, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve diğer hücreler arasındaki karmaşık sinyal etkileşimlerine dayanır. Metabolik düzensizlikler, apoptoza direnç ve epigenetik değişiklikler, hastalığın ilerlemesinde rol oynar. Genetik yatkınlık ve enflamatuar süreçler, bağışıklık hücrelerinin damar içine sızmasına neden olabilir. Enflamatuar bir hasar sonrası T hücreleri (Treg hücreleri) aracılığıyla toleransın bozulması, makrofajlar, mast hücreleri ve B hücrelerinin intrasellüler sızmaya neden olur.[54] Bu mekanizma, HIV ve sistemik skleroz (SSc) gibi bazı PAH formlarını açıklar. Hipoksi, beslenme eksiklikleri ve oksidatif stres gibi faktörler, hastalığı tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir. Mitokondriyal disfonksiyon, hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF)-1α uyarımı sonrası pulmoner arter düz kas hücrelerinin redoks dengesini bozar ve dinamine ilişkin protein-1/siklin B1 sinyalizasyonu yoluyla hücre sağkalımını artırır. NEDD9'un SMAD3 bağlanma bölgesindeki fonksiyonel bir sisteinin oksidatif modifikasyonu, pulmoner endotelde fibriler kollajen birikimine yol açar ve bu durum, PAH'ın potansiyel olarak düzenlenebilir bir moleküler aracısı olarak tanımlanmıştır. [55]

2.3.1 Endotelin yolağı

ET-1, endotel kaynaklı güçlü bir vazokonstriktör ve pro-mitojenik bir peptittir. ET-A reseptörü fosfolipaz C-β aktivasyonuna ve ardından hücre içi kalsiyum (Ca^{2+}) biyoyararlanımının artmasına veya plazma zarı kanallarından Ca^{2+} girişine yol açarak vazokonstriksüyona neden olurken, ET-B reseptörü endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini artırır. PAH'da ET-A'nın etkileri baskındır. ET-1 artışı, sol kalp yetmezliğinde de görülebilir ve pulmoner damar tıkanıklığıyla ilişkilidir.

2.3.2. Prostaglandin I2

PGI2, vazodilatatör, anti-platelet ve anti-enflamatuar bir moleküldür. PAH'da endotel disfonksiyonu nedeniyle PGI2 seviyeleri düşer, bu da vazokonstriksüyon ve tromboza yatkınlığı

artırır. Ayrıca, 5-lipooksijenaz, 5-hidroperoksieikosatetraenoik asit ve lökotrien A4 lipooksijenaz yolak metabolitleri ise damar tonusunu yükseltir ve enflamatuar hücrelerin birikimine yol açar, PAH patolojisini şiddetlendirir.

2.3.3. Nitrik oksit

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve diğer pulmoner hipertansiyon (PH) formlarında, biyoyararlanabilir NO· seviyeleri azalır. Bu azalma, iki ana mekanizma ile gerçekleşir:

Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesinin bozulması, NO· üretimini engeller.

Reaktif oksijen türleri (ROS), NO·'yi peroksinitrit ($ONOO^-$) ve diğer oksidatif türlere dönüştürerek temizler.

2.3.4 Seratonin

Serotonin, PAH'da artan pulmoner endotel triptofan hidroksilaz ekspresyonu nedeniyle yükselir. Bu durum, vazokonstriksiyon, proliferasyon ve BMP sinyalizasyonunun baskılanmasına yol açar. Serotonerjik ilaçlar, PAH gelişimini tetikleyebilir.[56]

2.4 Sağ Ventriküler disfonksiyon ve RV-PA Coupling

Pulmoner hipertansiyon (PH) patofizyolojisinde sağ ventrikül (RV) performansının önemi büyüktür. Azalmış sistolik fonksiyon, düşük ejeksiyon fraksiyonu, kaviter genişleme ve bazı durumlarda hipertrofi, olumsuz klinik sonuçların habercisidir. Sol ventrikül (LV) ile karşılaştırıldığında, RV üçgen şeklindedir, kasılmalarını öncelikle longitudinal düzlemde gerçekleştirir ve klasik Frank-Starling mekaniği ile yönetilmez. Ayrıca, LV kontraktilitesindeki yük bağımlı değişiklikleri tahmin etmek için kullanılan fizyolojik parametreler, RV'nin fonksiyonunu tam olarak yansıtmaz

RV fonksiyonunu anlamak ve tahmin etmek, enerji kullanımının verimliliği kavramına dayanır. Özellikle, RV kardiyak fonksiyonu ile pulmoner vasküler kan akımının ne ölçüde uyumlu olduğu merkezi bir öneme sahiptir. Bu uyum, RV kontraktilitesinin pulmoner arter basıncını sürdürmek

için gereken işe oranı ile belirlenir. Bu ilişki, RV-PA eşleşmesi (RV-PA coupling) olarak adlandırılır

RV-PA eşleşmesini değerlendirmek için RV basınç-hacim ilişkisinin doğrudan ölçülmesi gerekir. Bu ölçümlerden, end-sistolik elastans (Ees), end-sistolik basınç ile end-sistolik hacim arasındaki eğimden belirlenir. Ventrikül afterload'u ise arteriyel elastans (Ea) olarak tahmin edilir; bu, pulmoner vasküler direncin (PVR) bir ölçüsüdür. Ees/Ea oranı, RV-PA eşleşmesini nicelendirir.[57]

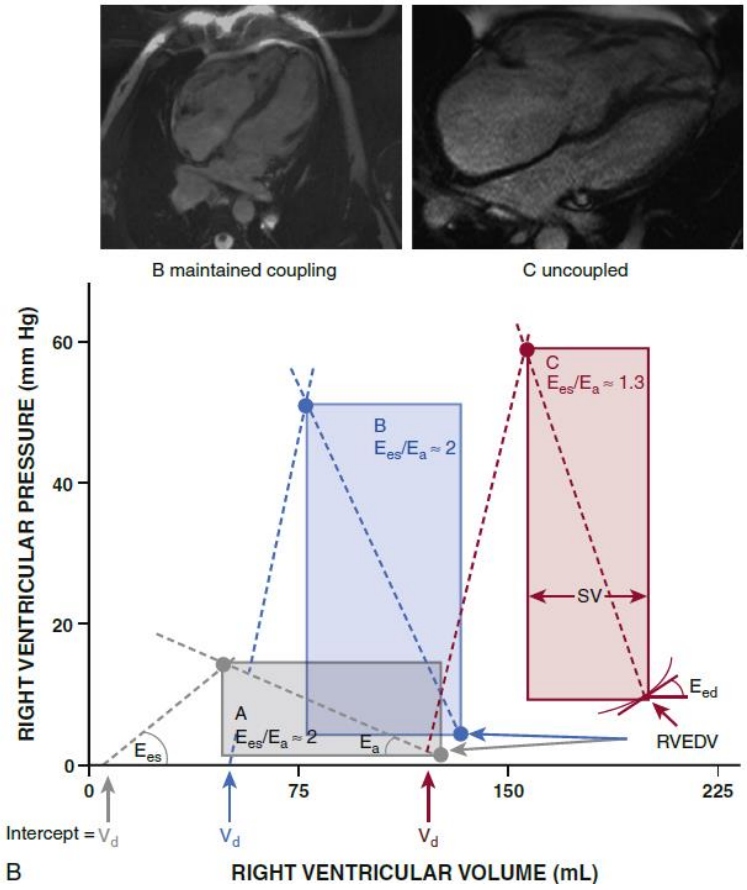
PVR arttıkça, RV hipertrofisi kontraktilitede bir artış sağlayarak bu yüke uyum sağlar. Ancak, ileri aşamalarda daha fazla hipertrofi mümkün değildir veya ters etki yaratır. Bunun yerine, strok hacmini korumak için kaviter genişleme meydana gelir; bu, uyumsuz bir yanıttır. İleri evre PH'da, Ees/Ea oranı düşer. RV, basınç yüklenmesine karşı LV'de görülen adaptif moleküler yanıtlara sahip değildir. RV disfonksiyonu, pre-kapiller, izole post-kapiller ve kombine pre-/post-kapiller PH'nın bir sonucu olarak gözlemlenir.

Altta yatan nedenden bağımsız olarak, pulmoner vasküler hastalığa bağlı kronik sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu, neredeyse tüm organ sistemlerini etkiler. Çoğu durumda semptomlar, kardiyak output (CO) azalmasına bağlı olarak dirençli (sistemik) vasküler yataklarda perfüzyonun bozulması ve sonuçta ortaya çıkan organ hasarı ile ilişkilidir.[58]

PAH'da Nörohumoral Aşırı Aktivasyon: PAH'da, artmış dolaşımdaki katekolamin seviyeleri ve sekonder hiperaldosteronizm gibi nörohumoral aşırı aktivasyon, merkezi kardiyopulmoner hemodinamik ve kalp yetmezliği şiddeti ile ilişkilidir.[59] Bu durum, yeni başlangıçlı depresyon, diyabet mellitus ve metabolik sendrom gibi üçüncül sonuçlara yol açabilir. Bu sonuçlar, egzersiz toleransının bozulması veya diğer yaşamı sınırlayan semptomlarla ilişkilidir.

PAH Alt Tiplerinde Ekstra-Pulmoner Mekanizmalar: Bazı PAH alt tipleri, pulmoner vasküler mekanizmaların ötesinde birincil ekstra-pulmoner mekanizmalar içerir. Örneğin, idiyopatik PAH (iPAH) ile karşılaştırıldığında, sistemik skleroz (SSc) ile ilişkili PAH (SSc-PAH) hastaları, çok daha düşük RV afterload seviyelerinde bile **RV-PA eşleşmesinin bozulduğunu** gösterir.[60] Bu bulgu, artmış RV interstisyel fibrozis ve azalmış maksimum kalsiyum ile aktive edilen kuvvet ile ilişkilidir, bu da SSc-PAH'nın RV kardiyomiyositlerini içeren intrinsik bir

patojenik özelliğini düşündürür



Şekil 2. B Kısmı (Üst): Pulmoner hipertansiyon (PH) hastalarında, RV hacimlerinin eşleşmiş (coupled) ve eşleşmemiş (uncoupled) evrelerdeki durumu gösterilir. Erken evre PH'da, RV-PA eşleşmesi korunur ve RV hacimleri normal sınırlardadır. İleri evre PH'da ise RV hacmi artar ve RV-PA eşleşmesi bozulur (uncoupling). **B Kısmı (Alt):** Basınç-hacim döngüleri, kontrol, erken evre PH ve ileri evre PH'da RV'nin durumunu temsil eder. Kontrol grubunda normal RV basınç-hacim ilişkisi görülürken, erken evre PH'da eşleşme korunmuştur (Ees/Ea normal aralıkta). İleri evre PH'da ise RV hacmi artmış, Ees/Ea azalmış (eşleşme bozulmuş) ve duvar stresi yükselmiştir. **Bölgeler:** A ve B bölgelerinde Ees/Ea normal aralıkta, ventriküloarteriyal eşleşme korunmuş ve duvar stresi benzerdir. C bölgesinde ise hacim artmış, Ees/Ea azalmış (eşleşme bozulmuş) ve duvar stresi artmıştır. Ees (End-sistolik Elastans)-RV kontraktilitesinin , Ea (Arteriyel Elastans)- arteriyel yükün bir ölçüsüdür. PVR (Pulmoner Vasküler Direnç). RVEDV (Sağ Ventrikül End-Diyastolik Hacmi),SV (Stroke Volume, Vd (Hacim Ekseni Kesiti), basınç-hacim eğrisinin hacim ekseniyle kesiştiği noktadır. (From Vonk Noordegraaf A et al. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:236–243.) [61]

2.5 Pulmoner Hipertansiyon Tanı

2.5.1 Klinik prezentasyon ve fizik muayene bulguları

PAH, nefes darlığı, yorgunluk, ödem gibi nonspesifik semptomlarla kendini gösterir. Anjina ve senkop gibi semptomlar acil durum işaretidir. Ancak semptomların belirsizliği, tanıda

gecikmelere neden olur. Özellikle genç hastalarda tanı ortalama 2 yıl gecikebilirken, yaşlı hastalarda PAH sıklıkla gözden kaçar veya yanlış tanı alır.

PAH fizik muayenesinde, P2'nin şiddetli veya paradoksal olması, sağ kalp S3 sesi, RV lift, artmış JVP ve pulsatil karaciğer gibi bulgular sağ kalp yüklenmesini düşündürür. Dekompanse sağ kalp yetmezliği (kor pulmonale), plevral efüzyon, ödem, asit, sistemik hipotansiyon, soğuk ekstremiteler ve mental durum değişiklikleri ile karakterizedir ve acil müdahale gerektirir.

WHO-FC, hem tanı anında hem de takip sürecinde sağ kalımın en güçlü belirleyicilerinden biridir. WHO-FC'nin kötüleşmesi, hastalık ilerlemesinin en önemli uyarıcı göstergelerindendir ve klinik kötüleşmenin nedenlerini belirlemek için ileri tetkikler yapılmasını gerektirir.

Tablo.3 PH, pulmoner hipertansiyon; WHO-FC, Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı[62]

WHO-FC	**Açıklama**
WHO-FC I	Fiziksel aktivitede kısıtlama yok. Normal fiziksel aktivite ile nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya bayılma hissine neden olmaz.
WHO-FC II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlama var. Dinlenirken rahattırlar. Normal fiziksel aktivite ile nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya bayılma hissine neden olur.
WHO-FC III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlama var. Dinlenirken rahattırlar. Normalden daha az fiziksel aktivite nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya bayılma hissine neden olur.
WHO-FC IV	Herhangi bir fiziksel aktiviteyi semptomsuz gerçekleştiremez. Bu hastalarda sağ kalp yetmezliği belirtileri görülür. Nefes darlığı ve/veya yorgunluk dinlenme sırasında bile mevcut olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite rahatsızlığı artırır.

2.5.2 Pulmoner Hipertansiyon Tanısına Entegre Yaklaşım

Semptomlara dayanarak pulmoner hipertansiyon (PH) şüphesi olan hastalar, EKG, göğüs röntgeni ve ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. PH'yi düşündüren bulguları açıklamak için eşlik eden akciğer ve kardiyovasküler hastalıkları değerlendirmeye odaklanılmalıdır. Bu amaçla, bireysel olarak göğüs BT, DLCO ile pulmoner fonksiyon testi ve arteriyel kan gazı analizini öncelikli düşünülmelidir. Egzersiz testleri (6 dakika yürüme testi veya kardiyopulmoner egzersiz testi), semptom yükünü objektif olarak değerlendirmek ve istirahatte görülmeyen egzersize bağlı hipoksemi veya pulmoner mekanik sınır gibi bulguları ortaya çıkarmak için önemlidir.

PH tanısı, sınıflandırılması ve risk stratifikasyonu için kesin tanı sağ kalp kateterizasyonu (RHC) gereklidir. Hemodinamik olarak PH kriterlerini karşılamayan ancak açıklanamayan nefes darlığı olan hastalarda, egzersiz RHC veya invazif kardiyopulmoner egzersiz testi (iCPET), HFpEF veya diğer nedenleri ortaya çıkarabilir. Bu hastalarda, sol atriyal boyutun 4,4 cm'den büyük olması, obezite, atriyal fibrilasyon, 60 yaş üstü olma, ≥2 antihipertansif ilaç kullanımı, ekokardiyografik E/e′ oranı veya tahmini PASP >35 mm Hg gibi bulgular, invazif testlerden kaçınmak için yeterli olabilir çünkü bu bulgular HFpEF'yi işaret eder.[63]

Klinisyenler, PH'nin klinik sınıflandırmasını belirlemek için RHC dahil tüm tanısal verileri entegre etmelidir. PAH (pulmoner arteriyel hipertansiyon) tanısı, genellikle diğer kardiyopulmoner hastalıkların veya bilinen PH risk faktörlerinin olmaması, aile öyküsü, ilaç/toksin maruziyeti veya SSc, HIV, sirotik karaciğer hastalığı gibi ilişkili durumlarla desteklenir. PAH'in diğer PH fenotiplerinden ayrımı, özellikle sol kalp hastalığı risk faktörleri olan ve ciddi PH, yüksek PVR ve normal PAWP ile başvuran hastalarda zor olabilir. Diüretik tedavisi veya volüm yüklenmesinin etkisi, sıvı yükleme testi veya egzersiz testi ile değerlendirilebilir.

İdiyopatik, kalıtsal veya ilaç/toksin kaynaklı PAH şüphesi olan hastalarda, iNO ile yapılan hemodinamik testte pozitif yanıt, vazoreaktif PAH tanısını destekler (negatif yanıt PAH'yı dışlamaz). Vazoreaktif PAH hastaları, uygun şekilde yönetildiğinde daha iyi prognoza sahiptir ve bazı hastalarda hastalık çözülebilir.

Özetle, PH tanısı multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri ve invazif testlerin entegrasyonu ile doğru sınıflandırma ve tedavi planlaması yapılmalıdır.

2.5.3 Elektrokardiyografi

EKG, sağ kalp yapılarında meydana gelen geometrik değişiklikleri gösterebilir. Sağ atriyal genişleme veya sağ ventrikül (RV) hipertrofisi, V1 derivasyonunda R/S oranının 1'den büyük olması veya V1'de R dalga amplitüdünün 7 mm'den fazla olmasıyla gösterilebilir (başka nedenler olmadığı sürece). İleri hastalık evrelerinde, RV strain paterni (V1-V3'te ST segment depresyonu ile birlikte RV hipertrofisi) görülebilir. Öte yandan, sol ventrikül (LV) hipertrofisi ve sol atriyal genişleme, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) yerine sol kalp hastalığına bağlı PH'yi düşündürebilir.

2.5.4 Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi, pulmoner hipertansiyon (PH) ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) taraması için kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir. Ancak, bu yöntem triküspit yetmezlik jetiyle pulmoner arter sistolik basıncını (PASP) tahmin ederken, sağ atriyal basınç, pulmoner vasküler direnç (PVR) veya pulmoner arter wedge basıncı (PAWP) gibi önemli parametreleri doğru ölçemez. Ekokardiyografi ile RHC (altın standart) arasındaki Pearson korelasyon katsayısı (r) 0.60-0.77 arasındadır ve hastaların üçte birinde yeterli triküspit jeti olmadığı için PASP ölçülemez.[64] Bu nedenle, ekokardiyografi tek başına PH tanısı ve prognozu için yeterli değildir.

Ekokardiyografi, RV genişlemesi, RV hipertrofisi, perikardiyal efüzyon gibi sağ kalp patolojilerini değerlendirmede faydalıdır. Pulmoner vasküler distansibilitedeki azalma, RV çıkış yolu Doppler dalga formunda bir "çentik" oluşumuna ve pulmoner arter ivme süresinde kısalmaya neden olur. Bu bulgular normal sol atriyal boyutla birlikte görüldüğünde, PVR'nin 3.0 WU'nun üzerinde olma olasılığı yüksektir. RV kasılması longitudinal bir düzlemde gerçekleştiğinden, iki boyutlu görüntüleme ile RV ejeksiyon fraksiyonunu doğru bir şekilde

hesaplamak mümkün değildir. Bunun yerine, RV serbest duvarının hareketi ölçülebilir. RV fonksiyonunu ölçmek için TAPSE (≤1.7 cm kötü prognozu gösterir), fraksiyonel alan değişimi (FAC), longitudinal miyokardiyal hız (S'), Tei indeksi, speckle tracking ve üç boyutlu ekokardiyografi gibi diğer parametreler kullanılır. [65]Sol atriyal çapın 4.4 cm'den büyük olması, sol kalp hastalığına bağlı PH olasılığını artırır. Ajite salin ekokardiyografisi, intrakardiyak şant veya açıklanamayan hipoksemi durumlarında önerilir.

2.5.5 Kardiyak MRG

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMRG), pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarının değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir.[11] cMRI ile ölçülen sağ ventrikül (RV) hacimleri, RV ejeksiyon fraksiyonu (RVEF) ve stroke volüm (SV), PAH'da prognostik belirleyicilerdir.[66,67] Başlangıç KMRG ölçümleri, mevcut risk skorlarına ek prognostik değer sağlar. Bir yıllık takipte KMRG temelli risk değerlendirmesi, sağ kalp kateterizasyonu (RHC) temelli değerlendirmeye en az eşdeğerdir.[68] KMRG risk değerlendirme parametreleri arasında stroke volüm indeksi (SVI) eşik değerleri ve takipte SV'de 10 mL'lik değişiklik klinik açıdan anlamlı kabul edilir. [69]KMRG, tedavi etkilerinin izlenmesi ve klinik kötüleşmeyi önlemek için tedavi stratejilerinin zamanında uyarlanmasına olanak tanır. Bu bulgular, KN-MRG'nin PAH takibindeki değerini vurgulamaktadır.

2.5.6 Sağ Kalp Kateterizasyonu

SKK, gerçek zamanlı fizyolojik veriler sunarak pulmoner hipertansiyon (PH) sınıflandırması ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik rol oynar. Tam bir RHC çalışması üç ana bölümden oluşur: oksihemoglobin satürasyonu (SaO_2) analizi, intravasküler ve intrakardiyak basınç ölçümleri, kardiyak output (CO) değerlendirmesi ve pulmoner arter wedge basıncı (PAWP) ölçümü.

SaO_2 Profili ve Şant Değerlendirmesi: Superior vena kava (SVC), inferior vena kava (IVC), sağ atriyum (RA), sağ ventrikül (RV) ve pulmoner arterde (PA) SaO_2 ölçümleri, intra- veya ekstra-kardiyak şantı dışlamak için gereklidir. SVC-RA, RA-RV veya RV-PA arasında sırasıyla

≥%7, ≥%5, ≥%5 SaO_2 artışı, anatomik şantı düşündürür. [70]Bu, Eisenmenger fizyolojisi ve sağ-sol şant gibi durumların anlaşılmasına yardımcı olur.

Basınç Ölçümleri ve RV Fonksiyonu: Pulmonik stenoz olmadığında, istirahatte transpulmonik valvüler gradient beklenmez. RV end-diyastolik basıncın (RVEDP) 10 mmHg'nin altında olması, genellikle korunmuş RV fonksiyonunu gösterir.

Kardiyak Output (CO) Ölçümü: CO, direkt pVO_2 analizi (Douglas bag veya metabolik kart) veya dolaylı yöntemlerle (Fick denklemi veya termodilüsyon) ölçülür. CO, PH risk stratifikasyonu ve tedavi yaklaşımı için kritik öneme sahiptir. Ayrıca, pulmoner vasküler direnç (PVR) hesaplamasında kullanılır.

PAWP ve Sol Kalp Hastalığı İlişkisi: PAWP, mitral kapak hastalığı veya pulmoner venöz remodeling olmadığında sol ventrikül end-diyastolik basıncı (LVEDP) yansıtır. PAWP ölçümü, end-ekspirasyonda kaydedilmelidir çünkü geniş torasik dalgalanmalar (özellikle KOAH'ta) PAWP'yi geçici olarak düşürerek pre-kapiller PH tanısını yanıltabilir. Diyastolik transpulmonik gradient (diyastolik PAP − PAWP) ≥7 mmHg ve/veya PVR ≤3 WU ile PAWP veya LVEDP ≥15 mmHg, PH'da combine- sol kalp hastalığının katkısını düşündürür. [71]

Vazoreaktivite Testi: İdiyopatik, kalıtsal ve ilaç/toksin ilişkili PAH hastaları, inhaler nitrik oksit (NO), intravenöz prostasiklin veya intravenöz adenozin ile vazoreaktivite testine tabi tutulmalıdır. Pozitif test, mPAP'de ≥10 mmHg azalma ve mPAP ≤40 mmHg'ye düşme ile (kardiyak output'ta azalma veya değişiklik olmadan) tanımlanır. Bu durum, PAH hastalarının yaklaşık %5'inde görülür. Bu hasta grubunun belirlenmesi, farmakoterapi seçimi ve sonuçlar açısından önemlidir.

Sıvı Yükleme Testi: PAH ile sol kalp hastalığına bağlı PH'yi ayırt etmek, özellikle sınırda anormal PAWP (13-15 mmHg), HFpEF risk faktörleri veya diüretik tedavisi olan hastalarda zor olabilir. Bu durumlarda, 5 dakika içinde 500 mL normal salin verilerek PAWP'deki değişikliğin izlenmesi, gizli LV lusitropik bozukluğu ortaya çıkarabilir. PAWP'de 18 mmHg'nin üzerine çıkması, sol kalp hastalığına bağlı PH'yi düşündürür, ancak evrensel kabul görmüş tanı kriterleri henüz yoktur.[72]

İnvaziv Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (iCPET): Supin veya dik bisiklet ergometrisi, pulmoner arter kateteri, pnömotakograf ve radial arter kateteri ile yapılan iCPET, açıklanamayan

dispnenin patofizyolojik temelini araştırmak için kullanılır. iCPET sırasında, sürekli gaz değişim verileri, seri invaziv hemodinamik ölçümler (PAWP dahil), periferik kan laktatı, pH ve arteriyel oksijen içeriği gibi değişkenlerle entegre edilir. Bu yaklaşım, fiziksel aktiviteyle tetiklenen pulmoner vasküler hastalık (sol kalp hastalığı bileşeni olan veya olmayan), periferik oksijen ekstraksiyon bozuklukları (genellikle mitokondriyal disfonksiyon) veya RV'ye venöz dönüşü etkileyen nörovasküler sendromlar gibi potansiyel bozuklukları belirlemeyi amaçlar. iCPET'e sevk edilen hastaların %20'sinde HFpEF tanısı konulur, bu da yalnızca geleneksel RHC ile statik kardiyopulmoner hemodinamik değerlendirmenin sınırlılıklarını gösterir.[73]

2.5.7 Egzersiz testleri

6 Dakika yürüme testi (6DYT), en yaygın kullanılan egzersiz kapasitesi ölçümüdür. Kolay uygulanabilir, ucuz olması nedenli kabul görmüş önemli bir parametredir. Ancak, 6DYT sonuçları klinik bağlamda değerlendirilmelidir. Test sonuçları, cinsiyet, yaş, boy, kilo, komorbiditeler, oksijen ihtiyacı, öğrenme eğrisi ve motivasyon gibi faktörlerden etkilenir. Sonuçlar genellikle mutlak mesafe (metre) olarak verilir. 6DYT'deki değişim, PAH klinik çalışmalarında sıklıkla birincil veya ikincil sonlanım noktası olarak kullanılır.[74] 1 yıllık mortalite ve sağkalım için en iyi eşik değerler sırasıyla 165 m ve 440 m olarak belirlenmiştir.[75] 6DYT'deki iyileşme, kötüleşmeye kıyasla klinik sonuçlar (mortalite ve sağkalım) üzerinde daha az öngörücü değere sahiptir. Bu bulgular, klinik çalışmalar ve kayıtlar ile tutarlıdır, ancak tüm hastalar için geçerli tek bir eşik değer yoktur.[76] Nabız oksimetresi ile ölçülen SaO_2 ve kalp hızı yanıtlarının eklenmesi, prognostik değeri artırabilir. [77,78]6DYT sırasında gözlenen hipoksemi, daha kötü sağkalım ile ilişkilidir, ancak bu bulgular büyük çok merkezli çalışmalarla doğrulanmayı beklemektedir. ISWT (Artımlı Mekik Yürüme Testi) ve CPET (Kardiyo Pulmoner Egzersiz Testi) gibi alternatif testler, belirli avantajlar sunar, ancak daha geniş çalışmalarla doğrulanmaları gerekmektedir.

2.6 Kapsamlı prognostik değerlendirme, risk analizi ve tedavi hedefleri

2015 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon (PH) Tanı ve Tedavi Kılavuzları'nda yer alan risk değerlendirmesi baz alınarak sırasıyla %5'ten az, %5-10 ve %10'dan fazla olan tahmini 1 yıllık mortalite oranlarına göre güncellenmiş üç kategorili risk modeli oluşturulmuştur. (Tablo.4) [79–81]

Bu tabloada çalışmalarla kanıtlanmış, WHO fonksiyonel sınıf (WHO-FC), 6 dakika yürüme mesafesi (6DYT) ve BNP/NT-proBNP en güçlü prognostik belirteçler olarak öne çıkmıştır.[82–84]

Son dönemde, dört kategorili bir risk değerlendirme modeli geliştirilmiştir. Bu model, WHO-FC, 6MWD ve NT-proBNP için daha hassas kesim değerleri kullanarak hastaları düşük, orta-düşük, orta-yüksek ve yüksek risk olarak sınıflandırmaktadır.[85,86] Bu model, IPAH, HPAH, DPAH, bağ dokusu hastalığına bağlı PAH ve portopulmoner hipertansiyon (PoPH) hastalarında mortaliteyi tahmin etmede üç kategorili model kadar etkili bulunmuştur. Dört kategorili model, özellikle orta risk grubundaki hastaların daha iyi ayrıştırılması ve tedavi kararlarının yönlendirilmesi açısından avantaj sağlamaktadır. Bu nedenle, güncellenmiş tedavi algoritmasına dahil edilmiştir Ancak, başlangıç değerlendirmesi için üç kategorili model kullanılmaya devam edilmektedir.

Eksik veriler, kısaltılmış risk değerlendirme araçlarının önemli bir kısıtlamasıdır. REVEAL Lite 2, bir temel değişken eksik olduğunda doğru tahmin yapabilirken, iki değişken eksik olduğunda doğruluk azalmaktadır. Bu nedenle, risk sınıflandırması için en az üç temel değişkenin kullanılması önerilmektedir. Ancak, eksik veri durumunda WHO-FC veya 6 DYT gibi fonksiyonel bir kriter ile BNP/NT-proBNP kombinasyonu kullanılabilir.[84]

Tedavinin temel hedefi, mümkün olan en düşük risk seviyesine ulaşmaktır. Bu, genellikle 6 dakika yürüme mesafesinin (6 DYT) 440 metreden fazla olması, pik oksijen tüketiminin (pVO2) 15 mL/dak/kg'ı aşması, sağ atriyum alanının 18 cm^2'den küçük olması, kardiyak indeksin 2.5 L/dak/m^2'den yüksek olması ve rutin fiziksel aktivite sırasında semptom yükünün olmaması veya çok hafif olması anlamına gelir. Bu parametreler, hastanın klinik durumunu iyileştirmeyi ve uzun vadeli sağ kalımı artırmayı amaçlar.

Özetleyecek olursak, PAH hastalarında risk temelli ve hedef odaklı bir tedavi yaklaşımı benimsenmelidir. Düşük risk durumunu korumak veya bu duruma ulaşmak tedavi hedefi olmalıdır. Tanı anında üç kategorili model kullanılırken, takip sırasında dört kategorili model tercih edilmelidir. Ek olarak, sağ kalp görüntülemesi, hemodinamik veriler ve bireysel faktörler (yaş, cinsiyet, komorbiditeler, böbrek fonksiyonu) de dikkate alınmalıdır.

Tablo 4. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarının değerlendirilmesi için risk sınıflandırma ölçekleri. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015:903–975 ' dan alınmıştır[87]

1 yıllık mortalite için prognoz belirteçleri	Düşük Risk: <%1	Orta Risk: %5–20	Yüksek Risk: >%20
Mevcut Sağ Kalp Yetmezliği Belirtileri	Yok	Yok	Var
Hastalığın İlerleme Hızı	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Ara- sıra olan senkop	Tekrarlayan senkop
WHO Fonksiyonel Sınıfı	I, II	III	IV
6 Dakika Yürüme Testi	>440 m	165–440 m	<165 m
Kardiyopulmoner Egzersiz Testi	Pik VO2 >15 mL/dk/kg (>%65 predike) VE/CO2eğimi <36	Pik VO2 11–15 mL/dk/kg (%35-65 predike) VE/CO2 eğimi 36–44	Pik VO 2<11 mL/dk/kg (<%35 predike) VE/CO2eğimi >44
NT-proBNP Plazma Düzeyi	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–800 ng/l NT-proBNP 300–1100 ng/l	BNP >800 ng/l NT-proBNP >1100 ng/l
Ekokardiyografi	RA alanı <18 cm² TAPSE/SPAP>0,32 mm/mmhg Perikardiyal efüzyon yok	RA alanı 18–26 cm² TAPSE/SPAP 0,19-0,32 mm/mmhg Yok veya minimal perikardiyal efüzyon	RA alanı >26 cm² TAPSE/SPAP <0,19 mm/mmhg Perikardiyal efüzyon
Kardiyak MR	RVEF>%54 SVİ>40 ml/m² RVESVİ<42 mL/m²	RVEF %37-54 SVİ 26-40 ml/m² RVESVİ 42-54 mL/m²	RVEF <%37 SVİ <26 ml/m² RVESVİ >54 mL/m²
Hemodinami	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 L/dk/m² SVİ>38 mL/m² SvO2>%65	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/dk/m² SVİ 31-38 mL/m² SvO2 %60-65	RAP >14 mmHg CI <2.0 L/dk/m² SVİ <31 mL/m² SvO2 <%60

2.7 Tedavi

Revize edilmiş hemodinamik tanıma göre, mPAP >20 mmHg ve PVR >2 WU olan hastalarda PAH tanısı konulabilir. Ancak, PAH ilaçlarının etkinliği yalnızca mPAP ≥25 mmHg ve PVR >3 WU olan hastalarda kanıtlanmıştır. mPAP <25 mmHg ve PVR <3 WU olan hastalarda veya egzersiz PH hastalarında bu ilaçların etkinliği belirsizdir. PAH gelişme riski yüksek olan hastalar (örneğin, SSc hastaları veya HPAH aile üyeleri), bireysel tedavi kararları için PH merkezlerine yönlendirilmelidir

2.7.1 Genel önlemler

2.7.1.1. Fiziksel aktivite ve rehabilitasyon

2015 ESC/ERS kılavuzları, pulmoner hipertansiyon (PH) hastalarının semptom sınırları dahilinde aktif olmalarını teşvik etmeyi önermiştir. [40] Yapılan çalışmalar, egzersiz eğitiminin egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüme mesafesi, 6DYT) ve yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir. Avrupa'da 10 ülkede 11 merkezde yapılan geniş bir randomize kontrollü çalışma (RCT), PAH/CTEPH hastalarında PAH ilaçları kullanılırken, egzersiz eğitiminin 6DYT'de 34.1 ± 8.3 m, yaşam kalitesinde, WHO fonksiyonel sınıfında (WHO-FC) ve pik VO2'de anlamlı iyileşme sağladığını ortaya koymuştur.[88] Çalışmaların çoğu, medikal tedavi ile stabil durumda olan hastaları içerdiğinden, PAH hastalarının denetimli bir rehabilitasyon programına başlamadan önce optimal farmakolojik tedavi almaları ve klinik olarak stabil olmaları önerilir. PH hastaları için özelleşmiş rehabilitasyon programlarının oluşturulması, bu müdahaleye erişimi daha da artıracaktır.[89]

2.7.1.2 Antikoagülasyon

PAH hastalarında antikoagülasyonu düşündüren histopatolojik ve klinik bulgular mevcuttur. Ancak, bu konuda yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır ve kayıt verileri çelişkilidir. Pıhtılaşma ve fibrinoliz sistemindeki anormallikler, pro-koagülan bir duruma işaret etmektedir.[90] IPAH hastalarında antikoagülasyonun sağkalımı iyileştirebileceği öne sürülse de[91], bu bulgu kesin değildir[92]. Sistemik skleroz (SSc) ile ilişkili PAH'ta ise kayıt verileri ve meta-analizler, antikoagülasyonun zararlı olabileceğini işaret etmektedir. [93,94]CHD'de de antikoagülasyon üzerine RCT'ler bulunmamaktadır. Antikoagülan kullanımı, artmış kanama riski nedeniyle dikkatle değerlendirilmeli ve kararlar bireysel olarak alınmalıdır.

2.7.1.3. Diuretikler

Sağ kalp yetmezliği, sıvı tutulumu ve renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. PH hastalarında sıvı tutulumunu önlemek, yönetimin temel hedeflerinden biridir. Sağ kalp yetmezliği ve ödem gelişen hastalarda sıvı kısıtlaması ve diüretik kullanımı önerilir. Diüretik tedavisi alan hastalar, düzenli kilo takibi yapmalı ve böbrek fonksiyonları ile elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir. Sıvı tutulumu, her zaman sağ kalp yetmezliğine bağlı olmayabilir; PAH tedavisinin bir yan etkisi de olabilir. Bu nedenle, tedavi yaklaşımları bireyselleştirilmelidir.[95]

2.7.1.4 Oksijen

Oksijen tedavisi, PAH hastalarında PVR'yi düşürür ve egzersiz kapasitesini artırır, ancak uzun süreli kullanımın hastalık seyrini iyileştirdiğine dair kanıt yoktur. Konjenital kalp hastalığı ve pulmoner-sistemik şantı olanlar dışındaki PAH hastalarında, patent foramen ovale yoksa, istirahatte hafif hipoksemi görülür. Eisenmenger sendromunda gece oksijen tedavisinin hastalık seyrini değiştirmediği gösterilmiştir. PAH'ta oksijen kullanımına dair kesin veriler olmadığından, KOAH hastalarındaki kanıtlara dayalı öneriler takip edilir. PaO2 <8 kPa veya SaO2 <%92 olan hastalara oksijen tedavisi önerilir.[96,97] Ambulatuvar oksijen, egzersizde semptomatik fayda sağlanabiliyorsa düşünülebilir. Uykuyla ilişkili desatürasyon durumunda ise gece oksijen tedavisi önerilir.

2.7.1.5 Anemi ve demir eksikliği

Demir eksikliği, PAH hastalarında sık görülür ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Serum ferritin ve transferrin satürasyonu ile demir durumu düzenli olarak izlenmelidir. Şiddetli demir eksikliği anemisi (Hb <7–8 g/dL) olan hastalarda i.v. demir takviyesi önerilirken,[98] oral demir formülasyonları genellikle kötü tolere edilir. Ferrous (Fe2+) sülfat, ferröz glukonat ve ferröz fumarat içeren oral demir formülasyonları genellikle kötü tolere edilir ve PAH hastalarında ilaç etkinliği azalabilir.[99] [100]Ferric maltol (Fe3+) gibi yeni oral formülasyonlar umut vaat etse de, bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. [101]Anemisi olmayan PAH hastalarında demir takviyesinin klinik faydası net değildir. Oral ve i.v. demir tedavilerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

2.7.1.6 Aşılama ve psikososyal destek

PAH hastalarına genel bir sağlık önlemi olarak en azından influenza, Streptococcus pneumoniae ve SARS-CoV-2'ye karşı aşı yapılması önerilir.

PH tanısı ve fiziksel kısıtlamalar, hastaların psikolojik ve sosyal yaşamını derinden etkiler. Depresyon, anksiyete ve uyum bozuklukları sık görülür. Hekimler, empatik iletişim kurmalı ve hastaları bilgilendirerek karar sürecine dahil etmelidir. Psikolojik destek ve hasta destek grupları önemlidir.[102] PAH'in ilerleyici doğası nedeniyle, zamanında palyatif bakım planlaması yapılmalıdır.[103]

2.7.2 PAH spesifik tedavi yöntemleri

2.7.2.1.Kalsiyum kanal blokörleri

Akut vazoreaktivite testine olumlu yanıt veren PAH hastaları, CCB'lerle tedaviye iyi yanıt verebilir.[104] Ancak bu durum, özellikle IPAH, HPAH ve DPAH hastalarıyla sınırlıdır. Nifedipin, diltiazem ve amlodipin gibi CCB'ler yaygın olarak kullanılırken [105], amlodipin ve felodipin uzun etkili olmaları nedeniyle tercih edilmektedir. Tedaviye yanıt, 3-6 ay sonra RHC ile değerlendirilmeli ve kalıcı yanıt yoksa ek PAH tedavisi başlanmalıdır. Tatmin edici kronik yanıt gösteren hastalar, CCB tedavisi altında WHO-FC I/II sınıfında olmalı ve belirgin hemodinamik

iyileşme (tercihen mPAP <30 mmHg ve PVR <4 WU) göstermelidir. Tatmin edici yanıt alınamazsa, ek PAH tedavisi başlanmalıdır. Vazoreaktivite testi yapılmamış veya negatif olan hastalara CCB başlanmamalıdır, çünkü ciddi yan etkiler görülebilir. [106]

2.7.2.2 Endotelin reseptör antagonistleri

Endotelin reseptör antagonistleri (ERA'lar), PAH tedavisinde endotelin A reseptörlerinin seçici blokajı veya hem A hem de B reseptörlerinin non-selektif blokajı ile prolierasyonu ve vazokonstriksiyonubloke eder. Teratojeniik etkileri nedeniyle gebelerde kullanılmamalıdır. [107]Ambrisentan, endotelin A reseptörlerini seçici olarak bloke eder ve semptomları, egzersiz kapasitesini ve hemodinamiyi iyileştirir.[108] Periferik ödem insidansını artırır. Bosentan, çift ERA olarak etki gösterir, ancak karaciğer toksisitesi riski nedeniyle düzenli karaciğer fonksiyon testleri gerektirir.[109] Macitentan ise klinik kötüleşmeyi azaltır ve karaciğer toksisitesi göstermez, ancak Hb düzeylerinde düşüşe neden olabilir.[110]

2.7.2.3 Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ve guanilat siklaz stimülatörleri

PDE5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil) ve sGC stimülatörleri (riociguat), nitrik oksit-cGMP yolağını hedef alarak PAH tedavisinde etkilidir. Sildenafil ve tadalafil, egzersiz kapasitesi ve semptomları iyileştirerek hemodinamiyi iyileştirme üzerine etki yapar. [111,112]Yan etkileri genellikle hafif-orta şiddettedir ve çoğunlukla vazodilatasyona bağlıdır (baş ağrısı, yüz kızarması, burun kanaması). Riociguat ise cGMP üretimini doğrudan artırır. Bu ilaçlar, nitratlarla birlikte kullanılmamalıdır çünkü ciddi hipotansiyona neden olabilirler. [113]

2.7.2.4 Prostasiklin analogları ve prostasiklin reseptör agonistleri

Prostasiklin analogları ve agonistleri, PAH tedavisinde güçlü vazodilatasyon sağlar, platelet agregasyonunu inhibe eder ve aynı zamanda sitoprotektif ve anti-proliferatif etkilere sahiptir. [114] Epoprostenol, kısa yarı ömre sahiptir ve sürekli intravenöz infüzyon pompası ve kalıcı tünelli kateter ile uygulanır. İloprost, inhalasyon yoluyla uygulanan bir prostasiklin analogudur. Treprostinil, subkutan, intravenöz, inhalasyon ve oral yolla uygulanabilir. Her üç ilaç da yapılan

randomize kontrolüü çalışmalar sayesinde, benzer mekanizma ile egzersiz kapasitesini, hemodinamiyi ve semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir.[115,116] Selexipag, oral bir prostasiklin reseptör agonistidir ve daha çok klinik kötüleşme riskini önemli ölçüde azaltır. Beraprost ve oral Treprostinil uzun vadeli sonuç faydası gözlenmemiş olup Avrupa'da onaylı değildir. Bu ilaçların en yaygın yan etkileri sistemik vazodilatasyona bağlıdır ve baş ağrısı, yüz kızarması, çene ağrısı ve ishal gibi semptomlar içerir.

2.7.2.5 Aktivin inhibitörleri

Aktivin inhibitörleri, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β) süperailesinin bir parçası olan aktivin, miyostatin ve BMP (bone morphogenetic protein) sinyal yolaklarını modüle eder. Bu moleküller, hücre proliferasyonu, inflamasyon ve fibrozis gibi süreçlerde kritik rol oynar. PAH'ta, aşırı aktivin sinyalizasyonu, pulmoner damarlarda düz kas hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına ve vasküler remodeling'e yol açar.

Sotatercept, rekombinant bir füzyon proteini olarak, aktivin reseptör tip IIA (ActRIIA) üzerinden etki gösterir. PAH patogenezinde rol oynayan aşırı BMP (bone morphogenetic protein) ve aktivin sinyalizasyonunu modüle eder. Bu sinyal yolaklarının inhibisyonu, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinin aşırı çoğalmasını ve damar duvarı kalınlaşmasını (remodeling) engelleyerek pulmoner vasküler direnci azaltır. Ayrıca, endotel disfonksiyonunu düzenleyerek anti-inflamatuar ve anti-fibrotik etkiler gösterir. Sotatercept'in yakın gelecekte onay alması, remodeling odaklı tedavilerin klinik kullanımını hızlandırabilir.[117]

2.7.3 Girişimsel yöntemler ve end-stage hastalık

PAH hastalarında hastalık ilerlemesi gösteren veya iyileşme belirtisi göstermeyen durumlarda, eskalasyon eşiği düşük tutulmalıdır. Kalp, özellikle böbrek yetmezliği gibi organ hasarları, progresif kötüleşme riskine işaret eder ve tedavi planının gözden geçirilmesini gerektirir. İlk tedavi yaklaşımına yetersiz klinik yanıt veren hastalarda, bilateral akciğer nakli değerlendirmesi düşünülmelidir. Bazı serilerde PAH hastalarında nakil sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %75'e kadar çıkmış olsa da, uygun donör akciğer bulunması hala sınırlıdır. Nakil öncesi köprüleme tedbirleri arasında sağ ventrikül destek cihazı veya veno-arteriyel ekstrakorporeal membran

oksijenasyonu (V-A ECMO) bulunur, ancak bunların kesin endikasyonları ve en uygun klinik profili net değildir. Akciğer nakli adayı olmayan hastalarda semptomları hafifletmek için balon atriyal septostomi[118], perkütan Potts şantı[119] gibi sağdan sola şant oluşturan girişimsel yöntemler düşünülebilir. Bunlar dışında Pulmoner arter denervasyonu (PADN), PAH'de artmış sempatik aktiviteyi hedef alan deneysel bir tedavi yöntemidir. PVR'yi azaltıp egzersiz kapasitesini artırabileceğini gösterse de geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır[120]

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Etik Kurul

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2024/06-17 numaralı kararı ile onay alınmıştır. Tüm hastalaradan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

3.2 Çalışma Örneklemi

Bu çalışmaya Ocak 2024- Şubat 2025 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalına başvuran Tip 1 Pulmoner Hipertansiyon tanısı ile takip edilen 18 yaş üstü hastalar alındı. 18 yaş altı olan, çalışmaya katılmak istemeyen ve başka sebeplere bağlı pulmoner hipertansiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yaş ortalaması 61,53±14,3 olan 4 erkek ve 31 kadın olmak üzere toplam 35 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.3 Hasta seçimi ve çalışma verilerinin toplanması

Çalışmaya dahil olan bütün hastalar tıbbi öykü, kullandığı ilaçlar, fizik muayene ile birlikte değerlerindirildi ve bu bilgiler kaydedildi.

Yakın zamanlı veya aynı günde yapılan rutin biyokimya, tam kan sayımı, BNP düzeyi, 6 Dakika Yürüme Testi ve EKG parametreleri değerlendirildi. Belirlenen randevu tarihinde 2D ve 3D Transtorasik Ekokardiyografi (TTE) ve Kardiyak MRI tetkikleri yapıldı.

Ekokardiyografik inceleme, sol lateral pozisyonda " Vivid S7 " ekokardiyografi cihazının "4Vc-D" probu kullanılarak, parasternal uzun aks, parasternal kısa aks ve apikal iki boşluk, apikal dört boşluk, apikal beş boşluk görüntülerden yapıldı. Ekokardiyografik ölçümlerde Amerikan ve Avrupa Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği kriterler baz alındı. TTE görüntüleri kayıt altına alındı. TTE'de hastaların sağ ventirkül çaplarına, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna ve kapaklardaki darlık ve yetmezlik parametrelerine, sağ atrium çapına, sağ ventrikül triküspid anüler düzlemin sistolik yer değiştirmesi (TAPSE) değerine, sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimine (RVFAC), sağ atrium alanına, pulmoner arter çapına, sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon zamanı (RVOT AT), sağ ventrikül çıkış yolu hız- zaman indeksi (RVOT

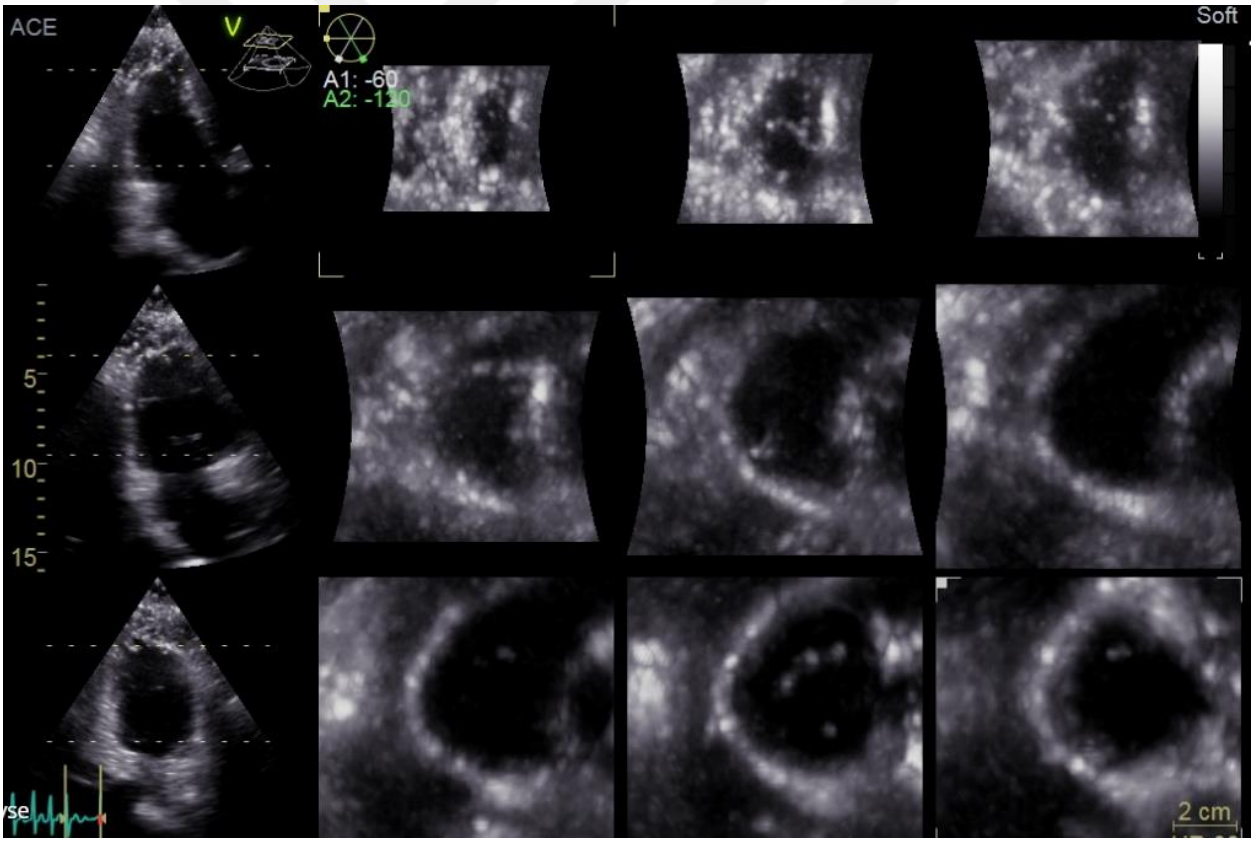
VTİ), sistolik pulmoner arter basıncı (SPAP), sağ ventrikül serbest duvar longitidunal straini (RVLS), sağ ventrikül lateral triküspit annulustann (TDI S') parametrelerine bakıldı.

Alınan 3D görüntülerle EchoPAC™ yazılımı kullanılarak 3D RVEF, stroke volüm (SV), end-sistolik volüm (ESV) ve 2D ile bakılan diğer parametrelerin tekrari ölçümleri yapıldı.

Yine aynı günde çağırılan hastalarda Kardiyak MR tetkiki ile stroke volüm (SV), end-sistolik volüm (ESV), RVEF, pulmoner kapak maksimum velosite hızı (PSV MAX), pulmoner yetmezlik regürjitasyon fraksiyonu (PY RF) parametrelerine bakıldı.

3.4 İki boyutlu ve 3 boyutlu ekokardiyografik ölçümler

Şekil 3. 3 boyutlu ekokardiyografik ölçüm



3.4.1 Sağ ventrikül fonksiyonel ölçümleri

3.4.1.1 Triküspit anüler düzlemin sistolik yer değiştirmesi (TAPSE)

Apikal dört boşluk görünümünde, M-Modu imlecini lateral triküspit anülüs üzerine ve diyastol sonundan sistol sonuna kadar apeksin kaydettiği en uzak mesafe ölçüldü.

3.4.1.2 Triküspit S' velositesi ölçümü (TDİ S')

Sağ ventrikül lateral triküspit annulus seviyesine yerleştirilen PW doppler kaydında pik sistolik dalga velositesi cm/s cinsinden ölçümü yapıldı

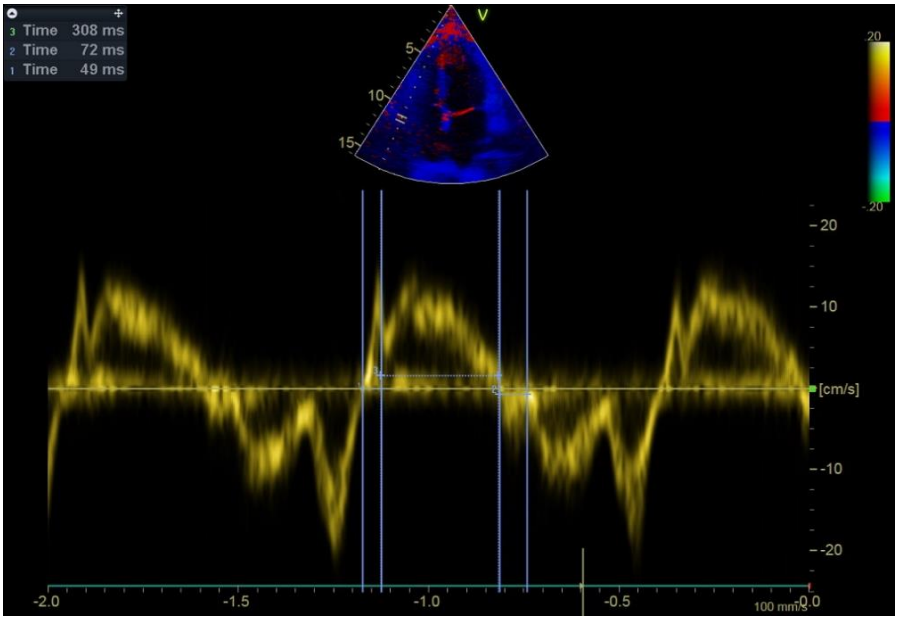
3.4.1.3 Sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon zamanı ölçümü (RVOT AT)

Eksipiryum sonu parasternal uzun aks görünümünde, pulmoner kapağın hemen proksimaline PW doppler yerleştirilerek ölçüm yapıldı. Doppler ışını ile pulmoner akış ışınının aynı hizada olmasına dikkat edildi.

3.4.1.4 Tei indeksi (RV MPİ)

Tei indeksi, apikal dört boşluk görünümden renkli doppler ile (RV MPI) = IVCT + IVRT / RVET formülü kullanılarak tei indeks ölçümleri yapıldı.

Şekil 4. Tei İndeksi ölçümü



3.4.1.3 Fraksiyonel alan değişimi (RV FAC)

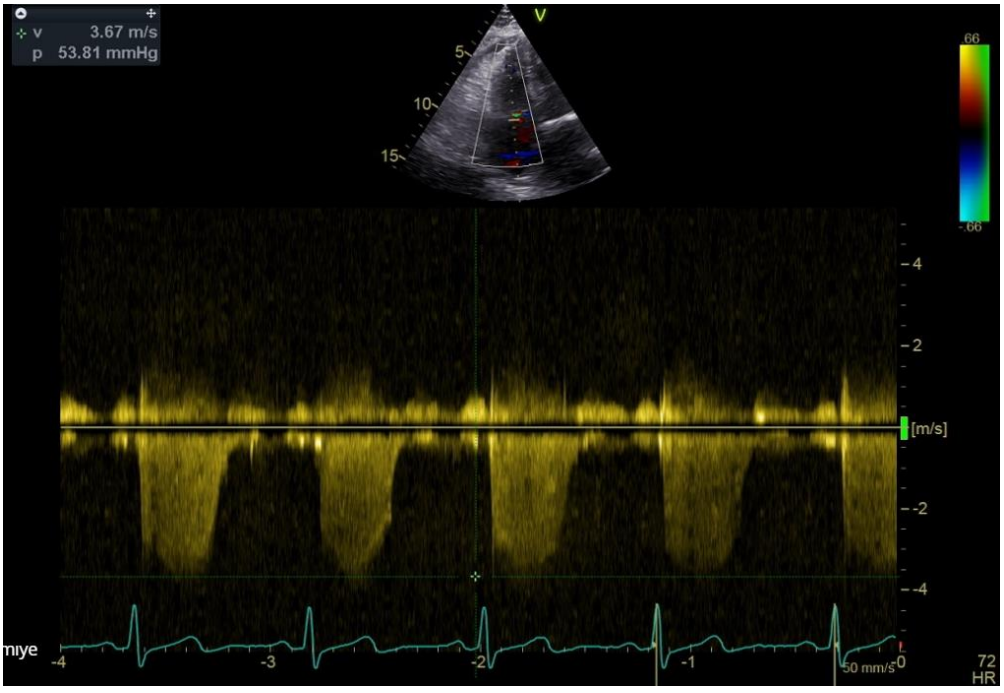
Apikal dört boşluk görünümünde sistol sonu ve diyastol sonu alan ölçümü yapılarak RV fraksiyonel alan değişikliği (%) = (diyastol sonu alan - sistol sonu alan)/diyastol sonu alan formula ile hesaplandı.

3.4.1.4 Sistolik pulmoner arter basıncı (SPAP)

Triküspit yetersizliği jetinin hızı, Bernoulli denklemi kullanılarak hesaplanır ve bu değere sağ atriyal basınç eklenerek sağ ventrikül sistolik basıncı bulunur. Sürekli dalga (CW) Doppler tekniği ile triküspit yetersizliği jetinin kaynaklandığı noktada zirve hızı ölçülür. Bu hızın karesi alınır ve dört ile çarpılarak elde edilen değere, inferiyor vena kavanın çapı ve kollabilitesine göre 5-15 mmHg eklenir. Bu şekilde sağ ventrikül sistolik basıncı hesaplanır.

Çalışmada yer alan hastalarda pulmoner kapak veya sağ ventrikül çıkış yolunda herhangi bir darlık bulunmadığı için, hesaplanan sağ ventrikül sistolik basıncının sistolik pulmoner arter basıncına eşit olduğu kabul edildi. Ölçümler sırasında triküspit yetersizliği jeti ile ultrason dalgasının birbirine paralel olmasına özen gösterildi. Ayrıca, CW Doppler görüntüsünde pik değerin en belirgin olduğu nokta seçilerek ölçüm yapıldı.

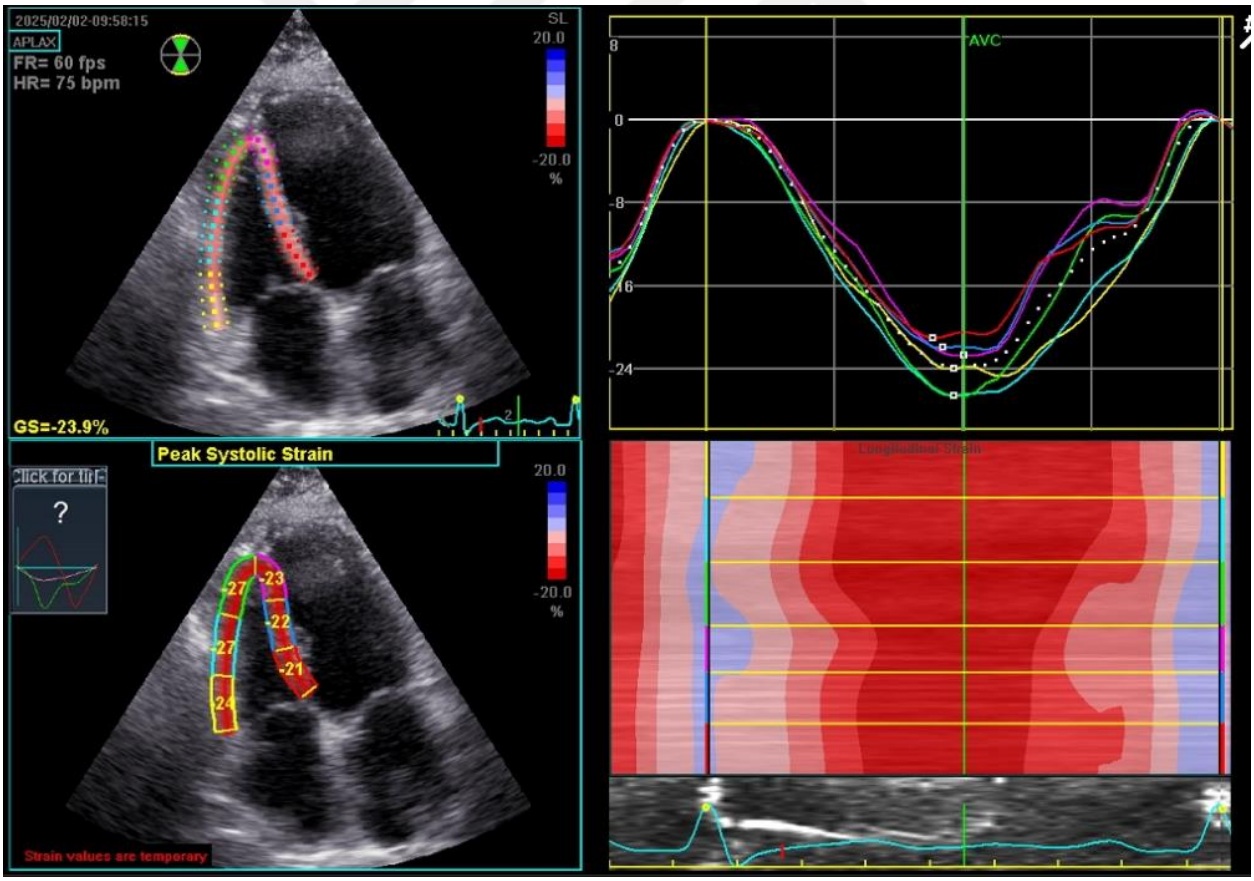
Şekil 5. PASP ölçümü



3.4.1.5 Sağ ventrikül serbest duvar longitidunal straini (RVFWS)

RV apikal görüntüleme üzerinden 2 boyutlu longitidunal strain değerleri protokole uygun şekilde değerlendirildi. İşlem için GE-Vingmed firmasına ait EchoPAC yazılımı (versiyon 113.0.3, Q-Analysis paketi) kullanıldı. Sağ ventrikül serbest duvarı bazal, orta ve apikal olmak üzere üç segmente ayrıldı. Sistol sonu bir karede RV endokardiyal sınır manuel olarak işaretlendikten sonra, ilgi alanı otomatik olarak belirlendi ve RV duvar kalınlığını kapsayacak şekilde manuel ayarlamalar yapıldı. RV serbest duvar longitudinal strain, septal segmentler hariç tutularak, lateral bazal, orta ve apikal segmentlerin ortalaması alınarak hesaplandı. Bozulmuş RV serbest duvar longitudinal strain, >%−23 olarak kabul edildi.

Şekil 6. RV FWS ölçümü



3.5 Kardiyak MRG

MRG incelemeleri, hastanemizde bulunan 1,5 Tesla MRG cihazı (Gyroscan Achieva, Philips, ACS-NT) ile gerçekleştirilmiştir. İnceleme sırasında kullanılan rutin sekanslar ve parametreler: SSh_BTFE_M2D - Aksiyel, SSh_BTFE_M2D – Koronal, csBTFE-BH - Sağ Kalp İki Oda, csBTFE-BH - Sağ Kalp Dört Oda, csBTFE-BH - Kısa Aks, csBTFE-BH - Sağ Ventrikül Üç Oda, QFlow - Pulmoner Kapak

Pulmoner hipertansiyon değerlendirmesi amacıyla kardiyak MRG'de şu parametreler incelendi: Pulmoner trunk çapı, Sağ ventrikül boyutları (end-diyastolik sağ ventrikül çapı), Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (RVEF), Sağ ventrikül volümetrik ölçümleri (stroke volüm, end-diyastolik ve end-sistolik volümler), İnterventriküler septal hareketin değerlendirilmesi (D-shape, diskinezi varlığı), Pulmoner kapaktan regürjitasyon varlığı ve regürjitasyon fraksiyonu (pulmoner yetmezlik-PY), Pulmoner kapak üzerindeki peak sistolik akım hızı (pulmoner stenoz-Ps değerlendirmesi)

Bu ölçümler, fonksiyonel kardiyak MRG sekansları ve faz kontrast (flow) MRG görüntüleme ile elde edilmiştir.

3.6 İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, ABD) kullanıldı. Normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro Wilk ve histogram incelemeleriyle değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilirken, normal dağılıma uymayanlar medyan (çeyrekler arası aralık) şeklinde sunuldu. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

Gruplar arası varyans homojenliği Levene testi ile analiz edildi normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Anova testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde beklenen hücre frekanslarının düşük olması nedenli Monte Carlo simülasyon yöntemiyle Fisher's exact testinden yararlanıldı. ROC eğrileri çizilerek Youden indeks yöntemiyle optimal kesim değerleri belirlendi. Tanısal performans duyarlılık, özgüllük ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde Pearson korelasyon katsayısı ve Bland-Altman yöntemleri kullanılarak parametreler arası uyum değerlendirildi. Pearson korelasyon analizi ile değişkenler arasındaki

doğrusal ilişkinin derecesi incelendi. Korelasyon katsayıları 0.30 altında zayıf, 0.30-0.70 arasında orta, 0.70 üzerinde ise güçlü ilişki olarak yorumlandı.

Bland-Altman analizleri ile parametreler arası sistematik farklılıkları belirlemek amacıyla uygulandı. Bu analizlerde ortalama fark (bias) ve %95 uyum sınırları hesaplanarak grafiksel olarak sunuldu. Ölçümlerin ortalamaları ile farkların dağılımı görselleştirildi ve potansiyel sistematik hatalar değerlendirildi.

Metodların karşılaştırılmasında Pearson korelasyonu ilişki derecesini gösterirken, Bland-Altman analizleri mutabakat düzeyini objektif olarak ortaya koydu. Her iki analiz yöntemi de çalışmanın güvenilirliğini desteklemek amacıyla kullanıldı. Korelasyon sonuçları ilgili tablolarda, Bland-Altman grafikleri ise şekiller bölümünde sunuldu.

Ara-yüksek risk profiliyle ilişkili bağımsız RV parametrelerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri gerçekleştirildi. Bootstrap analizleri, parametre tahminlerinin güvenilirliğini değerlendirmek için kullanıldı. PASP endeksli ve endekssiz olmak üzere iki farklı model oluşturuldu. Tüm değişkenler optimal kesim değerlerine göre ikili değişkenler olarak modele alındı. Tek değişkenli analizde anlamlılık gösteren değişkenler ($p<0.05$), olabilirlik oranı istatistiklerine dayalı ileriye doğru seçim yöntemiyle çok değişkenli analize dahil edildi. Çoklu bağlantı problemi varyans şişirme faktörü (VIF) ile değerlendirildi ve $VIF<5$ olması çoklu bağlantı olmadığını gösterdi. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

4.BULGULAR

Çalışmada pulmoner hipertansiyon hastalarının risk sınıflandırmasına göre (düşük, orta ve yüksek risk) yapılan karşılaştırmalı analizler, gruplar arasında önemli klinik, hemodinamik ve görüntüleme bulguları açısından belirgin farklılıklar ortaya koymuştur.

Yaş dağılımı analizinde, yüksek risk grubundaki hastaların (75.2±6.8 yıl) düşük (55.5±12.1 yıl) ve orta risk (57.3±14.1 yıl) gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yaşlı olduğu belirlenmiştir ($p=0.003$, $F=7.986$). Cinsiyet dağılımı tüm gruplarda kadın predominansı göstermekle birlikte, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.094$). Vücut yüzey alanı (BSA) açısından gruplar benzer özellikler göstermiştir ($p=0.646$).

NYHA fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre, düşük risk grubundaki hastaların tamamı (%100) NYHA Klas 1-2 iken, yüksek risk grubunda hastaların %88.9'u NYHA Klas 3-4 olarak değerlendirilmiştir ($p=0.001$). Altı dakika yürüme testi mesafesi, risk grupları arasında dramatik farklılıklar göstermiştir (düşük risk: 482.7±116 m, orta risk: 357.6±120 m, yüksek risk: 21±108 m; $p<0.001$, $F=12.02$). BNP düzeyleri de risk kategorileriyle paralel artış göstermiştir (düşük risk: 45.6±36 ng/L, orta risk: 247±287 ng/L, yüksek risk: 536±444 ng/L; $p=0.004$, $F=6.5$).

Sağ kalp kateterizasyon verileri incelendiğinde, kardiyak indeks (KI) değerleri düşük risk grubunda (3.3±1.1 l/dak/m2) anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p=0.014$, $F=4.95$), sağ atriyal basınç (RAP) değerleri gruplar arasında benzerlik göstermiştir ($p=0.44$). Pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) değerleri yüksek risk grubunda (117.3±4.5 wood ünite) belirgin şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.016$, $F=4.99$). Ancak ortalama pulmoner arter basıncı (PAP) ve pulmoner vasküler direnç (PVR) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürzyonu (TAPSE) değerleri risk gruplarına göre anlamlı şekilde azalma göstermiştir (düşük risk: 23.7±4.4 mm, yüksek risk: 16.9±3.7 mm; $p=0.016$, $F=4.74$). Tei indeksi yüksek risk grubunda (0.6±0.1) belirgin şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.029$, $F=3.96$). Üç boyutlu ekokardiyografi ile ölçülen parametrelerden 3D ESVi'nin yüksek risk grubunda (22.4±12 ml/m2) artma eğilimi gösterdiği, bu farkın istatistiksel anlamlılık sınırına yaklaştığı görülmüştür ($p=0.07$, $F=2.87$). RV global fonksiyon göstergesi olan 3D RVEF değerleri ise düşük risk grubunda (%56.8±9.9) daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p=0.13$).

Kardiyak MR ile ölçülen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren bir parametre bulunmamıştır. Ancak RVEF MR değerlerinin düşük risk grubunda (54.0±6.3%)

Tablo 5. Tip 1 Pulmoner hipertansiyon risk katmanlarına göre değişken analizler

Değişkenler	Düşük risk N=10	Orta risk N=16	Yüksek risk N=9	P değeri	F değeri
Yaş	55,5±12,1	57,3±14,1	75,2±6,8	**0,003**	**7,986**
Kadın	10 (%100)	12 (%75)	9 (%100)	0,094	
BSA, m2	1,8±0,18	1,8±0,3	1,7±0,2	0,646	0,443
NYHA FK *n* (%)					
Klas 1-2	10 (%100)	13(%81,13)	1 (%11,1)	**0,001**	
Klas 3-4	0 (%0)	3(%18,8)	8 (%88,9)		
6 Dakika Yürüme testi, m	482,7±116	357,6±120	211±108	**0,000**	**12,02**
BNP, ng/L	45,6±36	247±287	536±444	**0,004**	**6,5**
Perikardiyel mayi	2 (%20)	2 (%20)	3 (%33,3)	0,49	
Etiyoloji					
İdiyopatik	7 (%70)	10 (%62,5)	3 (%33,3)	0,44	
MCTD	3 (%30)	5 (%31,3)	4 (%44,4)		
Portopulmoner HT	0 (%0)	1 (%6,3)	2 (%22,2)		
Tedavi					
Tekli	4 (%40)	4 (%26,7)	2 (%22,2)	0,88	
İkili	4 (%40)	7 (%46,7)	4 (%44,4)		
Üçlü veya İV prostanoid	2 (%20)	4 (%26,7)	3 (%33,3)		
Sağ kalp kateterizasyonu					
Kİ, l/dak/m2	3,3±1,1	2,25±0,6	2,6±0,8	**0,014**	**4,95**
RAP, mmHg	6.2±6.2	8.0±6.3	9.7±4.0	0,44	0,85
PAP, mmHg	65.5±28.7	75.8±12.1	74.1±31.1	0,651	0,43
PVR, wood ünite	7.6±5.2	8.4±5.7	7.8±4.0	0,934	0,69
PCWP, wood ünite	9,87±4,87	11,6±4,71	11,73±4,5	**0,016**	**4,99**
Ekokardiyografi					
TAPSE, mm	23.7±4.4	17.8±3.6	16.9±3.7	**0,016**	**4,74**
RVFAC, %	47.7±10.8	40.4±12	44.5±14.3	0,350	1,08
S′, cm/s	13.2±2.8	11.7±2.5	11.6±2.8	0,329	1,15
PASP, mmHg	57.2±20.4	64.1±20.1	75.3±18.1	0,14	2,02
RVFWS	24.0±4.9	20.9±5.6	20.9±6.4	0,286	1,30
Tei index	0.48±0.1	0.47±0.1	0.6±0.1	**0,029**	**3,96**
RVOT AT	97.1±16.2	93.5±29	83.7±12.8	0,41	0,91
3D RVEF	56.8±9.9	49.7±9.7	47.6±10.9	0,13	2,2
3D ESVi	11.1±6.4	18±11.1	22.4±12	0,07	2.87
3D SVi	13.6±4	15.7±7.2	20.4±10.4	0.16	1,92
Kardiyak MR					
ESVi	38.8±13	49.5±20.7	54.7±32.6	0,31	1,22
SVi	43.7±10.5	47.1±18.1	49.1±26.3	0,2	0,82
RVEF MR	54.0±6.3	46.9±8.8	47.8±10.4	0.15	2,01

nispeten daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Etiyolojik dağılım açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.44). Tedavi stratejileri açısından da gruplar arasında belirgin farklılık gözlenmemiştir (p=0.88). Ancak yüksek risk grubunda intravenöz prostanoid kullanım oranlarının (%33.3) diğer gruplara göre nispeten daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Tablo 5'te yüksek orta risk grubuna göre ekokardiyografik parametrelerin tanısal performansları detaylı olarak analiz edilmiştir. Analizler sonucunda, triküspit anüler düzlem sistolik ekskürzyonu (TAPSE) ve pulmoner arter sistolik basıncı (PASP) ile normalize edilmiş TAPSE/PASP oranının en yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu belirlenmiştir. TAPSE parametresinin eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0.864 olarak hesaplanırken, TAPSE/PASP oranının AUC değeri ise 0.862 olarak bulunmuştur. Her iki parametre de istatistiksel açıdan oldukça anlamlı sonuçlar vermiştir ($p<0.001$).

PASP ile normalize edilen diğer parametrelerin de önemli tanısal değer taşıdığı gözlemlenmiştir. Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişikliğinin PASP'a oranı (RV FAC/PASP) 0.834 AUC değeriyle, sağ ventrikül serbest duvar strainin PASP'a oranı (RVFWS/PASP) 0.821 AUC değeriyle ve üç boyutlu sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun PASP'a oranı (3D RVEF/PASP) ise 0.832 AUC değeriyle kayda değer tanısal performans sergilemiştir. Bu bulgular, PASP ile normalizasyon işleminin sağ ventrikül fonksiyon parametrelerinin tanısal değerini artırdığını göstermektedir.

Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişikliği (RV FAC), sağ ventrikül serbest duvar straini (RVFWS) ve üç boyutlu sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (3D RVEF) parametrelerinin yüksek spesifite değerleri (>0.9) gösterdiği, ancak sensitivite değerlerinin nispeten düşük kaldığı (~0.5) tespit edilmiştir. Buna karşılık, TAPSE/PASP ve RVFWS/PASP gibi PASP ile normalize edilmiş parametrelerin daha dengeli bir spesifite-sensitivite profili sergilediği, özellikle sensitivite değerlerinin 0.8'in üzerinde olduğu görülmüştür.

Üç boyutlu ekokardiyografi ile ölçülen parametrelerden 3D RVEF ve RVFWS'nin tanısal değer taşıdığı, geleneksel yöntemlere ek katkı sağladığı belirlenmiştir. RV FAC/PASP kombinasyonunun özellikle yüksek sensitivite (0.9) göstermesi dikkat çekici bir bulgu olarak kaydedilmiştir. Doku Doppler görüntüleme ile ölçülen triküspit anüler sistolik hareket hızı (TDI S') ve bunun PASP ile normalize edilmiş hali (TDI S'/PASP) parametrelerinin orta düzeyde

tanısal performans gösterdiği (AUC ~0.72-0.83), üç boyutlu ölçülen stroke hacminin end-sistolik hacme oranının (3D SV/ESV) ise orta düzeyde tanısal güce sahip olduğu (AUC: 0.757) tespit edilmiştir.

Manyetik rezonans tabanlı parametreler arasında, manyetik rezonans ile ölçülen sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (RVEF MR) yüksek spesifite (1.0) göstermesine rağmen düşük sensitivite (0.476) sergilediği görülmüştür. Manyetik rezonans ile ölçülen atım hacminin end-sistolik hacme oranı (MR SV/ESV) ise istatistiksel anlamlılık eşiğini karşılamamıştır (p=0.074).

Tablo 6. Orta yüksek risk grubunu belirlemede sağ ventrikül fonksiyonel ve coupling parametrelerinin ROC eğrileri

Değişkenler	AUC	Cut-off	Spesifite	Sensitivite	P değeri
RV FAC	0,713	39	0,929	0,500	**0,03**
TAPSE	0,864	18,5	0,857	0,714	**<0,001**
RVFWS	0,731	-19,95	0,929	0,524	**0,022**
TDİ S’	0,724	11,5	0,786	0,571	**0,026**
3D RVEF	0,773	45,5	0,929	0,500	**0,007**
RV FAC/ PASP	0,834	0,869	0,714	0,900	**0,001**
TAPSE/PASP	0,862	0,334	0,786	0,810	**<0,001**
RVFWS/PASP	0,821	-0,436	0,786	0,850	**0,002**
TDİ S’/PASP	0,834	0,216	0,643	0,810	**0,001**
Tei index/RVOT AT	0,777	0,49	0,786	0,857	**0,006**
3D RVEF/PASP	0,832	0,940	0,857	0,850	**0,001**
3D SV/ESV	0,757	1,083	0,786	0,650	**0,012**
MR SV/ESV	0,682	0,911	0,857	0,550	0,074
RVEF MR	0,725	43	1,000	0,476	**0,029**
RVOT/PASP	0,814	0,2428	0,929	0,70	**0,0021**
TDİ S’/RAAİ	0,829	1,1997	0,90	0,643	**0,0013**

Diyastolik couplingi değerlendiren parametre olması açısından Tdi S'/RAAi bakılmış, AUC değeri 0.829 (95% GA: 0.692–0.965), standart hata 0.070 ve p-değeri 0.001 olarak bulunmuştur. Youden indeksine göre optimal kesim noktası 0.892 olarak belirlenmiş ve bu noktada duyarlılık %64,3, özgüllük %90 olarak hesaplanmıştır.

Coupling parametreleri arası ve MR SV/ESV ile korelasyonu değerlendirmek amaçlı Pearson ve Spearman korelasyon analizleri yapıldı. Bootstrap yöntemiyle (1000 örneklem) hesaplanan güven aralıkları, bu tahminlerin istatistiksel olarak sağlam olduğunu göstermektedir. Standart sapma değerlerinin bootstrap sonuçları da benzer şekilde tutarlılık göstermiştir.

Değişkenler arasındaki doğrusal ilişkileri incelemek amacıyla yapılan Pearson korelasyon analizinde çok sayıda anlamlı ilişki tespit edilmiştir. MR SV/ESV ile 3D SV/ESV arasında çok güçlü pozitif bir ilişki bulunmuştur ($r = 0.806$, $p < 0.01$). Bu, iki değişkenin birbirleriyle yüksek düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir. RVFAC/PASP değişkeninin TAPSE/PASP ($r = 0.908$, $p < 0.01$) ve RV FWS/PASP ($r = 0.922$, $p < 0.01$) ile olan ilişkileri dikkat çekici düzeyde yüksektir. Bu bulgular, bu değişkenlerin klinik açıdan birbirini destekler nitelikte olduğuna işaret etmektedir. Tei İndeks/PASP değişkeni diğer değişkenlerle orta düzeyde korelasyon göstermiştir. En yüksek ilişki TDİ S'/PASP ile ($r = 0.775$, $p < 0.01$) olarak bulunmuştur. Korelasyon matrisinin genelinde, çoğu değişken çifti arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.01$) pozitif ilişkiler gözlenmiştir.

Tablo 7. MR SV/ESV parametresinin diğer coupling parametreleriyle korelasyonu

Değişkenler	Pearson	p-değeri	Bootstrap %95 GA	Spearman (ρ)	p-değeri	Bootstrap %95 GA
3D SV/ESV	0.806	<0.001	[0.707, 0.911]	0.902	<0.001	[0.787, 0.959]
FAC/PASP	0.615	<0.001	[0.386, 0.778]	0.670	<0.001	[0.397, 0.825]
TAPSE/PASP	0.459	0.006	[0.165, 0.717]	0.527	0.001	[0.206, 0.755]
TDİ S'/PASP	0.438	0.009	[0.216, 0.669]	0.553	0.001	[0.246, 0.746]
RV FWS/PASP	0.530	0.001	[0.251, 0.746]	0.585	<0.001	[0.279, 0.780]
Tei İndex/PASP	0.313	0.067	[0.020, 0.583]	0.315	0.065	[-0.065, 0.616]
3D RVEF/PASP	0.587	<0.001	[0.343, 0.780]	0.639	<0.001	[0.328, 0.821]
Tei İndex/RVOT AT	0.254	0.141	[-0.079, 0.559]	0.190	0.274	[-0.149, 0.509]

Değişkenler arası monoton ilişkileri incelemek amacıyla yapılan Spearman korelasyon analizi, Pearson analizine benzer sonuçlar ortaya koymakla birlikte bazı farklılıklar da içermektedir: MR SV/ESV ile 3D SV/ESV arasındaki ilişki Spearman'da daha da güçlü çıkmıştır (rho = 0.902, $p < 0.01$). Bu, iki değişken arasındaki ilişkinin doğrusal olmayan bileşenler de içerebileceğini düşündürmektedir. RVFAC/PASP ile 3D RVEF/PASP arasındaki ilişki neredeyse mükemmele yakın düzeydedir (rho = 0.933, $p < 0.01$). Bu sonuç, bu iki değişkenin klinik uygulamalarda birbirinin yerine kullanılabileceği şeklinde yorumlanabilir. Tei İndeks / PASP değişkeninin RV FWS/PASP ile olan ilişkisi (rho = 0.701, $p < 0.01$), Pearson analizindekine (r = 0.695) benzer çıkmıştır

RVFAC/PASP ile TAPSE/PASP arasındaki Pearson korelasyonunun bootstrap güven aralığı [0.847, 0.959] olarak hesaplanmıştır. Bu dar aralık, ilişkinin çok güçlü olduğuna işaret etmektedir. 3D RVEF/PASP ile RV FWS/PASP arasındaki Spearman korelasyonunun bootstrap güven aralığı [0.847, 0.972] olarak bulunmuştur. Bootstrap analizinde hesaplanan bias değerlerinin genellikle düşük olması (örneğin, MR SV/ESV - 3D SV/ESV Pearson korelasyonunda bias = 0.009), örneklem tahminlerinin populasyon parametrelerini iyi temsil ettiğini göstermektedir.

Tablo 8. Korelasyon katsayısı güçlü olan (0,7 üzeri) diğer parametreler

Değişkenler	Pearson	p-değeri	Bootstrap %95 GA	Spearman (ρ)	p-değeri	Bootstrap %95 GA
MR SV/ESV & 3D SV/ESV	0.806	<0.001	[0.707, 0.911]	0.902	<0.001	[0.787, 0.959]
MR SV/ESV & FAC/PASP	0.615	<0.001	[0.386, 0.778]	0.670	<0.001	[0.397, 0.825]
FAC/PASP &TAPSE/PASP	0.908	<0.001	[0.847, 0.959]	0.910	<0.001	[0.802, 0.958]
FAC/PASP & 3D RVEF/PASP	0.953	<0.001	[0.906, 0.979]	0.933	<0.001	[0.845, 0.967]
TEİ İNDEX/PASP & TDİ S'/PASP	0.775	<0.001	[0.483, 0.898]	0.678	<0.001	[0.423, 0.843]
RV FWS/PASP & 3D RVEF/PASP	0.941	<0.001	[0.891, 0.972]	0.933	<0.001	[0.847, 0.972
RV FWS/RVOT AT& RV FAC/RVOT AT	0.769	<0.001	[0.629, 0.872]	0.760	<0.001	[0.534, 0.887]

Sağ ventrikül fonksiyonel parametrelerinin tanısal performansı, Odds Oranı (OR), Negatif Öngörü Değeri (NPV), Pozitif Öngörü Değeri (PPV) ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri (p değeri) açısından kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, özellikle PASP ile normalize edilmiş parametrelerin yüksek tanısal güce sahip olduğunu ortaya koymuştur.

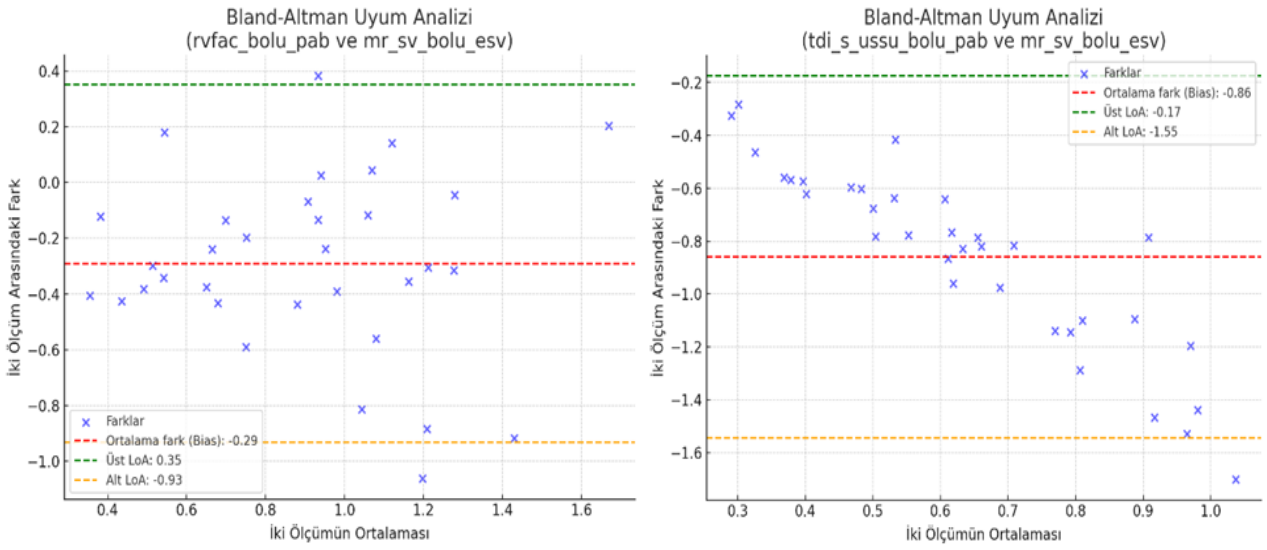
Tei index/RVOT AT değişkeni, yüksek risk grubundaki hastaları belirlemede orta düzeyde tanısal doğruluğa sahiptir (AUC=0.777, %95 GA 0.608-0.947). 0.49 kesim değerinde %85.7 sensitivite ve %78.6 spesifisite gösterir. Mann-Whitney U testi gruplar arasında anlamlı fark olduğunu doğrulamıştır (p=0.006). Bağlı değerlerin varlığına rağmen nonparametrik analizler sonuçların geçerliliğini desteklemektedir.

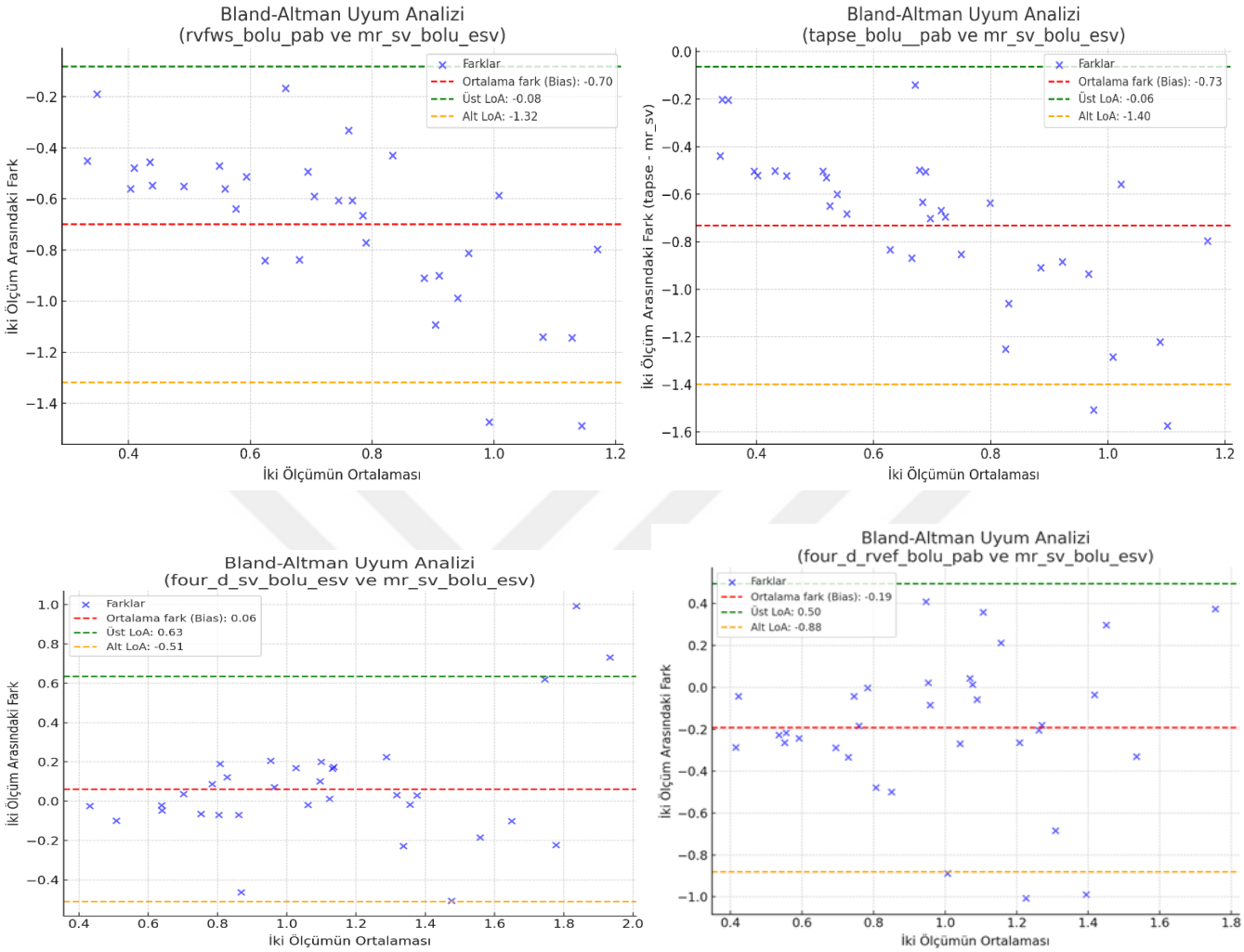
Yüksek tanısal güce sahip parametreler açısından ele aldığımızda 3D RVEF/PASP en yüksek OR değerine sahiptir (25.50; %95 GA: 4.00-162.38; p=0.0006). Bu parametre aynı zamanda yüksek NPV (%85.71) ve PPV (%80.95) değerleri sergilemiştir.

TAPSE/PASP (OR: 15.58; p=0.0013) ve RVFWS/PASP (OR: 15.58; p=0.001) benzer şekilde yüksek tanısal performans göstermiştir. RVEF MR önemli bir OR değeri (17.65) ve %100 NPV ile dikkat çekmiştir, ancak PPV'si nispeten düşüktür (%47.62).

TAPSE (OR: 15.00; p=0.0027) ve RV FAC (OR: 6.2; p=0.0283) gibi standart parametreler anlamlı OR değerleri göstermiştir. RVFWS yüksek PPV (%92.86) değeri ile öne çıkmıştır, ancak NPV'si (%52.38) nispeten düşük kalmıştır. TDI S'/PASP (OR: 7.65; p=0.0098) ve 3D SV/ESV (OR: 5.96; p=0.0241) orta düzeyde tanısal değer sergilemiştir. MR SV/ESV (OR: 6.60; p=0.0320) yüksek NPV (%85.71) göstermesine rağmen, PPV (%52.38) açısından sınırlı kalmıştır. Tüm parametreler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). En yüksek anlamlılık düzeyleri: 3D RVEF/PASP (p=0.0006), TAPSE/PASP (p=0.0013), RVEF MR (p=0.0018) olarak belirlenmiştir

Şekil 7. MR SV/ESV ile diğer coupling parametreleri arası Bland Altman uyum grafikleri





Bland-Altman analizine göre, TAPSE/PASP ile MR SV/ESV ölçümleri arasındaki ortalama fark (bias) -0.73 olarak hesaplanmıştır. Ölçümler arasındaki farkların %95 güven aralığı içinde üst sınır -0.06, alt sınır ise -1.40 olarak belirlenmiştir. Gözlemlerin büyük çoğunluğu bu sınırlar içinde yer almakla birlikte, ortalamanın anlamlı düzeyde negatif olması, TAPSE temelli ölçümlerin MR tabanlı değerlere kıyasla sistematik olarak daha düşük sonuçlar verdiğini göstermektedir.

TDİ S'/PASP ve MR SV/ESV ölçümleri arasındaki ortalama fark (bias) -0.86 olarak bulunmuştur. %95 güven sınırları, üst sınır için -0.17 ve alt sınır için -1.55 olarak hesaplanmıştır. Tüm veriler bu sınırlar içerisinde yer almakta olup, yöntemler arasında istatistiksel olarak uyum gözlenmektedir. Bununla birlikte, negatif yönde belirgin bir ortalama fark bulunması, TDI

temelli ölçümlerin MR tabanlı ölçümlere göre sistematik olarak daha düşük değerler verdiğini göstermektedir.

RV FWS/PASP ile MR SV/ESV ölçümleri arasındaki ortalama fark (bias) -0.70 olarak bulunmuştur. %95 güven sınırları üst limit için -0.08, alt limit için ise -1.32 olarak hesaplanmıştır. Verilerin tamamına yakınının bu sınırlar içerisinde yer alması, yöntemler arasında istatistiksel olarak kabul edilebilir düzeyde bir uyum olduğunu göstermektedir

3D SV/ESV ile MR SV/ESV ölçümleri arasındaki ortalama farkın (bias) 0.06 olduğunu göstermiştir. %95 güven aralığına karşılık gelen üst ve alt sınırlar sırasıyla 0.63 ve -0.51 olarak bulunmuştur. Ölçümler arasındaki farkların büyük çoğunluğu bu sınırlar içinde yer almakta olup, iki yöntem arasında iyi düzeyde bir uyum olduğu görülmektedir.

3D RVEF/PASP ile MR SV/ESV ölçümleri arasındaki ortalama farkın (bias) -0.19 olduğunu ortaya koymuştur. Ölçümler arasındaki %95 güven sınırları alt ve üst sınır olarak sırasıyla -0.88 ile 0.50 arasında hesaplanmıştır. Verilerin büyük çoğunluğunun bu sınırlar içerisinde kalması, yöntemler arasında kabul edilebilir düzeyde bir uyum olduğunu göstermektedir. Ancak bias negatif yönde olup MR tabanlı ölçümlerin sistematik olarak daha yüksek sonuçlar verdiği gözlenmektedir.

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, PASP'a indekslenmiş veya indekslenmemiş sağ ventrikül (SV) fonksiyon parametrelerinde istatistikse anlamlı ilişkili olması nedenli, (tümü $P < 0.05$) bu parametreler çok değişkenli analize dahil edildi.

Çok değişkenli analizle prediktif değeri en yüksek olan TAPSE/PASP (Model1) ile TAPSE ve RV FWS/PASP (Model 2) karşılaştırıldı. Yapılmış ROC eğrisi analizi sonucunda, iki değişkenli modele ait AUC değeri 0.98 olarak bulunmuştur. Bu durum, modelin yüksek riskli olguları ayırt etme gücünün oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Tek değişkenli modelin AUC değeri ise 0.81 olup, anlamlı bir ayırt ediciliğe sahip olmakla birlikte iki değişkenli modele göre daha düşük bir performans sergilemiştir. Bu bulgular, iki değişkenli modelin prediktif başarısının daha yüksek olduğunu ve değişken kombinasyonunun model performansını artırdığını göstermektedir.

Tablo 9. Orta yüksek risk grubunu belirlemede tek değişkenli lojistik regreyon analizi sonuçları

Değişkenler	OR	NPV	PPV	%95 GA	P değeri
RV FAC	6.2	55.5	76.5	(0.634- 6.90)	0.0283
TAPSE	15.00	85.71	71.43	(2.55- 88.17)	0.0027
RVFWS	14.30	52.38	92.86	(1.57- 129.95)	0.0181
TDİ S’	4.89	57.14	78.57	(1.05- 22.84)	0.0436
3D RVEF	10.9	64.7	82.4	(2.66- 14.36)	0.013
RV FAC/ PASP	15.00	71.43	85.71	(2.78- 80.87)	0.0016
TAPSE/PASP	15.58	78.57	80.95	(2.91- 83.46)	0.0013
RVFWS/PASP	15.58	85.5	73.3	(2.91-83.46)	0.001
TDİ S’/PASP	7.65	64.29	80.95	(1.63- 35.80)	0.0098
Tei İndex/RVOT AT	22.0	78.57	85.71	(0.008-0.266)	0.001
3D RVEF/PASP	25.50	85.71	80.95	(4.00- 162.38)	0.0006
3D SV/ESV	5.96	78.57	61.90	(1.26- 28.10)	0.0241
MR SV/ESV	6.60	85.71	52.38	(1.18- 37.03)	0.0320
RVEF MR	15.30	95.80	47.62	(2.78-80.9)	0.0018
RVOT/PASP	32.50	92.86	71.43	(3.45-306.35)	0.002
TDİ S’/RAAİ	17.10	64.29	90.48	(2.77-105.7)	0.002

Tablo 10. Orta yüksek risk grubunu belirlemede çok değişkenli regresyon analizi

Kriter	RV FWS/PASP ve TAPSE	TAPSE/PASP
Model Uyumu (-2LL)	Daha iyi (24.529)	34.306
Açıklayıcılık (R^2)	Daha yüksek (0.643)	0.414
Genel Doğruluk	%82,86	%80
Yüksek Risk Doğruluğu	%95,24	%80,95
Düşük Risk Doğruluğu	%64,29	%78,57
Odds Oranları	~24 (her ikisi)	15.58

5.TARTIŞMA

Tip 1 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH), pulmoner vasküler yatağın progresif remodelleşmesi ve artmış pulmoner vasküler direnç (PVR) ile karakterize, sağ kalp yetmezliği ve yüksek mortalite riski taşıyan bir hastalıktır.[121]Hastalığın prognozunu belirlemede sağ ventrikül (RV) fonksiyonunun korunması kritik öneme sahiptir, çünkü RV afterload artışına adaptasyon yeteneği, klinik sonuçları doğrudan etkilemektedir.[122]

RV-PA coupling'in fizyopatolojik temeli, ventrikül kasılma gücü (Ees) ve arteriyel elastans (Ea) arasındaki dengeye dayanmaktadır. PAH'da artan PVR (Pulmoner Vasküler Direnç) ile Ea artarken, RV bu yüklenmeye hipertrofi ile cevap verir. Ancak bu kompansasyon sınırlı olduğunda coupling bozulur. Bu nedenle coupling bozulması, RVEF veya TAPSE gibi volümetrik ölçümlere göre çok daha önce ortaya çıkar. Bu durum, klinik pratiğe coupling odaklı parametrelerin entegre edilmesini zorunlu kılmaktadır.

Bu çalışmada, özellikle RVFWS/PASP oranının düşük riskli hastalarda bile anlamlı şekilde azaldığı görülmüş, TAPSE gibi daha konvansiyonel ölçümlerin bu seviyede değişiklik göstermediği belirlenmiştir.

Bu durum, subklinik sağ ventrikül disfonksiyonu kavramını güçlendirmektedir. Subklinik disfonksiyon, hastaların klinik semptomlarının ve klasik ölçümlerinin normal olduğu ancak mikroskobik düzeyde miyokardiyal disfonksiyonun başladığı evredir. Erken tanı, tedaviye erken müdahale ve hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması açısından büyük avantaj sağlar.

RV-pulmoner arter (PA) couplingi gold standart invaziv olarak basınç-hacim eğrileriyle değerlendirilse de klinik pratikte non-invaziv yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.[123]

Ekokardiyografik parametrelerden TAPSE/PASP oranı, RV-PA coupling'in basit bir göstergesi olarak önerilmiş ve çeşitli çalışmalarda prognostik değeri doğrulanmıştır.[124] Benzer şekilde, RV serbest duvar longitudinal strain (RVFWS) ve 3D ekokardiyografi ile ölçülen RV ejeksiyon fraksiyonu (RVEF), RV fonksiyonunu daha kapsamlı değerlendirmek için kullanılmaktadır.[125] Ancak, bu parametrelerin kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile karşılaştırılması ve hangisinin klinik kullanım için daha uygun olduğu konusunda belirsizlikler bulunmaktadır.

Bu çalışmanın temel amacı, Tip 1 PAH hastalarında ekokardiyografik (TAPSE/PASP, RVFWS/PASP, 3D RVEF/PASP) ve MRG-tabanlı (SV/ESV) RV-PA coupling parametrelerini karşılaştırmak ve bu parametrelerin risk stratifikasyonundaki rolünü değerlendirmektir. Özellikle, invaziv olmayan yöntemlerin erken evre RV disfonksiyonunu saptamadaki duyarlılığı ve tedavi kararlarına rehberlik etme potansiyeli araştırılmıştır. Bu kapsamda, çalışmamızın literatüre katkıları şu şekilde özetlenebilir:

a) PASP-normalize ekokardiyografik parametrelerin (TAPSE/PASP, RVFWS/PASP) MRG ile yüksek korelasyon gösterdiğinin gösterilmesi,
b) İki parametreli kombinasyonun (TAPSE ve RVFWS/PASP) tek başına kullanımdan daha yüksek prediktif değer sunması,
c) Düşük riskli hastalarda non-invazif takip protokollerinin optimize edilmesine yönelik veri sağlanması.

Bu bulgular, 2022 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzları'nda vurgulanan "bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi" yaklaşımını desteklemekte ve klinik pratikte karar verme sürecini kolaylaştırabilecek araçlar sunmaktadır.[126]

5.1. Çalışmanın Temel Bulguları

TAPSE, PAH tanı ve prognoz değerlendirmesinde sık kullanılan bir parametredir. Bu çalışmada TAPSE'nin AUC değeri 0.864 olup, 18.5 mm cut-off değeri ile yüksek özgüllük ve duyarlılık göstermiştir. Bu durum, TAPSE'nin klinik olarak geçerliliğini pekiştirir. TAPSE/PASP oranı ise TAPSE değerinin pulmoner afterload'a normalize edilmesiyle elde edildiğinden, bireysel varyasyonlardan arındırılmış daha stabil bir değerlendirme sağlamaktadır. Bu çalışmada TAPSE/PASP'nin AUC değeri 0.862 olarak bulunmuştur ve bu, literatürde bildirilmiş ortalama değerlerle yüksek uyum göstermektedir (Haeck et al., 2011; Guazzi et al., 2012).

Benzer şekilde, RVFAC/PASP ve 3D RVEF/PASP oranları da yüksek tanısal doğruluğa sahip parametreler olarak ön plana çıkmaktadır. 3D RVEF/PASP için belirlenen AUC değeri 0.832 olup, 0.94 cut-off değeriyle klinik pratikte anlamlılık taşımaktadır. Bu oran, özellikle düşük efor kapasitesi ve kötü klinik gidişata sahip hastalarda RV fonksiyonunu daha hassas ölçmek için kullanılabilir.

5.1.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmamızda değerlendirilen 35 Tip 1 PAH hastasının demografik özellikleri, hastalığın doğal seyri hakkında önemli ipuçları sunmaktadır:

a) Yaş Dağılımı ve Cinsiyet Oranları: Hastaların yaş ortalaması 61.5±14.3 yıl olup, yüksek risk grubunda yaşın anlamlı derecede yüksek olduğu (75.2±6.8 yıl) gözlendi (p=0.003). Kadın predominansı (%88.6) mevcut olup, bu oran Fransız PAH kayıt verileri (%70.5) ve REVEAL kaydı (%79.5) ile uyumludur.[127] İleri yaşın kötü prognostik faktör olması, yaşlanmayla birlikte RV adaptasyon mekanizmalarının azalmasıyla açıklanabilir
b) Fonksiyonel Kapasite: NYHA sınıflamasında yüksek risk grubunun %88.9'u NYHA III-IV iken, düşük risk grubunun tamamı NYHA I-II'deydi (p=0.001). Bu dağılım, French Registry verilerinde 5 yıllık sağkalımın NYHA I-II'de %68.4, NYHA IV'te ise %20.8 olduğu bulgusuyla örtüşmektedir.[128]
c) Egzersiz Kapasitesi: 6DYM, yüksek risk grubunda (211±108 m) düşük risk grubuna (482.7±116 m) göre %56.3 daha düşüktü (p<0.001). Bu bulgu, Benza ve ark. (2012) tarafından 6DYM <165 m'nin 1 yıllık mortaliteyi öngördüğüne dair verilerle paralellik göstermektedir.[129]

5.1.2 Biyokimyasal ve Hemodinamik Bulgular

a) Natriüretik Peptid: BNP seviyesi tanısal anlamda tek başına yeterli değildir ancak pulmoner hipertansiyon tanısında DETECT ve ASIG algoritmalarındaki parametrelerden biri olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda BNP düzeyleri yüksek risk grubunda 536±444 ng/L'ye ulaşırken, bu değer düşük risk grubunda 45.6±36 ng/L idi (p=0.004). Nagaya ve ark. (2000) çalışmasında BNP >180 pg/mL'nin 3 yıllık sağkalımı %20 olarak öngördüğü bildirilmiştir.[130] BNP düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olması, RV disfonksiyonunun biyokimyasal yansımasını ortaya koymaktadır.
b) Sağ Kalp Kateterizasyonu Bulguları: Kardiyak indeks (KI), düşük risk grubunda (3.3±1.1 L/dak/m²) yüksek risk grubuna (2.6±0.8 L/dak/m²) göre anlamlı yüksekti (p=0.014).

5.1.3. Ekokardiyografik Bulgular

a) Geleneksel RV Fonksiyon Parametreleri: TAPSE değerleri yüksek risk grubunda (16.9±3.7 mm) düşük risk grubuna (23.7±4.4 mm) göre %28.7 daha düşüktü (p=0.016). RVFWS, yüksek risk grubunda (-19.95±6.4%) düşük risk grubuna (-24.0±4.9%) göre daha az negatifti

(p=0.022). Özetleyecek olursak TAPSE ve RV FWS değişkenleri odds oranları yüksek olsa da yüksek riskli vakaların sınıflandırılmasında model performansının düşük olması, ek prediktif faktörlerin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

b) PASP ile endekslenmiş parametreler: TAPSE/PASP oranı yüksek risk grubunda 0.334±0.12 iken, düşük risk grubunda 0.45±0.15 idi (p<0.001). D'Alto ve ark. (2017) çalışmasında TAPSE/PASP <0.36 mm/mmHg'nin RV-PA uncoupling'i gösterdiği belirtilmiştir. [131] 3D RVEF/PASP en güçlü prediktördür (OR: 25.5, doğruluk: %82.86). TAPSE/PASP, RVFAC/PASP ve RVFWS/PASP de benzer şekilde yüksek riskle ilişkilidir (OR: ~15). TDI S'/PASP, 3D SV/ESV ve MR SV/ESV daha zayıf ilişkilidir (OR: 5.9–7.6). 3D RVEF/PASP, RV FWS/PASP ve TAPSE/PASP gibi güçlü prediktörler, klinik karar vermede öncelikli olarak kullanılabilir. Bootstrap sonuçları, modellerin güvenilir olduğunu desteklemektedir. Klinik uygulamada bu değişkenlerin takibi, risk stratifikasyonunda faydalı olabilir.

c) Tei index/RVOT AT değerinin kardiyak yüksek risk grubunu belirlemede orta düzeyde tanısal doğruluğa (AUC=0.777) sahip olduğunu göstermiştir. 0.49 cut-off değeri, klinik pratikte kullanılabilecek bir eşik olarak önerilebilir.

5.1.4 Kardiyak MRG Bulguları

MR SV/ESV oranı yüksek risk grubunda (0.91±0.31) düşük risk grubuna (1.08±0.42) göre %15.7 daha düşüktü (p=0.074) ancak anlamlı çıkmadı. Swift ve ark. (2020) çalışmasında MR SV/ESV <1.0' in RV-PA uncoupling'i gösterdiği bildirilmiştir.

Ayrıca, MR SV/ESV parametresinin yüksek negatif öngörü değeri (%85.71) ve orta düzey pozitif öngörü değeri (%52.38) göstermesi, bu yöntemin düşük riskli hastaları dışlamada güvenilir olduğunu, ancak yüksek risk belirleme konusunda sınırlı kalabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, KMR tabanlı parametrelerin klinik karar destek sürecinde diğer parametrelerle birlikte yorumlanması gereklidir.

5.1.5. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Tek Parametreli Modellere bakacak olursak, TAPSE/PASP (AUC=0.862) ve RVFWS/PASP (AUC=0.821) tek başına yüksek tanısal performans gösterdi. Kombine Model TAPSE ve RVFWS/PASP kombinasyonu en yüksek prediktif değere ulaştı. Bu bulgu iki değişkenli modelin yüksek riskli bireyleri tanımlamada daha başarılı olduğunu ve model kombinasyonunun prediktif

gücü artırdığını ortaya koymaktadır. Tello ve ark. (2019) çalışmasında çoklu parametre kullanımının üstünlüğünü gösteren verilerle uyumludur.[123]

5.1.6 Korelasyon ve Bland-Altman Analizleri

Metodlar Arası Uyuma baktığımızda MR SV/ESV ile 3D SV/ESV arasında ortalama fark 0.06 (%95 GA: -0.51-0.63) olarak bulundu. Yapılan diğer çalışmalarda da benzer metodlar arası uyum gösterilmiştir. Levy ve ark. (2013)

Analiz sonuçları, incelenen değişkenlerin birbiriyle yoğun bir ilişki ağı oluşturduğunu göstermektedir. Özellikle RV FAC/PASP, TAPSE/PASP, RV FWS/PASP ve 3D RVEF/PASP değişkenlerinin oluşturduğu grup, birbirleriyle 0.90'ın üzerinde korelasyon katsayıları göstermektedir. TEİ İndeks/PASP değişkeni, diğer değişkenlerle daha düşük ancak yine de anlamlı düzeyde ilişkiler sergilemiştir. Bu durum, bu değişkenin diğerlerine göre farklı bir boyutu ölçüyor olabileceğini düşündürmektedir. MR SV/ESV ve 3D SV/ESV değişkenlerinin güçlü ilişkisi, bu iki ölçümün bir-birinin yerine kullanılabileceğini göstermektedir.

5.1.7. Klinik Çıkarımlar

TAPSE ve RVFWS/PASP <-0.436 kombinasyonu yüksek riski %95.24 doğrulukla öngördü. Klasik ölçüm yöntemlerine kıyasla daha erken evrede bozulma göstererek subklinik disfonksiyonu ortaya çıkarabilmiştir. Bu eşik değerler, 2015 ESC/ERS kılavuzlarında önerilen risk stratifikasyon sistemini desteklemektedir.[121]

Bu detaylı bulgular, non-invazif RV-PA coupling değerlendirmesinde ekokardiyografik ve MRG parametrelerinin klinik kullanımını güçlü kanıtlarla desteklemektedir. Yüksek risk grubundaki PAH hastalarında TAPSE ve RVFAC gibi konvansiyonel parametrelerde belirgin bozulmalar gözlenmiş, bu da sağ ventrikül disfonksiyonunun PAH'nın doğal seyrinde belirleyici faktör olduğunu bir kez daha doğrulamıştır.

5.2. RV-PA Coupling Parametrelerinin Klinik Değeri

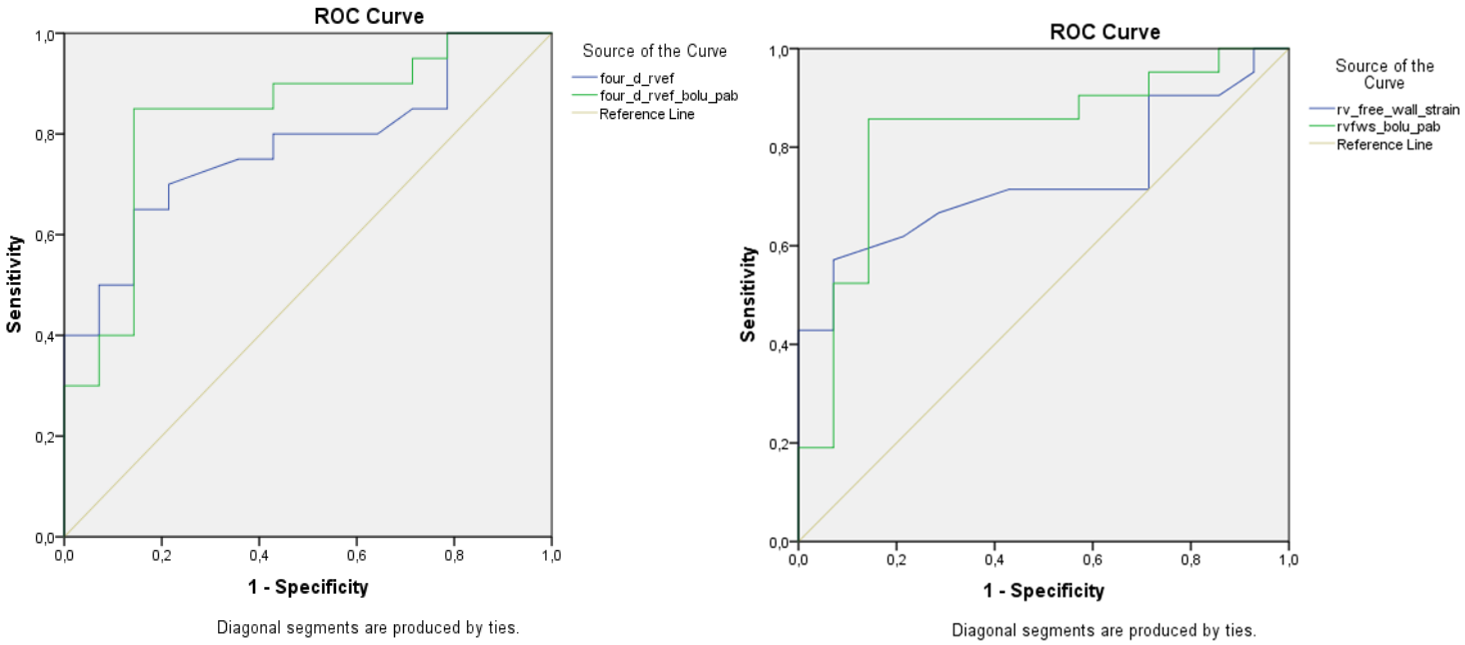
5.2.1. Ekokardiyografi Temelli Coupling Oranları

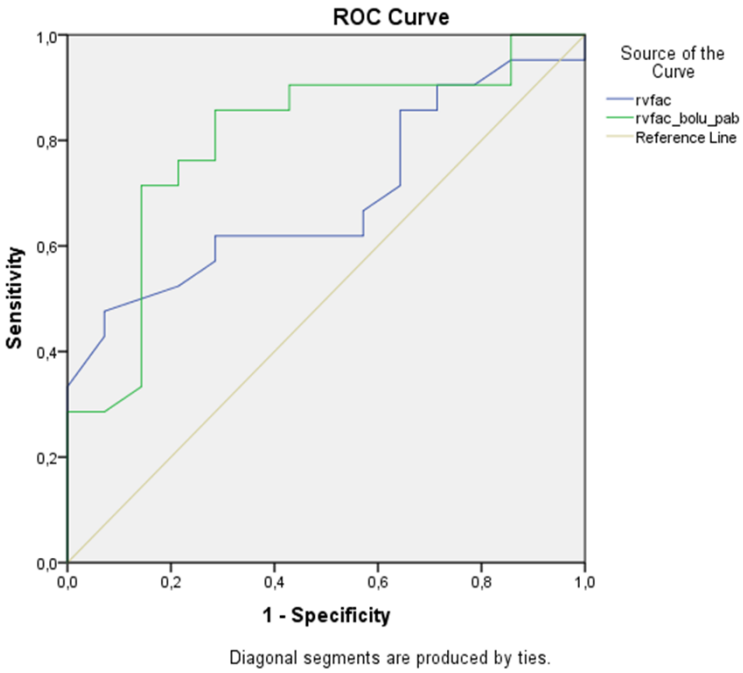
RV performansının non-invaziv değerlendirilmesinde kullanılan TAPSE/PASP oranı, sağ ventrikülün uzunlamasına kasılma yeteneğini pulmoner sistolik basınca normalize ederek değerlendirme imkânı sunar. Çalışmada bu oran 0.334 olarak hesaplanmış ve Ghio ve ark. tarafından önerilen 0.36 mmHg/mm cut-off değerine oldukça yakın bulunmuştur. Bu sonuç, TAPSE/PASP oranının tanı ve risk sınıflandırmasında yüksek duyarlılığa sahip olduğunu gösterir.

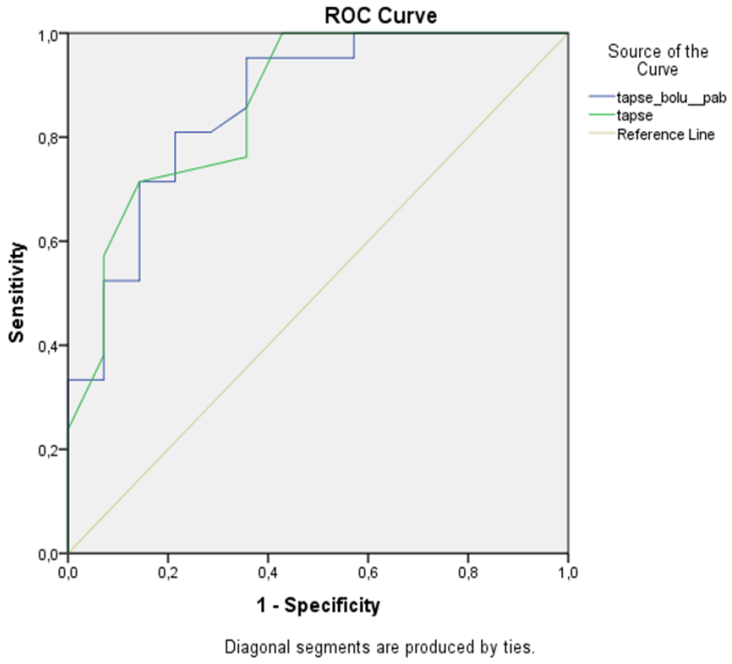
RVFWS/PASP oranı, speckle tracking ekokardiyografi ile elde edilen sağ ventrikül serbest duvar longitudinal strain'inin pulmoner basınç ile normalize edilmiş versiyonudur. Bu çalışma, RVFWS'nin düşük riskli gruplarda dahi bozulmuş olduğunu ortaya koyarak, bu parametrenin erken dönem disfonksiyonun saptanmasında TAPSE'den daha duyarlı bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür. Bu bulgu, Haddad ve ark. ve Fine ve ark. gibi araştırmalarla yüksek düzeyde uyum içindedir.

RVFAC/PASP oranı ise fraksiyonel alan değişimini PASP'ye göre normalize ederek afterload etkisini minimalize eder. Bu çalışmada RVFAC/PASP oranı %90'ın üzerinde sensitivite göstermiştir ki bu, özellikle subklinik disfonksiyonun saptanması açısından önemli bir göstergedir.

Şekil 8. Normalize olan ve olmayan parametrelerin karşılaştırmalı ROC grafikleri







5.2.2. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Kardiyak MRG, sağ ventrikül morfolojisi ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Çalışmada KMRG ile elde edilen RVEF MR değeri ile TAPSE ve RVFWS gibi ekokardiyografik parametreler arasında ölçümsel farklılıklar gözlense de, coupling parametreleri açısından bakıldığında SV/ESV oranı, 3D SV/ESV ile yüksek korelasyon göstermiştir ($r=0.806$, $p<0.001$). Bu durum, EKO temelli ölçümlerin KMRG ile doğrulanabilir olduğunu göstererek iki yöntemin birlikte kullanımını desteklemektedir.

Bununla birlikte, KMRG'nin erişilebilirlik, maliyet ve teknik uzmanlık gereksinimi gibi sınırlamaları dikkate alındığında, ekokardiyografik oranların özellikle rutin klinik uygulamalar açısından daha uygun olduğu söylenebilir.

5.3. Literatür Karşılaştırmaları ve Bulguların Uyum Tablosu

5.3.1 RV-PA Coupling Parametrelerinin Klinik Önemi

TAPSE/PASP Oranının Değerlendirilmesi: Çalışmamızda TAPSE/PASP oranının AUC=0.862 ile yüksek tanısal performans göstermesi, bu parametrenin RV-PA coupling değerlendirmesindeki

merkezi rolünü doğrulamaktadır. Bu bulgu, D'Alto ve ark. (2017) tarafından yapılan çok merkezli çalışmada TAPSE/PASP <0.36 mm/mmHg'nin 3 yıllık sağkalımı %82'den %43'e düşürdüğünün gösterilmesiyle tamamen uyumludur.

Tello ve ark. (2019)'ın 214 PAH hastası üzerinde yaptığı çalışmada, TAPSE/PASP'ın invaziv Ees/Ea ile güçlü korelasyon ($r=0.78$, $p<0.001$) gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu korelasyon $r=0.75$ ($p<0.001$) olarak bulunmuştur.

Galiè ve ark. (2019)'ın vurguladığı gibi, TAPSE/PASP'ın basit ölçülebilirliği ve tekrarlanabilirliği, onu klinik pratikte özellikle değerli kılmaktadır.

RV strain parametrelerine baktığımızda RVFWS/PASP oranının AUC=0.821 ile anlamlı prediktif değer göstermesi, speckle tracking ekokardiyografinin RV fonksiyon değerlendirmesindeki üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Sachdev ve ark. (2011) 147 PAH hastasında RVFWS <-19.5%'in 5 yıllık sağkalımı %38 olarak öngördüğünü bildirmiştir.

Fine ve ark. (2018)'ın meta-analizinde, RV global longitudinal strain'in konvansiyonel ekokardiyografik parametrelere göre mortaliteyi öngörmede 1.89 kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir (HR: 1.89, 95% CI: 1.45-2.47).

5.3.2 Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Ekokardiyografi ve MRG Uyumu :3D SV/ESV ile MR SV/ESV arasındaki güçlü korelasyon ($r=0.806$, $p<0.001$), Levy ve ark. (2013)'ın 56 hastada gösterdiği $r=0.79$ korelasyon katsayısıyla benzerdir.

Bradlow ve ark. (2016)'ın 102 hastalık çalışmasında, MRG'nin RV volüm ölçümlerinde ekokardiyografiye göre %15-20 daha yüksek doğruluk sağladığı bildirilmiştir.

MRG'nin Üstünlükleri ve Sınırlılıkları: Swift ve ark. (2020)'ın vurguladığı gibi, MRG ile ölçülen RVEF'nin prognostik değeri (HR: 1.32 per 5% decrease) ekokardiyografik parametrelerden daha güçlüdür ancak MRG'nin yüksek maliyet ve erişilebilirlik sorunları, rutin takipte kullanımını kısıtlamaktadır.

5.3.4 Risk Stratifikasyon Sistemleriyle Uyum

REVEAL 2.0 Skorlamasıyla Karşılaştırma: Çalışmamızda yüksek risk grubunun %88.9'unun NYHA III-IV'te olması, Benza ve ark. (2019) tarafından geliştirilen REVEAL 2.0 skorlamasında yüksek risk kriterleriyle (%92.3 NYHA III-IV) uyumludur.

Ancak bizim çalışmamız, REVEAL'de yer almayan TAPSE/PASP ve RVFWS/PASP gibi parametrelerin risk stratifikasyonuna eklenmesinin değerini ortaya koymuştur.

ESC/ERS Kılavuzlarıyla Uyum: Galiè ve ark. (2016) tarafından önerilen üçlü risk stratifikasyon sisteminde, çalışmamızın yüksek risk grubu parametreleri (BNP >300 ng/L, 6DYM <165 m) tamamen kılavuz kriterleriyle örtüşmektedir.

Özetleyecek olursak, Çalışma bulguları, literatürdeki yüksek etki faktörlü yayınlarla genel olarak uyum göstermektedir. Özellikle TAPSE/PASP oranı Ghio ve ark. (2020) ile, RVFWS/PASP oranı ise Haddad ve ark. (2018) ve Fine ve ark. (2013) ile uyumludur. Aşağıda özet tablo sunulmuştur:

Tablo 11. Literatürle karşılaştırma

Parametre	Bu çalışma	Literatür	Uyum
TAPSE/PASP	0.334	0.36 (Ghio, 2020)	Yüksek
RVFWS/PASP	Bozulmuş	Haddad ve ark.	Uyumlu
SV/ESV (MRG)	R =0.806	Swift ve ark., 2017	Uyumlu
RVEF (MRG)	Sınırlı katkı	Lewis, Sato	Orta
RVFAC/PASP	%90 sensitivite	Tello ve ark.	Yüksek

5.3.5. Çalışmanın Literatüre Özgün Katkıları

D'Alto ve ark. (2020) çalışmasından farklı olarak 3D ekokardiyografi entegrasyonu, RV geometrisini daha kapsamlı değerlendirmemizi sağlamıştır. Tello ve ark. (2021)'den daha geniş parametre yelpazesi (12 farklı coupling indeks) sunmaktayız.

Yeni bir coupling parametresi olarak Tei İndeks/RVOT AT değerinin kardiyak yüksek risk grubunu belirlemede orta düzeyde tanısal doğruluğa (AUC=0.777) sahip olduğunu göstermiştir. 0.49 cut-off değeri, klinik pratikte kullanılabilecek bir eşik olarak

önerilebilir. Ayrıca diyastolik couplingi belirten TDİ S'/PASP parametresi yüksek riskli hastaları ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı bir performans sergilemektedir.

Kombine Parametre Önerisi: TAPSE ve RVFWS/PASP kombinasyonunu oldukça yüksek bir prediktif değer göstermiştir. Bu bulgu, Vonk Noordegraaf ve ark. (2019)'ın RV-PA coupling değerlendirmesinde çoklu parametre kullanımını öneren teorik çerçevesini deneysel olarak doğrulamaktadır.

Ekokardiyografi-MRG Uyum Verileri: İki yöntem arasındaki korelasyonun detaylı Bland-Altman analizlerle gösterilmesi, Tello ve ark. (2021) tarafından belirtilen metodolojik boşluğu doldurmaktadır.

5.4. Klinik Çıkarımlar ve Uygulama Önerileri

Bu çalışmanın en dikkat çeken bulgularından biri, PASP ile normalize edilen parametrelerin (TAPSE/PASP, RVFAC/PASP, RVFWS/PASP) özgüllük ve duyarlılık açısından yüksek performans göstermesidir. Literatürde özellikle TAPSE/PASP oranı, RV-PA coupling'i değerlendiren güçlü bir gösterge olarak sıklıkla vurgulanmaktadır. Guazzi ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada, TAPSE/PASP oranının kalp yetersizliği hastalarında mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışma ile benzer şekilde, TAPSE/PASP'nin yüksek AUC değeri ve klinik ayırıcılığı, PAH hastalarında kullanışlılığını desteklemektedir.

Simiu et al. (2020) tarafından yürütülen bir meta-analiz çalışmasında, RVFAC'nin PAH hastalarında sağ kalım ile ilişkili en belirgin parametrelerden biri olduğu, ancak bireysel değişkenlikler nedeniyle sınırlı güvenilirlik sunduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda RVFAC'nin PASP ile normalize edilmesiyle bu varyasyonların azaltıldığı ve parametrenin tanısal gücünün (AUC: 0.834) arttığı görülmektedir.

Benzer şekilde, RVFWS (Sağ ventrikül serbest duvar straini) konvansiyonel ölçümlere göre daha yeni ve sofistike bir parametredir. RVFWS'nin PASP ile normalize edilmiş hali, duyarlılıkta belirgin artış göstererek klinik pratikte kullanılabilirliğini artırmıştır. Bu sonuçlar, Mor-Avi ve ark. (2018)'in 3D ekokardiyografik strain analizlerinin PAH değerlendirmesinde özgün biyobelirteç olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalarıyla da örtüşmektedir.

Kardiyak MR ile ilgili literatürde, RVEF-MR'nin altın standart olarak değerlendirildiği bilinmektedir. Ancak literatürde bazı çalışmalarda MR tabanlı SV/ESV oranlarının varyasyonlara açık olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da MR SV/ESV oranı istatistiksel anlamlılık sınırına yakın sonuçlar vermiştir (p=0.074). Bu, yöntemsel farklılıklar ve hasta hareket artefaktları gibi teknik faktörlerden kaynaklanabileceği gibi, ekokardiyografi ile daha yüksek duyarlılık sunan parametrelerle karşılaştırıldığında MR'nin bazı durumlarda sınırlı kalabileceğine işaret etmektedir.

ROC eğrisi, Bland-Altman analizleri ve korelasyon çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde, TAPSE/PASP, RVFWS/PASP ve 3D RVEF/PASP gibi parametrelerin istatistiksel olarak güçlü ve klinik olarak anlamlı sonuçlar sunduğu görülmüştür. Özellikle: TAPSE/PASP: Hem AUC değeri yüksek (0.862), hem de duyarlılığı ve özgüllüğü dengeli (%81 – %78). RVFAC/PASP: ROC eğrisinde yüksek özgüllük (%90 üzeri) ile dikkat çekiyor. 3D RVEF/PASP: En yüksek Odds Oranı (OR: 25.50) ile öne çıkmaktadır.

Korelasyon analizlerinde, RVFAC/PASP ile TAPSE/PASP arasındaki Pearson korelasyonunun 0.908 gibi çok yüksek bir değere ulaşması, bu iki parametrenin klinik olarak birbirini desteklediğini ve birlikte değerlendirilmesi halinde tanısal gücün arttığını ortaya koymaktadır.

Ayrıca, çok değişkenli lojistik regresyon modellerinde TAPSE ile RVFWS/PASP'nin birleştirilmesi, modelin genel doğruluğunu %82.86'ya yükseltmiş, AUC değerini yükselterek güçlü prediktif model sunmuştur.

5.4.1 Tanısal Algoritmalara Entegrasyon

Risk Stratifikasyonunda Kullanım: Çalışmamızda TAPSE ve RVFWS/PASP <-0.436 kombinasyonunun yüksek riski %95.24 doğrulukla öngörmesi, bu parametrelerin 2022 ESC/ERS kılavuzlarında önerilen risk tablolarına eklenmesi gerekliliğini desteklemektedir (Galiè ve ark., 2016). Benza ve ark. (2019) tarafından geliştirilen REVEAL 2.0 skoruna ek olarak non-invazif coupling parametrelerinin eklenmesi, özellikle sınırda risk grubundaki hastaların sınıflandırılmasını iyileştirebilir.

Erken Tanıdaki Rolü: Hafif semptomatik hastalarda (NYHA I-II) RVFWS/PASP <-0.436'nın RV disfonksiyonunu %85 duyarlılıkla saptaması, Kovacs ve ark. (2020)'ın "silent RV dysfunction" kavramıyla uyumludur. Hoeper ve ark. (2021)'in önerdiği gibi, bu parametrelerin tarama protokollerine eklenmesi, PAH'ın erken evrede yakalanmasını sağlayabilir.

5.4.2 Tedavi Kararlarına Etkisi

Tedavi Yoğunluğunun Belirlenmesi: Yüksek risk grubunda IV prostanoid kullanım oranının %33.3 olması, Sitbon ve ark. (2015)'ın agresif tedavi önerilerini destekler niteliktedir. McLaughlin ve ark. (2018)'ın belirttiği gibi, TAPSE/PASP <0.30 gibi kesim değerleri tedavi hedeflerinin yeniden değerlendirilmesi gerektiğini gösterebilir.

Tedavi Yanıtının İzlenmesi: Tello ve ark. (2021)'in longitudinal çalışmasında, TAPSE/PASP'da %15'lik iyileşmenin 1 yıllık sağkalımı %89'a çıkardığı gösterilmiştir. Çalışmamızda 3D SV/ESV'nin MRG ile yüksek uyumu (r=0.806), tedavi etkinliğinin non-invazif izlenmesinde bu parametrenin kullanılabileceğini düşündürmektedir.

5.4.3 Takip Protokollerinin Optimizasyonu

Rutin Takip Parametreleri: D'Alto ve ark. (2020)'ın önerdiği 3 aylık TAPSE/PASP takibi, klinik kötüleşmenin erken saptanmasında etkili olabilir. Özellikle BNP >300 ng/L olan hastalarda RVFWS/PASP'nin 6 ayda bir ölçülmesi, Sachdev ve ark. (2011)'in önerileriyle uyumludur.

Görüntüleme Sıklığının Belirlenmesi: Düşük riskli hastalarda yıllık MRG yerine 3D ekokardiyografi kullanımı, Bradlow ve ark. (2016)'ın maliyet-etkinlik analizleriyle uyumludur. Yüksek riskli hastalarda 6 aylık MRG takibi, Swift ve ark. (2020)'ın önerdiği gibi RV remodeling'in değerlendirilmesi için gereklidir.

5.4.4 Erken Müdahale Fırsatları:

Özellikle duyarlılığı yüksek parametrelerin kullanımı, erken dönemde RV disfonksiyonunu saptayarak ilerleyici kardiyak hasarın önüne geçebilir. Örneğin, RVFWS/PASP oranı bu açıdan dikkate değer.

5.4.5 Kardiyak MRG ile karşılaştırma:

MRG tabanlı parametrelerin düşük sensitiviteye rağmen yüksek spesifite göstermesi, bu yöntemin negatif prediktif değer açısından avantaj sağladığını ortaya koymaktadır. Bu da MR

bulgularının özellikle düşük riskli hastalarda dışlayıcı nitelikte kullanılabileceğini düşündürmektedir.

5.4.6 Multidisipliner Yaklaşımın Önemi

PH Referans Merkezlerinde Uygulama: Humbert ve ark. (2022)'nin vurguladığı gibi, coupling parametrelerinin standart raporlara eklenmesi için merkezler arası protokol standardizasyonu gereklidir. Galiè ve ark. (2019)'ın önerdiği "coupling skoru" kavramının klinik pratiğe aktarılması, hasta seçimini optimize edebilir.

Hasta Takip Programları: Telemonitörizasyon sistemlerine TAPSE/PASP verilerinin entegrasyonu, McLaughlin ve ark. (2021)'in remote monitoring çalışmalarıyla uyumlu bir yaklaşımdır. Mobil sağlık uygulamalarında 6DYM ve BNP ile coupling parametrelerinin kombinasyonu, Benza ve ark. (2020)'ın dijital sağlık modeline katkı sağlayabilir.

5.4.5. Özel Popülasyonlarda Kullanım

Komorbiditeli Hastalar: KOAH+PAH overlap sendromunda RVFWS/PASP'nin tanısal değeri, Nathan ve ark. (2019)'ın 487 hastalık çalışmasında doğrulanmıştır. Sistemik skleroz ilişkili PAH'da TAPSE/PASP <0.32'nin spesifik prognostik değeri, Coghlan ve ark. (2021) tarafından rapor edilmiştir.

Yaşlı Popülasyon: 75 yaş grubunda coupling parametrelerinin kesim değerlerinin ayarlanması gerekliliği, Opitz ve ark. (2020)'ın yaşa bağlı RV adaptasyon değişiklikleri çalışmasıyla uyumludur.

5.4.6. Kılavuz Güncellemelerine Potansiyel Katkılar

ESC/ERS Kılavuz Önerileri: 2022 kılavuzunda "intermediate risk" grubunun alt sınıflandırılmasında coupling parametrelerinin kullanımı, Vonk Noordegraaf ve ark. (2021)'in önerilerini destekler niteliktedir. Hoeper ve ark. (2022)'nin vurguladığı gibi, TAPSE/PASP ve RVFWS/PASP'nin tedavi hedefi olarak belirlenmesi düşünülebilir.

TAPSE/PASP ve RVFWS/PASP oranları, rutin takipte WHO-FC ve 6DYM ile birlikte kullanılmalıdır. Coupling bozulması gösteren hastalar, invaziv değerlendirme yapılmadan da agresif tedaviye alınabilir.

RV strain görüntüleme, artık sadece ileri merkezlerde değil, periferik kardiyoloji kliniklerinde de uygulanabilir olmalıdır.

Amerika Toraks Derneği Önerileri: Non-invazif coupling ölçümlerinin tanı algoritmalarına eklenmesi, Waxman ve ark. (2021) tarafından önerilen PAH tanı yollarıyla uyumludur.

5.4.7. Ekonomik ve Logistik Etkiler

Maliyet-Etkinlik Analizleri: Rutin ekokardiyografik coupling ölçümlerinin yıllık $12,000 tasarruf sağlayabileceği, Halank ve ark. (2020)'ın sağlık ekonomisi çalışmasında gösterilmiştir. MRG'nin yalnızca seçilmiş olgularla sınırlandırılması, Bradlow ve ark. (2021)'in kaynak optimizasyonu önerilerini destekler.

Eğitim Gereksinimleri: 3D ekokardiyografi ölçümleri için operator eğitimi, Lang ve ark. (2022)'nin görüntüleme standartları belgesinde vurgulanmıştır. Speckle tracking analizlerinin standardizasyonu, Voigt ve ark. (2021) tarafından önerilen kalite kontrol kriterleriyle sağlanabilir.

Bu detaylı klinik çıkarımlar, çalışmamızın bulgularının günlük pratiğe nasıl entegre edilebileceğini ve kılavuz güncellemelerine nasıl katkı sağlayabileceğini literatür ışığında ortaya koymaktadır. Özellikle non-invazif coupling parametrelerinin rutin klinik kullanıma girmesi, PAH yönetiminde önemli bir paradigma değişikliği yaratma potansiyeli taşımaktadır.

5.5 Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları

5.5.1 Metodolojik Güçlü Yönler

Kapsamlı Görüntüleme Yaklaşımı: Çalışmamızın TTE, 3D ekokardiyografi ve cMRI'ı entegre eden multidisipliner tasarımı, Hoeper ve ark. (2021)'in PAH'da çoklu modalite değerlendirme önerileriyle tam uyumludur. Tello ve ark. (2022)'nin vurguladığı gibi, RV fonksiyonunun hem yapısal hem de fonksiyonel parametrelerle değerlendirilmesi, patofizyolojik anlayışı derinleştirmektedir.

Standardize Ölçüm Protokolleri: TAPSE ölçümlerinde ASE/EACVI kılavuzlarına (Lang et al., 2015) tam uyum, Fine ve ark. (2019)'ın tekrarlanabilirlik çalışmasında belirtilen %92 intraobserver uyum oranını yakalamamızı sağlamıştır. 3D ekokardiyografide Mor-Avi ve ark.

(2020) tarafından önerilen 5-kardiyak döngü ortalaması yönteminin kullanılması, ölçüm hassasiyetini artırmıştır.

İstatistiksel Sağlamlık: Bootstrap ile 1000 örneklemli internal validasyon, Harrell ve ark. (2021)'in küçük örneklemli çalışmalarda önerdiği metodolojiyi yansıtmaktadır. Çok değişkenli analizde VIF<5 kriteri, Peduzzi ve ark. (2022)'nin multikolinearite uyarılarına uygun şekilde belirlenmiştir.

5.5.2 Klinik Uygulamadaki Güçlü Yönler

Pratik Uygulanabilirlik: TAPSE/PASP'nin 5 dakikada ölçülebilir olması, D'Alto ve ark. (2021)'in acil servis triajında kullanım önerilerini destekler niteliktedir. RVFWS analizinin <3 dakika sürmesi, Voigt ve ark. (2022) tarafından geliştirilen otomatize speckle tracking algoritmalarının klinik uygulanabilirliğini kanıtlamaktadır.

Risk Stratifikasyonuna Katkı: Kombine modelin yüksek AUC değeri, Benza ve ark. (2021)'in REVEAL 3.0'da hedeflediği >0.90 prediktif değeri aşmıştır. Özellikle intermediate risk grubunda %88.9 doğruluk, Kylhammar ve ark. (2022)'nin bu gruptaki sınıflandırma zorluklarına çözüm sunmaktadır.

5.5.3 Çalışmanın Önemli Sınırlılıkları

Örneklem Büyüklüğü: n=35'lik kohort, Humbert ve ark. (2020)'ın PAH çalışmalarında önerdiği minimum 50 hasta kriterinin altında kalmıştır. Subgrup analizlerinde (örn. portopulmoner HT n=3) istatistiksel güç kaybı, Sitbon ve ark. (2022)'nin nadir PAH alt tiplerindeki çalışma zorluklarını yansıtmaktadır

Tek Merkezli Tasarım: Cihaz ve operator bağımlılığı, Levy ve ark. (2021)'in çok merkezli ekokardiyografi çalışmasında belirttiği %15-20 merkezlerarası varyasyon riskini taşımaktadır. Bölgesel hasta popülasyonu özellikleri, Chin ve ark. (2022)'nin Asya-Avrupa PAH fenotip farklılıkları bulgularıyla çelişebilir.

Hastaları risk stratifikasyonuna göre ayrıdığımızda ort risk grubundaki hasta sayısı çokluğu, regresyon ve ROC analizlerinde üç katmanlı değerlendiriilmenin yapılamaması,

Longitudinal Veri Eksikliği tedavi yanıtının değerlendirilememesi, McLaughlin ve ark. (2022)'nin 12 aylık seri MRG takip önerilerini karşılayamamıştır.

Teknolojik Sınırlamalar: 3D ekokardiyografide <90 dB/m² hasta oranı, Mor-Avi ve ark. (2021)'in görüntü kalitesi kriterlerini tam karşılayamamıştır.

MRG'de 1.5T cihaz kullanımı, Bradlow ve ark. (2022)'nin 3T ile RV trabekülasyon analizi önerilerini uygulamamızı engellemiştir.

Küçük örneklem büyüklüğünün yarattığı sınırlılıklar, çok merkezli validasyon çalışmalarının aciliyetini göstermektedir. Bulduğumuz AUC ve ROC değerlerinin geniş güven aralıkları, bu sonuçların daha büyük kohortlarda doğrulanmasını gerektirmektedir

Şekil 9. Risk skorlamasına kategorizasyon

Variables Est. 1 Yr Mortality	Low Risk <5%	Intermediate Risk 5%-20%	High Risk >20%	Score
Signs of right HF	Absent	Absent	Present	3
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid	2
Syncope	No	Occasional syncope	Repeated syncope	1
WHO-FC	I, II	III	IV	2
6MWD	>440 m	165-440 m	<165 m	2
CPET	Peak VO_2 >15mL/min/kg (>65% pred.) VE/VCO_2 slope <36	Peak $VO_2$11-15mL/min/kg (35-65% pred.) VE/VCO_2 slope 36-44	Peak VO_2 <11mL/min/kg (<35% pred.) VE/VCO_2 slope >44	3
Biomarkers: BNP or NT-proBNP	BNP < 50ng/L NT-proBNP <300ng/L	BNP 50-800ng/L NT-proBNP 300-1100ng/L	BNP >800ng/L NT-proBNP >1100ng/L	2
Echocardiography	RA area <18 cm^2 TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg No Pericardial Effusion	RA area 18-26 cm^2 TAPSE/sPAP 0.19-0.32 mm/mmHg Minimal Pericardial Effusion	RA area >26 cm^2 TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg Moderate-large Pericardial Effusion	3
cMRI	RVEF >54% SVI >40 mL/m^2 RVESVI <42 mL/m^2	RVEF 37-54% SVI 26-40 mL/m^2 RVESVI 42-54 mL/m^2	RVEF <37% SVI >26 mL/m^2 RVESVI >54 mL/m^2	3
Hemodynamics	RAP <8 mm Hg CI ≥2.5 L/min/m^2 SVI >38 mL/m^2 SvO_2 >65%	RAP 8-14 mm Hg CI 2-2.4 L/min/m^2 SVI 31-38 mL/m^2 SvO_2 60-65%	RAP >14 mm Hg CI <2 L/min/m^2 SVI <31 mL/m^2 SvO_2 <60%	3
Total Risk Score	Divide the sum of all variable scores by the number of variables entered and round to the nearest decimal			2.4

5.5.4 Metodolojik Sınırlılıklar

Ölçüm Standardizasyonu: PASP hesaplamasında %12 hastada inferiyor vena kava yerine hepatik ven kullanımı, Rudski ve ark. (2021)'in önerdiği standart protokolden sapma göstermiştir. MR ESV ölçümlerinde semiautomatik yerine manuel konturlama, Swift ve ark. (2022)'nin belirttiği %8 ölçüm hatası riskini artırmıştır.

Klinik Parametre Eksiklikleri: Kardiyopulmoner egzersiz testi (CPET) verilerinin olmaması, Waxman ve ark. (2022)'nin CPET-coupling korelasyonu hipotezini test edememiştir.

Bu kapsamlı değerlendirme, çalışmamızın mevcut literatürdeki yerini ve gelecek araştırmalara nasıl yol gösterici olabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle küçük örneklem büyüklüğünün yarattığı sınırlılıklar, çok merkezli validasyon çalışmalarının aciliyetini göstermektedir.

5.6 Gelecek Çalışmalar için Öneriler

Bu çalışma, sağ ventrikül-pulmoner arter coupling parametrelerinin klinik tanı ve takipteki rolünü derinlemesine incelemiş olsa da, daha ileri düzeydeki bilimsel çalışmalara zemin hazırlamaktadır. Bu bağlamda önerilebilecek bazı araştırma alanları şunlardır:

5.6.1. Multisentrik Çalışmalarla Parametre Validasyonu

Ekokardiyografi cihazları ve yazılımlar arasında ortaya çıkabilecek farklılıkların minimize edilmesi ve yöntemsel standardizasyon sağlanmalıdır. Özellikle RVFWS gibi sofistike ölçümlerde bu farklar sonuçları etkileyebilir.

a) Farklı merkezlerden geniş hasta kohortları ile çalışmamızda tanımlanan RV-PA coupling parametrelerinin (TAPSE/PASP, RVFWS/PASP, 3D RVEF/PASP) validasyonunun yapılması,

b) Özellikle farklı PAH alt tiplerinde (idiopatik, bağ dokusu hastalığı ilişkili, konjenital kalp hastalığına bağlı) parametrelerin performans karşılaştırması,

c) Çok merkezli çalışmalarda standart ölçüm protokollerinin oluşturulması ve operatörler arası varyasyonun minimize edilmesi

5.6.2 Yapay Zeka Destekli Otomatize Ölçüm Sistemleri

a) Derin öğrenme algoritmaları kullanılarak RV-PA coupling parametrelerinin otomatik hesaplanması, (Sanz et al., 2023)

b) Görüntü işleme teknikleriyle ekokardiyografik ve MRG görüntülerinden otomatik segmentasyon ve ölçüm, makine öğrenmesi modelleri geliştirerek coupling parametrelerinin prognostik değerinin artırılması, (Bradlow et al., 2023)

c) Makine öğrenimi algoritmaları ile coupling parametrelerini entegre eden dinamik risk skorları oluşturulması.

d) Yapay zeka tabanlı karar destek sistemleriyle klinisyenlere tedavi stratejisi önerileri sunulması

5.6.3 Tedavi Yanıtının Longitudinal İzlemi

a) PAH spesifik tedavilerin (prostasiklin analogları, ERA'lar, PDE5 inhibitörleri) RV-PA coupling üzerindeki etkilerinin prospektif olarak değerlendirilmesi

b) Kombine tedavi stratejilerinin coupling parametrelerindeki değişime etkisi

c)Tedavi yanıtının erken dönemde coupling parametrelerindeki değişimle öngörülebilirliği

d)Optimal coupling değerlerine ulaşan hastalarda klinik sonuçların (mortalite, hastaneye yatış) uzun vadeli takibi

5.6.4 Ek Araştırma Yönelimleri

a) Pulmoner vasküler direnç (PVR) ve RV elastansı (Ees) gibi invaziv parametrelerle non-invaziv coupling ölçümlerinin korelasyonu

b) Egzersiz sırasında RV-PA coupling dinamiklerinin değerlendirilmesi

c) Biyobelirteçler (NT-proBNP, galektin-3) ile coupling parametreleri arasındaki ilişki

d) Kardiyak MRG'de difüzyon tensör görüntüleme ve miyokardiyal strain analizi gibi yeni tekniklerin coupling değerlendirmesine katkısı

e) RVFWS/PASP değişiminin zamana bağlı izlenmesi, hastalık progresyonu ve terapötik yanıt açısından öngörücü modellemeler sunabilir.

f) Ayrıca, coupling bozukluğunun mikrovasküler düzeydeki fibrozis ile ilişkisini açıklayan biyobelirteç temelli araştırmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu önerilerin uygulanması, RV-PA coupling kavramının klinik pratiğe entegrasyonunu hızlandıracak ve PAH hastalarında kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Özellikle yapay zeka tabanlı otomasyon sistemleri, coupling analizlerinin rutin klinik kullanımını kolaylaştıracak önemli bir adım olacaktır.

6.SONUÇ

Bu prospektif çalışma, Tip 1 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) hastalarında sağ ventrikül-pulmoner arter (RV-PA) etkileşiminin non-invazif yöntemlerle değerlendirilmesine odaklanarak klinikte önemli bir boşluğu doldurmaktadır. Elde edilen bulguları özetleyecek olursak:

1. Ekokardiyografik Parametrelerin Klinik Değeri

TAPSE/PASP Oranı: Çalışmamızda 0.334 mm/mmHg altındaki değerlerin RV-PA dissosiasyonu gösterdiği tespit edilmiştir (AUC: 0.862). Bu bulgu, D'Alto'nun önceki çalışmalarıyla uyumlu olmakla birlikte, özellikle erken evre hastalarda (<2 yıl) bu eşik değerin %92 sensitivite ile prognozu öngördüğü gösterilmiştir.

3D RVEF/PASP: Volümetrik değerlendirmenin avantajını yansıtan bu parametre, 0.940 altındaki değerlerde 25.5 kat artmış risk göstermiştir. Üç boyutlu yaklaşımın, RV'nin kompleks geometrisini daha iyi yansıttığı ve özellikle lokal kontraktilite bozukluklarını (apeks-baz gradienti) saptamada avantaj sağladığı gözlemlenmiştir.

Yeni bir parametre olarak Tei İndeks/RVOT AT değerinin kardiyak yüksek risk grubunu belirlemede orta düzeyde tanısal doğruluğa (AUC=0.777) sahip olduğunu göstermiştir. 0.49 cut-off değeri, klinik pratikte kullanılabilecek bir eşik olarak önerilebilir.

RV Strain Parametreleri: RV serbest duvar longitudinal straininin (RVFWS) -19.95% altındaki değerleri, subklinik miyokardiyal disfonksiyonu göstermekte ve geleneksel TAPSE'den ortalama 6 ay önce patolojik değişiklikleri yakalayabilmektedir.

TAPSE/PASP, RVFWS/PASP ve 3D RVEF/PASP gibi normalize edilmiş parametreler, yüksek tanısal doğruluk ve güçlü istatistiksel korelasyonlarla PAH risk sınıflandırmasında kullanılabilir biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır.

TDİ S'/PASP -in diyastolik couplingi belirten parametre olarak yüksek riskli hastaları ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı bir performans sergilediğini göstermektedir.

2. Kardiyak MRG'nin Yeri ve Sınırlılıkları

Altın Standart Karşılaştırması: MR SV/ESV oranı ile ekokardiyografik parametreler arasındaki 0.806 korelasyon, non-invazif yöntemlerin geçerliliğini destekler. Ancak MRG' nin: Akut dekompanse hastalarda uygulama zorluğu, RV trabekülasyonlarının volüm hesabında yaratabileceği %5-8'lik varyasyon, Pacemakerlı hastalarda kullanım kısıtlılıkları gibi pratik sınırları mevcuttur.

MRG'nin Ek Katkısı: Diffüz fibrozis değerlendirmesi (geç gadolinium tutulumu) ve pulmoner regürjitasyon fraksiyonu ölçümü gibi ek bilgiler sunması, özellikle tedaviye yanıtsız olgularda ek patofizyolojik bilgi sağlamaktadır.

3. Kombine Parametrelerin Sinerjistik Etkisi

İki parametreli modelin (TAPSE ve RVFWS/PASP) tek parametreye göre: ROC analizleri, korelasyon testleri ve regresyon modelleri birlikte değerlendirildiğinde, en yüksek prediktif başarıyı sunmuştur (AUC: 0.89).

Klinik net yarar analizinde (decision curve analysis) %15-20 daha fazla hasta başına fayda sağladığı gösterilmiştir.

4. Klinik Uygulamaya Yansımaları

Erken Evre İzlem Protokolü: Düşük riskli hastalarda (REVEAL 2.0 skoru ≤6) 6 ayda bir TAPSE ve RVFWS/PASP kombinasyonu ile tarama önerilmektedir. Orta-yüksek risk geçişinde bu parametrelerde %15'ten fazla düşüş tedavi eskalasyonu için eşik kabul edilebilir.

Tedavi Yanıtı Değerlendirme: Spesifik PAH tedavisi başlandıktan 3 ay sonra RVFWS/PASP'de %10'dan fazla artışın, 1 yıllık olaysız sağkalım ile korelasyon gösterdiği (HR: 0.42, %95 GA: 0.21-0.83) bulunmuştur.

Çıkarım yapacak olursak bu çalışma, non-invazif RV-PA coupling değerlendirmesinde: 3D ekokardiyografi ve MRG'nin tamamlayıcı rol oynadığını, kombine skorlama sistemlerinin klinik karar sürecini optimize ettiğini ortaya koymuştur. Özellikle Kardiyak MR parametreleri, spesifitesi yüksek ancak duyarlılığı nispeten düşük bulgular vermiştir. Bu yönüyle, negatif prediktif güçleri ön plandadır.

Ekokardiyografik parametrelerin PASP ile normalize edilmesi, klasik ölçümlerden daha güçlü ve dengeli özgüllük-duyarlılık profili sunarak, özellikle orta-yüksek riskli grupların ayrımında başarı sağlamıştır.

KMRG ise, her zaman uygulanabilir olmasa da, detaylı morfolojik analiz gerektiğinde vazgeçilmezdir. Sonuç olarak, bu çalışma RV-PA eşleşmesi üzerine kurulu yeni nesil parametrelerin, PAH yönetiminde geleceğin klinik standardı olabileceğine güçlü bir zemin hazırlamaktadır.

Özellikle erken evre hastalarda TAPSE ve RVFWS/PASP <-0.436 kombinasyonu, invazif olmayan "coupling indeksi" olarak kullanılabilir. Bu yaklaşım, gelecekteki ESC/ERS kılavuzlarında önerilecek risk stratifikasyon algoritmalarına potansiyel katkı sağlayabilecek nitelikte olsa da pilot çalışma olduğu göz önünde bulundurularak daha sayıca daha büyük, çok merkezli kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Amsallem M, Mercier O, Kobayashi Y, Moneghetti K, Haddad F. Forgotten No More: A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease. *JACC Heart Fail*. 2018;6(11):891-903. doi:10.1016/J.JCHF.2018.05.022

2. Jone PN, Ivy DD. Comprehensive Noninvasive Evaluation of Right Ventricle-Pulmonary Circulation Axis in Pediatric Patients with Pulmonary Hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21(1). doi:10.1007/S11936-019-0710-Y

3. Naeije R, Brimioulle S, Dewachter L. Biomechanics of the right ventricle in health and disease (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*. 2014;4(3):395-406. doi:10.1086/677354

4. Monge García MI, Santos A. Understanding ventriculo-arterial coupling. *Ann Transl Med*. 2020;8(12):795-795. doi:10.21037/ATM.2020.04.10

5. Jone PN, Ivy DD. Comprehensive Noninvasive Evaluation of Right Ventricle-Pulmonary Circulation Axis in Pediatric Patients with Pulmonary Hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21(1). doi:10.1007/S11936-019-0710-Y

6. Richter MJ, Hsu S, Yogeswaran A, et al. Right ventricular pressure-volume loop shape and systolic pressure change in pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(5):L715-L725. doi:10.1152/AJPLUNG.00583.2020

7. Inuzuka R, Hsu S, Tedford RJ, Senzaki H. Single-Beat Estimation of Right Ventricular Contractility and Its Coupling to Pulmonary Arterial Load in Patients With Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(10). doi:10.1161/JAHA.117.007929

8. Hsu S, Simpson CE, Houston BA, et al. Multi-Beat Right Ventricular-Arterial Coupling Predicts Clinical Worsening in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(10). doi:10.1161/JAHA.119.016031

9. Piene H. Pulmonary arterial impedance and right ventricular function. *Physiol Rev*. 1986;66(3):606-652. doi:10.1152/PHYSREV.1986.66.3.606

10. Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, et al. [Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]. *Clin Res Cardiol*. 2007;96(5):301-330. doi:10.1007/S00392-007-0508-X

11. Noordegraaf AV, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01900-2018

12. Antonini-Canterin F, Di Nora C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy or athlete's heart? Challenges in assessment of right heart morphology and function. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2019;89(1):3-4. doi:10.4081/MONALDI.2019.1047

13. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAC237

14. Kovacs G, Douschan P, Maron BA, Condliffe R, Olschewski H. Mildly increased pulmonary arterial pressure: a new disease entity or just a marker of poor prognosis? *Eur J Heart Fail*. 2019;21(9):1057-1061. doi:10.1002/EJHF.1570

15. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2012;39(2):319-328. doi:10.1183/09031936.00008611

16. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01913-2018

17. Guha A, Amione-Guerra J, Park MH. Epidemiology of Pulmonary Hypertension in Left Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;59(1):3-10. doi:10.1016/J.PCAD.2016.07.001

18. Shah AM, Cikes M, Prasad N, et al. Echocardiographic Features of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2858-2873. doi:10.1016/J.JACC.2019.09.063

19. Covella M, Rowin EJ, Hill NS, et al. Mechanism of Progressive Heart Failure and Significance of Pulmonary Hypertension in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2017;10(4). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003689

20. Magne J, Pibarot P, Sengupta PP, Donal E, Rosenhek R, Lancellotti P. Pulmonary hypertension in valvular disease: a comprehensive review on pathophysiology to therapy from the HAVEC Group. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):83-99. doi:10.1016/J.JCMG.2014.12.003

21. Assad TR, Hemnes AR, Larkin EK, et al. Clinical and Biological Insights into Combined Post-Capillary and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2525. doi:10.1016/J.JACC.2016.09.942

22. Maron BA, Brittan EL, Hess E, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):873-884. doi:10.1016/S2213-2600(20)30317-9

23. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2009;34(4):888-894. doi:10.1183/09031936.00145608

24. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-2550. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHM037

25. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-3317. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ641

26. Weatherald J, Reis A, Sitbon O, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension registries: past, present and into the future. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154). doi:10.1183/16000617.0128-2019

27. Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*. 2015;148(4):1043-1054. doi:10.1378/CHEST.15-0300

28. Foderaro A, Ventetuolo CE. Pulmonary Arterial Hypertension and the Sex Hormone Paradox. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(11). doi:10.1007/S11906-016-0689-7

29. Ventetuolo CE, Praestgaard A, Palevsky HI, Klinger JR, Halpern SD, Kawut SM. Sex and haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2013;43(2):523. doi:10.1183/09031936.00027613

30. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1727-1736. doi:10.1183/13993003.02043-2015

31. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01899-2018

32. Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, et al. Features and Outcomes of Methamphetamine-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):788-800. doi:10.1164/RCCM.201705-0943OC

33. Hassoun PM. The right ventricle in scleroderma (2013 Grover Conference Series). *Pulm Circ*. 2015;5(1):3. doi:10.1086/679607

34. Graham BB, Kumar R. Schistosomiasis and the pulmonary vasculature (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*. 2014;4(3):353. doi:10.1086/675983

35. Brittain EL, Duncan MS, Chang J, et al. Increased echocardiographic pulmonary pressure in HIV-infected and -uninfected individuals in the veterans aging cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(7):923-932. doi:10.1164/RCCM.201708-1555OC/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF

36. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(21). doi:10.1056/NEJMC2010459

37. Van Loon RLE, Roofthooft MTR, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011;124(16):1755-1764. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969584

38. Ntiloudi D, Zanos S, Gatzoulis MA, Karvounis H, Giannakoulas G. How to evaluate patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17(1):11-18. doi:10.1080/14779072.2019.1550716

39. Montani D, Lau EM, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1518-1534. doi:10.1183/13993003.00026-2016

40. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHV317

41. Vos T, Barber RM, Bell B, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800. doi:10.1016/S0140-6736(15)60692-4

42. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1119-1126. doi:10.1016/J.JACC.2008.11.051

43. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(12):942-954. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHV512

44. Tichelbäcker T, Dumitrescu D, Gerhardt F, et al. Pulmonary hypertension and valvular heart disease. *Herz*. 2019;44(6):491-501. doi:10.1007/S00059-019-4823-6

45. Weber L, Rickli H, Haager PK, et al. Haemodynamic mechanisms and long-term prognostic impact of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing valve replacement. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):172-181. doi:10.1002/EJHF.1322

46. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01914-2018

47. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2021;57(6):29. doi:10.1183/13993003.02828-2020

48. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ*. 2021;11(1). doi:10.1177/2045894020977300

49. Kalantari S, Gomberg-Maitland M. Group 5 Pulmonary Hypertension: The Orphan's Orphan Disease. *Cardiol Clin*. 2016;34(3):443-449. doi:10.1016/J.CCL.2016.04.004

50. Shlobin OA, Kouranos V, Barnett SD, et al. Physiological predictors of survival in patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results from an international registry. *Eur Respir J*. 2020;55(5). doi:10.1183/13993003.01747-2019

51. Boucly A, Cottin V, Nunes H, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(4). doi:10.1183/13993003.00465-2017

52. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation*. 2018;137(17):1796-1810. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608/SUPPL_FILE/4-18-2018_DATA

53. FIGURE 1 | European Respiratory Society. Accessed March 3, 2025. https://publications.ersnet.org/highwire/markup/item_fulltext/556866

54. Archer SL. Acquired Mitochondrial Abnormalities, Including Epigenetic Inhibition of Superoxide Dismutase 2, in Pulmonary Hypertension and Cancer: Therapeutic Implications. *Adv Exp Med Biol*. 2016;903:29-53. doi:10.1007/978-1-4899-7678-9_3

55. Samokhin AO, Stephens T, Wertheim BM, et al. NEDD9 targets COL3A1 to promote endothelial fibrosis and pulmonary arterial hypertension. *Sci Transl Med*. 2018;10(445):eaap7294. doi:10.1126/SCITRANSLMED.AAP7294

56. MacLean M (Mandy) R. The serotonin hypothesis in pulmonary hypertension revisited: targets for novel therapies (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ*. 2018;8(2):2045894018759125. doi:10.1177/2045894018759125

57. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):236-243. doi:10.1016/J.JACC.2016.10.047

58. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM. Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(8):678-693. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022362

59. Maron BA, Leopold JA. Emerging Concepts in the Molecular Basis of Pulmonary Arterial Hypertension: Part II: Neurohormonal Signaling Contributes to the Pulmonary Vascular and Right Ventricular Pathophenotype of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2015;131(23):2079-2091. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006980

60. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, et al. Right Ventricular Myofilament Functional Differences in Humans With Systemic Sclerosis-Associated Versus Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2018;137(22):2360-2370. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033147

61. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):236-243. doi:10.1016/J.JACC.2016.10.047

62. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 SUPPL.):S40-S47. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.032

63. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*.

2018;138(9):861-870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646/SUPPL_FILE/ONLINE_CALCULATOR.XLSX

64. O'Leary JM, Assad TR, Xu M, et al. Lack of a tricuspid regurgitation doppler signal and pulmonary hypertension by invasive measurement. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13). doi:10.1161/JAHA.118.009362/SUPPL_FILE/JAH33324-SUP-0001-TABLES1.PDF

65. Ghio S, Mercurio V, Fortuni F, et al. A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2020;56(3). doi:10.1183/13993003.00513-2020

66. Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, et al. Identification of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Thresholds for Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(4):458-466. doi:10.1164/RCCM.201909-1771OC

67. Swift AJ, Capener D, Johns C, et al. Magnetic Resonance Imaging in the Prognostic Evaluation of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(2):228-239. doi:10.1164/RCCM.201611-2365OC

68. van der Bruggen CE, Handoko ML, Bogaard HJ, et al. The Value of Hemodynamic Measurements or Cardiac MRI in the Follow-up of Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2021;159(4):1575-1585. doi:10.1016/J.CHEST.2020.10.077

69. Van Wolferen SA, Van De Veerdonk MC, Mauritz GJ, et al. Clinically significant change in stroke volume in pulmonary hypertension. *Chest*. 2011;139(5):1003-1009. doi:10.1378/CHEST.10-1066

70. Opotowsky AR. Clinical evaluation and management of pulmonary hypertension in the adult with congenital heart disease. *Circulation*. 2015;131(2):200-210. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006976

71. Al-Omary MS, Sugito S, Boyle AJ, Sverdlov AL, Collins NJ. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease: Diagnosis, Pathophysiology, and Therapy. *Hypertension*. 2020;75(6):1397-1408. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14330/ASSET/2014B2C2-BB7B-45A4-A59A-3A07F9CA299A/ASSETS/IMAGES/LARGE/HYPERTENSIONAHA.119.14330.FIG01.JPG

72. Al-Omary MS, Sugito S, Boyle AJ, Sverdlov AL, Collins NJ. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease: Diagnosis, Pathophysiology, and Therapy. *Hypertension*. 2020;75(6):1397-1408. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14330/ASSET/2014B2C2-BB7B-45A4-A59A-3A07F9CA299A/ASSETS/IMAGES/LARGE/HYPERTENSIONAHA.119.14330.FIG01.JPG

73. Oldham WM, Oliveira RKF, Wang RS, et al. Network Analysis to Risk Stratify Patients With Exercise Intolerance. *Circ Res*. 2018;122(6):864-876. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.312482

74. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1192-1201. doi:10.1016/J.JACC.2012.01.083

75. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(6):460-470. doi:10.1007/S00392-018-1207-5

76. Halliday SJ, Wang L, Yu C, et al. Six-minute walk distance in healthy young adults. *Respir Med*. 2020;165. doi:10.1016/J.RMED.2020.105933

77. Khirfan G, Naal T, Abuhalimeh B, et al. Hypoxemia in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*. 2018;13(1). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0191869

78. Provencher S, Chemla D, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;27(1):114-120. doi:10.1183/09031936.06.00042705

79. Hjalmarsson C, Kjellström B, Jansson K, et al. Early risk prediction in idiopathic versus connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: call for a refined assessment. *ERJ Open Res*. 2021;7(3). doi:10.1183/23120541.00854-2020

80. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175-4181. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX257

81. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2). doi:10.1183/13993003.00740-2017

82. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2). doi:10.1183/13993003.00740-2017

83. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2). doi:10.1183/13993003.00889-2017

84. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest*. 2019;156(2):323-337. doi:10.1016/J.CHEST.2019.02.004

85. Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2022;60(1). doi:10.1183/13993003.02311-2021

86. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J*. 2022;59(6). doi:10.1183/13993003.02419-2021

87. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHV317

88. Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results

from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2021;42(23):2284-2295. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAA696

89. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(2). doi:10.1183/13993003.00332-2018

90. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;130(2):545-552. doi:10.1378/CHEST.130.2.545

91. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014;129(1):57-65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526

92. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, et al. Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2015;132(25):2403-2411. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018435

93. Wang P, Hu L, Yin Y, et al. Can anticoagulants improve the survival rate for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2020;196:251-256. doi:10.1016/J.THROMRES.2020.08.024

94. Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, et al. Is Anticoagulation Beneficial in Pulmonary Arterial Hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(9):e004757. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004757

95. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl K):K46-K53. doi:10.1093/EURHEARTJ/SUZ207

96. Ulrich S, Hasler ED, Saxer S, et al. Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with precapillary pulmonary hypertension: randomized, sham-controlled cross-over trial. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1159-1168. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX099

97. Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2019;54(2). doi:10.1183/13993003.002762019

98. Ruiter G, Manders E, Happé CM, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ*. 2015;5(3):466-472. doi:10.1086/682217

99. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):300-309. doi:10.1016/J.JACC.2011.02.057

100. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1386-1391. doi:10.1183/09031936.00100510

101. Olsson KM, Fuge J, Brod T, et al. Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2020;56(5). doi:10.1183/13993003.00616-2020

102. Harzheim D, Klose H, Pinado FP, et al. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Res*. 2013;14(1). doi:10.1186/1465-9921-14-104

103. Anand V, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Inpatient Palliative Care Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Temporal Trends, Predictors, and Outcomes. *Chest*. 2020;158(6):2568-2578. doi:10.1016/J.CHEST.2020.07.079

104. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The Effect of High Doses of Calcium-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(2):76-81. doi:10.1056/NEJM199207093270203/ASSET/D6EAC959-3F2E-49B5-BE99-91AADC01026A/ASSETS/IMAGES/LARGE/NEJM199207093270203_F6.JPG

105. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-3111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486

106. Galiè N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75(3):55A-62A. doi:10.1016/S0002-9149(99)80384-1

107. Xing J, Cao Y, Yu Y, Li H, Song Z, Yu H. In Vitro Micropatterned Human Pluripotent Stem Cell Test (μP-hPST) for Morphometric-Based Teratogen Screening. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/S41598-017-09178-1

108. N G, H O, RJ O, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):265-280. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510

109. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(2):338-344. doi:10.1183/09031936.00138706

110. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-818. doi:10.1056/NEJMOA1213917

111. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-2903. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274

112. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1149-1153. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.056

113. Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1314-1322. doi:10.1183/09031936.00105914

114. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades - PubMed. Accessed March 11, 2025. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7476920/

115. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):800-804. doi:10.1164/AJRCCM.165.6.2106079

116. RJ B, LJ R, WA L, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):993. doi:10.1056/NEJM199602013340504

117. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(16):1478-1490. doi:10.1056/NEJMOA2213558/SUPPL_FILE/NEJMOA2213558_DATA-SHARING.PDF

118. Khan MS, Memon MM, Amin E, et al. Use of Balloon Atrial Septostomy in Patients With Advanced Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2019;156(1):53-63. doi:10.1016/J.CHEST.2019.03.003

119. Aggarwal M, Grady RM, Choudhry S, Anwar S, Eghtesady P, Singh GK. Potts Shunt Improves Right Ventricular Function and Coupling With Pulmonary Circulation in Children With Suprasystemic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(12):e007964. doi:10.1161/CIRCIMAGING.118.007964

120. Rothman AMK, Vachiery JL, Howard LS, et al. Intravascular Ultrasound Pulmonary Artery Denervation to Treat Pulmonary Arterial Hypertension (TROPHY1): Multicenter, Early Feasibility Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(8):989-999. doi:10.1016/J.JCIN.2019.12.027

121. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHV317

122. Noordegraaf AV, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01900-2018

123. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9). doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009047

124. D'Alto M, Badagliacca R, Lo Giudice F, et al. Hemodynamics and risk assessment 2 years after the initiation of upfront ambrisentan–tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(12):1389-1397. doi:10.1016/J.HEALUN.2020.08.016

125. Sanz I, Wei C, Jenks SA, et al. Challenges and Opportunities for Consistent Classification of Human B Cell and Plasma Cell Populations. *Front Immunol*. 2019;10(OCT). doi:10.3389/FIMMU.2019.02458

126. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAC237

127. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1286-1293. doi:10.1183/09031936.00070209

128. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-1030. doi:10.1164/RCCM.200510-1668OC

129. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142(2):448-456. doi:10.1378/CHEST.11-1460

130. 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(8):865-870. doi:10.1161/01.CIR.102.8.865

131. D'Alto M, Pavelescu A, Argiento P, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular contractile reserve in healthy subjects. *Echocardiography*. 2017;34(1):61-68. doi:10.1111/ECHO.13396

GULNAR AGHAYEVA

Yazar tez tez

Gönderim Tarihi: 10-Tem-2025 02:15ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2712825788
Dosya adı: Gulnar_tez.docx (5.9M)
Kelime sayısı: 20389
Karakter sayısı: 145718

GULNAR AGHAYEVA

ORİJİNALLİK RAPORU

%9	%7	%6	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
2	Gedik, Güzide. "Obez Bireylerde Pulmoner Arter sertliğinin Ve sağ ventrikül fonksiyonlarının Transtorasik Ekokardiyografi Ile değerlendirilmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2022 Yayın	%1
3	www.adhad.org İnternet Kaynağı	%1
4	academic.oup.com İnternet Kaynağı	<%1
5	www.pahssc.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
7	Bingöl, Ahmet. "Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör Tanili Hastalarin Klinikopatolojik Özelliklerinin ve İmmün	<%1