T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON TANILI HASTALARDA MİKS BAĞ DOKUSU HASTALIĞININ PREVALANSI VE PROGNOZUNUN İNCELENMESİ

DR. ESRA BAYRAM SÜRMELİ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2023

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON TANILI HASTALARDA MİKS BAĞ DOKUSU HASTALIĞININ PREVALANSI VE PROGNOZUNUN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ESRA BAYRAM SÜRMELİ

Danışman Öğretim Üyesi
PROF. DR. A. MERİH BİRLİK

TEŞEKKÜR

Çalışmanın her aşamasında, engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yol gösteren, bütün soru ve sorunlarımda içtenlikle yardımcı olan değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr.Ahmet Merih Birlik'e,

Yılların tecrübesiyle oluşturduğu Pulmoner Hipertansiyon Hasta Veritabanını çalışmam için benimle paylaşan değerli hocam, Prof. Dr. Bahri Akdeniz'e,

Tez yazımı ve veri toplama sürecinde hiçbir desteğini esirgemeyip gece gündüz yanımda olan Uzm.Dr. Tuba Demirci Yıldırım'a,

Tez yazım süreci boyunca karşılaştığım her zorlukta, yorulduğum her anda desteğiyle yanımda olan, bana güç veren ve her daim beni neşelendirmeyi başaran hayat arkadaşım, sevgili eşim Alphan Sürmeli'ye teşekkür ederim.

Esra Bayram Sürmeli, 2023

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ i
KISALTMALAR ii
ÖZET v
ABSTRACT vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1 MİKS BAĞ DOKUSU HASTALIĞI 3
2.1.1 Tanım 3
2.1.2 Epidemiyoloji 3
2.1.3 Patogenez ve Genetik 3
2.1.4 Tanı Kriterleri 4
2.1.5 Klinik Bulgular 7
2.1.6 Laboratuvar Bulguları 9
2.2 PULMONER HİPERTANSİYON 9
2.2.1 Tanım 9
2.2.2 Klinik Sınıflandırma 10
2.2.3 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon 11
2.2.3.1 Sınıflandırma ve Etiyoloji 12
2.2.3.2 Epidemiyoloji 12
2.2.3.3 Patogenez 13
2.2.3.4 Genetik 14
2.2.3.5 Bağ Dokusu Hastalığı ile İlişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon 14
2.2.3.6 Tanı 15
2.2.3.7 Tarama 18
2.2.3.8 Risk Değerlendirmesi 19
2.2.3.9 Tedavi 19
2.2.3.10 Prognoz ve Mortalite 22
3.GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1 İstatistiksel Analiz 28
4.BULGULAR 29

5.TARTIŞMA 48
6.SONUÇ 59
7.KAYNAKLAR 60
8. EKLER 72
ETİK KURUL ONAYI 72

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Miks Bağ Dokusu Hastalığı İçin Önerilen Tanı Kriterleri.....5
Tablo 2: Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflandırması.....10
Tablo 3: PAH Takibinde Risk Değerlendirmesi İçin Dörtlü Model 19
Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Fonksiyonel Sınıflaması.....20
Tablo 5: Tüm PH hastalarının gruplara göre dağılımının incelenmesi.....24
Tablo 6: Tüm PH hastalarının demografik verileri.....29
Tablo 7: Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C (KTEPH-) hastalarının demografik ve kinik özelliklerinin değerlendirilmesi.....31
Tablo 8: Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C (KTEPH-) hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....35
Tablo 9: Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C (KTEPH-) hastalarının genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması.....38
Tablo 10: BDH hastalarının gruplara göre dağılımının incelenmesi.....38
Tablo 11: MBDH tanısı alan hastalarda MBDH bulgularının dağılımı 39
Tablo 12: MBDH, SSk ve Diğer BDH tanısı alan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması 41
Tablo 13: MBDH, SSk ve Diğer BDH tanısı alan hastaların genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması.....43
Tablo 14: Tedavi grupları arasında genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması.....45
Tablo 15: Tedavi grupları arasında mortalite oranlarının karşılaştırılması 45
Tablo 16: Birleştirilmiş tedavi gruplarında genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması...46
Tablo 17: Birleştirilmiş tedavi grupları arasında mortalite oranlarının karşılaştırılması ...47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Çalışma Akış Şeması 24
Şekil 2: Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C (KTEPH-) hastalarının genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması.....43
Şekil 3: MBDH, SSk ve Diğer BDH tanısı alan hastaların genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması.....43
Şekil 4: Tedavi grupları arasında genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması.....44
Şekil 5: Birleştirilmiş tedavi grupları arasında genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması...46

KISALTMALAR

6-DYT: 6 Dakika yürüme testi

6-DYM: 6 Dakika yürüme mesafesi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu

ANA: Anti-nükleer antikor

BDH: Bağ dokusu hastalığı

BNP: B tipi natriüretik peptid

cAMP: siklik adenozin monofosfat

cGMP: siklik guanozin monofosfat

CK: Kreatin kinaz

COMPERA: Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

DLCO/VA: Alveoler volümün her ünitesi için karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

DM: Diyabetes Mellitus

ds-DNA: Çift sarmallı DNA

DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflaması

EKG: Elektrokardiyografi

EMA: Avrupa İlaç Ajansı

EMG: Elektromiyografi

ENA: Ekstrakte edilebilir nükleer antijen

ERA: Endotelin-1 reseptör antagonisti

ERS: Avrupa Solunum Derneği

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

ET-1: Endotelin-1

FDA: Gıda ve İlaç Dairesi

FVC: Zorlu hayati kapasite

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

HPAH: Herediter pulmoner arteriyel hipertansiyon

HT: Hipertansiyon

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı

İPAH: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon

KAH: Koroner arter hastalığı

KKB: Kalsiyum kanal blokerleri

KKH: Konjenital kalp hastalığı

KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

MBDH: Miks bağ dokusu hastalığı

Max: Maximum

Min: Minimum

NIH: National Institutes of Health

NO: Nitrik oksit

NT-Pro BNP: N terminal Pro B tipi natriüretik peptid

oPAB: ortalama Pulmoner arter basıncı

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PDE: Fosfodiesteraz

PDE-5i: Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri

PH: Pulmoner hipertansiyon

PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis

PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı

PM: Polimiyozit

PoPH: Portopulmoner hipertansiyon

PVD: Pulmoner vasküler direnç

PVOH: Pulmoner veno-oklüzif hastalık

RA: Romatoid artrit

REVEAL: The Registry to EValuate Early And Long-term pulmonary arterial hypertension disease management)

RF: Romatoid faktör

RNP: Ribonükleoprotein

SFT: Solunum fonksiyon testi

SKK: Sağ kalp kateterizasyonu

SLE: Sistemik lupus eritematozus

Sm: Smith

pSS: Primer Sjögren sendromu

SSk: Sistemik skleroz veya skleroderma

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

TRV: Triküspit yetersizliğinin pik velositesi

VIP: Vazoaktif intestinal polipeptid

WU: Wood ünitesi

ÖZET

Amaç: Çalışmamız, pulmoner arteriyel hipertansiyon tanılı hastalarda miks bağ dokusu hastalığının prevalansı ve prognozunu incelemek amacıyla yapılmıştır.

Method: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji ve Romatoloji Kliniği'nde 2010-2023 yılları arasında PH tanısıyla takip edilen 18 yaş ve üzeri 296 hastadan, kliniğe tek başvurusu olanlar ve Takayasu arteriti ile primer AFAS tanısı olanlar çıkarıldıktan sonra geriye kalan 221 hasta çalışmaya dahil edildi. 221 hasta içerisinde sadece IPAH ve BDH-PAH tanısı alan 96 hasta üzerinde ileri istatiksel analizler yapıldı. BDH-PAH tanısı olup KTEPH eşlik eden 6 hasta ileri istatiksel analizlere dahil edilmedi. ANA(-) IPAH tanılı hastalar Grup A-IPAH, ANA(+) IPAH tanılı hastalar Grup B-IPAH ve BDH-PAH tanılı hastalar Grup C olarak adlandırıldı. İlk aşamada Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C arasında demografik veriler, prognostik belirteçler, genel sağkalım süresi ve mortalite oranı açısından karşılaştırma yapıldı. Daha sonra, BDH-PAH grubu içinde MBDH tanılı hastaların, SSk ve diğer BDH (SLE, pSS, RA) hastalarıyla aynı parametreler üzerinden karşılaştırması yapıldı. MBDH tanısı Alarcón-Segovia tanı kriterlerine göre koyuldu.

Bulgular: 96 hastadan oluşan asıl kohortumuzda Grup A-IPAH'ta 41 hasta, Grup B-IPAH'ta 11 hasta ve Grup C' de 44 hasta tespit edildi. Tüm gruplarda kadın cinsiyet hakim olup, kohortun %81,2'sini oluşturuyordu. Çalışma süresince 55 (%57,3) hastanın öldüğü görüldü. Mortalite oranı gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,094). Bununla birlikte, Grup C hastalarının genel sağkalım süresi Grup A-IPAH hastalarına göre anlamlı derecede daha kısaydı (p=0,031). Grup C içinde BDH alt gruplarına göre dağılım incelendiğinde; hastaların 7'si (%15,6) MBDH, 27'si (%60,0) SSk ve 11'i (%24,4) diğer BDH (SLE, pSS ve RA) tanısı aldı. MBDH hastalarının SSk hastalarına göre daha erken yaşta PAH tanısı aldığı görüldü (p=0,022). Çalışma süresince MBDH, SSk ve diğer BDH grupları arasında mortalite oranı açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,059). Bununla birlikte, SSk hastalarının genel sağkalım süresi diğer BDH olan hastalara göre anlamlı derecede daha uzundu (p=0,009). MBDH hastalarının genel sağkalım süresi ise, SSk ve diğer BDH grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermedi.

Sonuç: Çalışmamızda, literatür ile benzer şekilde, BDH-PAH hastalarının sağkalım süresi IPAH hastalarına göre daha kısa bulunmuştur. IPAH hastalarında izole serolojik ANA pozitifliğinin sağkalım üzerinde bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. MBDH-PAH prevalansı

literatüre göre daha yüksek saptanmıştır. MBDH-PAH hastaları, BDH grubu içindeki diğer hastalarla benzer bir prognoz göstermektedir. Monoterapi, başlangıç kombinasyon ve sıralı kombinasyon tedavilerinin PAH hastaları üzerinde sağkalımı etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: PAH, MBDH, prevalans, prognoz, sağkalım

ABSTRACT

Objective: Our study was conducted to investigate the prevalence and prognosis of mixed connective tissue disease in patients diagnosed with pulmonary arterial hypertension.

Method: Of the 296 patients aged 18 years and older who were followed up with the diagnosis of PH in the Cardiology and Rheumatology Clinic of Dokuz Eylul University Faculty of Medicine between 2010-2023, the remaining 221 patients were included in the study after those who had only one application to the clinic and those with Takayasu's arteritis and primary AFAS were excluded. Further statistical analyzes were performed on 96 patients who were only diagnosed with IPAH and CTD-PAH among 221 patients. Six patients with a diagnosis of CTD-PAH and accompanying CTEPH were not included in the further statistical analyses. Patients diagnosed with ANA(-) IPAH were named Group A-IPAH, patients diagnosed with ANA(+) IPAH were named Group B-IPAH and patients diagnosed with CTD-PAH were named Group C. In the first stage, a comparison was made between Group A-IPAH, Group B-IPAH and Group C in terms of demographic data, prognostic markers, overall survival time and mortality rate. Then, patients with MBDH in the CTD-PAH group were compared with SSc and other CTD (SLE, pSS, RA) patients on the same parameters. The diagnosis of MBDH was made according to the Alarcón-Segovia diagnostic criteria.

Results: In our main group of 96 patients, 41 patients in Group A-IPAH, 11 patients in Group B-IPAH and 44 patients in Group C were identified. In all groups, female gender was predominant, constituting 81.2% of the cohort. During the study period, it was observed that 55 (57.3%) patients died. When the mortality rate was compared between the groups, no significant difference was found (p:0.094). However, the overall survival time of Group C patients was significantly shorter than Group A-IPAH patients (p=0.031). When the distribution according to CTD subgroups within Group C is examined; 7 (15.6%) of the patients were diagnosed as MCTD, 27 (60.0%) SSc and 11 (24.4%) other CTD (SLE, pSS and RA). It was observed that MCTD patients were diagnosed with PAH at an earlier age than SSc patients (p:0.022). There was no significant difference in mortality rate between MBDH, SSc and other CTD groups during the study period (p: 0.059). However, the overall survival time of SSc patients was significantly longer than patients with other CTD (p=0.009). The overall survival time of MCTD patients did not differ significantly when compared with SSc and other CTD groups.

Conclusion: In our study, similar to the literature, the survival time of CTD-PAH patients was found to be shorter than that of IPAH patients. It was observed that isolated serological ANA positivity had no effect on survival in IPAH patients. The prevalence of MCTD-PAH was found to be higher than in the literature. MBDH-PAH patients show a similar prognosis to other patients within the CTD group. It was concluded that monotherapy, initial combination and sequential combination treatments did not affect survival in PAH patients.

Key words: PAH, MCTD, prevalence, prognosis, survival

1.GİRİŞ-AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon (PH), pek çok sistemik hastalıkla bağlantılı olabilen ve kardiyovasküler ve solunum yolu hastalıklarının çoğunu komplike hale getirebilen patofizyolojik bir bozukluktur. PH tanısı sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile istirahatte ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) > 20 mmHg ölçülmesiyle koyulur (1). Son olarak 2022 yılında yayımlanan European Society of Cardiology (ESC) / European Respiratory Society (ERS) Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzunda PH hastaları beş ana gruba ayrılmıştır.

* Grup 1: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
* Grup 2: Sol Kalp Hastalığı ile İlişkili PH
* Grup 3: Akciğer Hastalıkları ve/veya Hipoksi ile İlişkili PH
* Grup 4: Pulmoner Arter Tıkanmaları ile İlişkili PH
* Grup 5: Mekanizması Belirsiz ve/ veya Multifaktöriyel PH

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) olarak bilinen grup 1 PH hemodinamik olarak prekapiller PH ile karakterizedir. PAH tanısı için sağ kalp kateterizasyonuyla oPAB >20 mmHg, pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler direnç (PVD) > 2 Wood ünitesi (WU) ölçülmesinin yanında kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ve akciğer hastalıkları ile ilişkili PH gibi başka prekapiller PH nedenlerinin de dışlanması gerekmektedir (1).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon pulmoner vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme ve media tabakasında hipertrofi ile karakterize ciddi bir patolojidir. Bu durum pulmoner arter basıncında artışa, plazmada moleküler mediatörlerin salınmasına ve nihayetinde sağ kalp yetmezliği ve ölüme kadar ilerler (2). PAH altta yatan etiyolojiye göre kendi içinde alt gruplara ayrılır.

- Grup 1: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
  - 1.1: İdiopatik
    - 1.1.1: Vazoreaktivite testine yanıtsız
    - 1.1.2: Vazoreaktivite testine akut yanıt veren
  - 1.2: Kalıtsal

- 1.3: İlaç ve toksinlerle ilişkili
- 1.4: Farklı durumlarla ilişkili
    - 1.4.1: Bağ dokusu hastalığı
    - 1.4.2: HIV enfeksiyonu
    - 1.4.3: Portal hipertansiyon
    - 1.4.4: Konjenital kalp hastalığı
    - 1.4.5: Şistozomiyazis
- 1.5: Pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOH) / Pulmoner kapiller hemanjiomatozis (PKH) tutulum özelliklerine sahip PAH
- 1.6: Yenidoğanın persistant pulmoner hipertansiyonu (1)

Pulmoner arteriyel hipertansiyon bağ dokusu hastalıklarının (BDH) ciddi bir komplikasyonudur. BDH ilişkili PAH; idiopatik PAH'tan (IPAH) sonra en sık görülen ikinci nedendir. Bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH olgularının %90'ı sistemik skleroz (skleroderma, SSk, 74%), miks bağ dokusu hastalığı (MBDH, 8%) ve sistemik lupus eritematozus (SLE, 8%) ile ilişkilidir. Ayrıca nadiren de olsa primer Sjögren sendromu (pSS), inflamatuar idiopatik miyopatiler ve romatoid artrtit (RA) de BDH-PAH olgularında tanımlanmıştır (3).

Miks bağ dokusu hastalığı başlangıçta SLE, SSk ve polimiyozitin örtüşen özellikleriyle kronik immün aracılı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu hastalığı ayrı bir klinik antite olarak ayıran karakteristik özelliği, U1 ribonükleoprotein (RNP) kompleksine karşı antikorların varlığıdır. Yüksek titrelerde anti-U1 RNP antikorunun yanı sıra, MBDH tanılı hastaların Raynoud fenomeni ve PAH insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda daha az şiddetli böbrek tutulumu vardır ve daha iyi bir genel prognoza sahiptirler. Bu nedenle, artık MBDH'nın ayrı bir klinik antite olduğu kabul edilmektedir (4).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon MBDH'nın ciddi, yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur (5). BDH ilişkili PAH hakkında literatürde çok sayıda kapsamlı araştırma bulunmaktadır. Ancak bu grubun önemli bir alt grubunu oluşturan MBDH ile ilişkili PAH hakkında literatürde sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır. Biz bu çalışmamızda PH tanısıyla izlenen hasta grubumuzda öncelikle BDH ile ilişkili PAH olgularını belirlemeyi ve bu olguları BDH izlenmeyen PAH olgularıyla uygulanan tedavi rejimleri, genel sağkalım süreleri ve mortalite oranı açısından karşılaştırmayı hedefledik. Sonraki aşamada BDH-PAH hasta grubumuzdan MDBH ile ilişkili PAH olgularının prevalansını tespit etmeyi ve bu hastaları diğer BDH ile ilişkili PAH olgularıyla uygulanan tedavi rejimleri, genel sağkalım süreleri ve mortalite oranı açısından karşılaştırmayı hedefleyerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Miks Bağ Dokusu Hastalığı

2.1.1 Tanım

Miks bağ dokusu hastalığı, anti-U1-ribonükleoprotein olarak bilinen spesifik bir antikor varlığında teşhis edilen nadir bir otoimmün hastalıktır. Bu hastalık SLE, SSk, polimiyozit, dermatomiyozit ve RA dahil olmak üzere en az iki bağ dokusu hastalığının örtüşen özellikleriyle karakterizedir (6,7).

2.1.2 Epidemiyoloji

Miks bağ dokusu hastalığı nadir görülen bir hastalıktır ve kesin insidansı bilinmemektedir. Minnesota, Olmsted County'de yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada, MBDH insidansı yılda 100.000 yetişkinde 1.9, ortalama tanı yaşı 48 tespit edilmiştir. Etkilenen popülasyonların %84'ü kadındır (8). Norveç popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise MBDH insidansı yılda milyonda 2,1, kadın erkek oranı 3,3'e 1 ve ortalama tanı yaşı 37,9 olarak bulunmuştur (9). Bu hastalık tüm ırkları etkiler ve klinik belirtileri tüm etnik gruplarda benzerdir (10).

2.1.3 Patogenez ve Genetik

Anti-U1 RNP antikoru, MBDH'nın ayırt edici özelliği olduğundan, anti-U1 RNP ve antijeninin MBDH'nın patogenezinde rol oynadığı varsayılır (11). U1-RNP kompleksi, pre mRNA'yı olgun RNA'ya dönüştüren intranükleer bir proteindir. Bu kompleks, anti-U1 RNP antikorlarının bağlandığı üç spesifik A, C ve 70kDa proteinlerini oluşturur. 70kDa antijeni, MBDH' daki anti-RNP antikorunun ana hedefidir (12). Apoptotik modifikasyon ve moleküler taklit sonucu bu hücre içi moleküllerin otoantijenler haline geldiğine inanılır (13). Apoptotik modifikasyona uğramış U1 70kDa antijeni, antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerine sunulur. T hücrelerinin sitokin salınımıyla da B hücreleri antikor üretimi için uyarılır. Periferik kanda dolaşan anti U1-RNP antikoru, anti U1-70kDa antikoru ve anti U1 70kDa reaktif T lenfositleri, MBDH' nın ayırt edici özelliğidir (10).

Miks bağ dokusu hastalığının HLA-DR4 ve DR2 fenotipleri ile genetik ilişkisi, anti-U1-RNP oluşumunda T hücre reseptörleri ve HLA moleküllerinin dahil olduğunu gösterir (14).

Sekansa dayalı HLA-B* ve DRB1* tiplemesi, MBDH için risk alellerinin HLA-B*08 ve DRB1*04:01 olduğunu, koruyucu alellerin ise DRB1*04:04, DRB1*13:01 ve DRB1*13:02 olduğunu göstermiştir (15).

2.1.4 Tanı Kriterleri

Miks bağ dokusu hastalığı ilk olarak 1972'de GC Sharp ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (7). O zamandan beri, bunun ayrı bir hastalık antitesini mi , başka bir BDH' nın erken evresini mi, yoksa spesifik olmayan bir örtüşme sendromunu mu temsil ettiği konusunda devam eden bir tartışma olmuştur (16).

Yüksek titrelerde anti-U1 RNP antikorunun varlığının yanı sıra, MBDH tanılı hastalarda Raynaud fenomeni ve pulmoner hipertansiyon insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Daha az şiddetli renal tutulumları vardır ve genel prognozları daha iyidir. Bu nedenle, artık MBDH' nın ayrı bir klinik antite olduğu kabul edilmektedir (4).

Yıllar geçtikçe, MBDH için standartlaştırılmış bir tanı kriteri oluşturmak için çeşitli çabalar olmuştur. Zamanın testinden geçen dört kriter Sharp, Kasukawa, Alarcón-Segovia ve Kahn kriterleridir. Kriterler arasındaki karşılaştırmalar sınırlı olsa da, Alarcón-Segovia ve Kahn kriterleri en iyi sensitivite ve spesifiteyi göstermiştir(4).

Tablo 1. Miks Bağ Dokusu Hastalığı İçin Önerilen Tanı Kriterleri (17)

	Majör Kriterler	**Minör Kriterler**	**Tanı**
Sharp (1987)	1.Miyozit 2.Akciğer tutulumu a. Difüzyon kapasitesi < normal değerin %70'i b. PH c. Akciğer biyopsisinde proliferatif vasküler lezyonlar 3. Raynaud fenomen veya özofagus hipomotilitesi 4. Şişmiş eller 5. Anti-ENA Ab> 1:10.000 ve anti-U1 RNP Ab pozitif ve anti-Sm negatif	1. Alopesi 2. Lökopeni 3. Anemi 4. Plörit 5. Perikardit 6. Artrit 7. Trigeminal nöropati 8. Malar rash 9. Trombositopeni. 10. Hafif miyozit 11. Ellerde şişkinlik öyküsü	En az 4 majör kriter + en az 1:4000 anti-U1-RNP Ab titresi veya 1, 2 ve 3.kriterlerden iki majör kriter + 2 minör kriter + en az 1:1000 anti-U1-RNP Ab titresi Dışlama kriteri: anti-Sm Ab için pozitiflik
	Serolojik Kriterler	**Klinik Kriterler**	**Tanı**
Alarcón-Segovia (1987)	Anti-U1 RNP Ab titresi > 1:1000	1. Ellerde ödem 2. Sinovit 3. Miyozit 4. Raynaud fenomeni 5. Akroskleroz	Serolojik kriter + sinovit veya miyoziti içeren en az 3 klinik kriter
	Yaygın Semptomlar	**Miks Semptomlar**	**Tanı**

Kasukawa (1987)	1.Raynaud fenomeni 2. Şişmiş parmaklar veya eller Anti- U1 RNP Ab pozitif	(1) SLE benzeri semptomlar: (a) Poliartrit (b) Lenfadenopati (c) Fasiyal eritem (d) Perikardit veya plörit (e) Lökopeni veya trombositopeni. (2) SSk benzeri bulgular: (a) Sklerodaktili (b) Pulmoner fibrozis, akciğerde restriktif değişiklikler veya azalmış difüzyon kapasitesi (c) Özofagus hipomotilitesi veya dilatasyonu. (3) PM benzeri bulgular: (a) Kas zayıflığı (b) Kas enzimlerinin (CK) yüksek serum seviyeleri (c) EMG'de miyojenik patern	Yaygın semptomlardan en az biri + anti-RNP Ab pozitifliği + Miks semptomların 3 ayrı hastalık kategorisinden en az ikisi
	Serolojik Kriterler	**Klinik Kriterler**	**Tanı**
Kahn (1991)	Titre ≥ 1:2000 benekli patternde ANA'ya karşılık gelen yüksek titre anti- U1 RNP Ab'nin varlığı	1. Raynaud fenomeni 2. Sinovit 3. Miyozit 4. Parmaklarda şişlik	Serolojik kriter + Raynaud fenomeni ve üç klinik kriterden en az ikisi (sinovit, miyozit ve parmaklarda şişlik)

Kısaltma: RNP = ribonükleoprotein, ENA = ekstrakte edilebilir nükleer antijen , Sm = Smith, SLE = sistemik lupus eritematozus, SSk = sistemik skleroz , PM = polimiyozit, CK = kreatin kinaz , EMG = elektromiyografi , ANA= anti-nükleer antijen.

John K. ve ark.larının MBDH tanılı hastaların klinik ve immünolojik profilini tanımlamak ve dört tanı kriterini karşılaştırmak amacıyla Güney Hindistan'da 111 hastayla yaptığı bir çalışmada Kasukawa kriterleri en sensitif, Alarcón-Segovia ve Kahn kriterleri ise en spesifik olarak bulunmuştur. Hem Kahn hem de Alarcón-Segovia kriterleri eşit spesifiteye sahipken, Alarcón-Segovia kriterleri daha sensitif bulunmuştur. Alarcón-Segovia kriterlerinin sensitivitesi %69,4 ve spesifitesi %99,4 iken; Kahn kriterlerinin sensitivitesi %52,3 ve spesifitesi %99.4 tespit edilmiştir (4). Wanzenried A. ve ark.larının Zürich Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Bölümünde 33 hastayla yaptığı reprospektif bir çalışmada ise MBDH tanı kriterlerinin performansı, Kasukawa (31/33, %94) ve Alarcón-Segovia kriterleri (30/33, %91) için en yüksek sensitiviteyi göstermiştir. Bunu %85 ile Kahn ve %76 ile Sharp kriterleri izlemiştir. Hastaların %97'si birden fazla tanı kriterini karşılamıştır (16).

2.1.5 Klinik Bulgular

Miks bağ dokusu hastalığının erken klinik özellikleri spesifik değildir. Ellerde ödem, yorgunluk, artralji, miyalji, düşük dereceli ateş ve Raynaud fenomeninden oluşabilir (18,19).

Hemen hemen her organ sistemi MBDH'ya dahil olabilir . Bununla birlikte, SLE veya SSk gibi başka bir sistemik romatizmal hastalıktan ziyade MBDH'nın varlığını düşündüren dört klinik özellik vardır:

- Raynaud fenomeni, ellerde ödem veya parmaklarda şişlik (20,21).
- Şiddetli böbrek ve merkezi sinir sistemi hastalığının olmaması (22)
- MBDH' yı hem SLE hem de SSk' den ayıran daha şiddetli artrit ve sinsi pulmoner hipertansiyon başlangıcı (akciğer fibrozisi ile ilişkili değil) (23–25).
- Hassas özgüllükte anti- U1 RNP otoantikorlar (26).

- ***Cilt Tutulumu***

En yaygın cilt değişikliği, genellikle hastalık seyrinin erken döneminde ortaya çıkan Raynaud fenomenidir (20,27). Dört tanı kriterinin tümündeki temel özelliklerden biri olan şişmiş parmaklar ve ellerde ödem, vakaların % 53 ila 72'sinde başvuru sırasında ve % 46 ila 92' sinde takip sonrasında meydana gelen ayırt edici özelliklerdir (6,11,23). Akroskleroz, kalsinozis kutis, telanjiektazi ve eritema nodozum diğer belirtilerdir. Diskoid plaklar ve SLE'ye

benzer bir malar döküntü de oluşabilir. Vaka raporları, karın, bacak ve göğsü tutan paniküliti tanımlamaktadır (28,29).

- ***Eklem Tutulumu***

Eklem tutulumu genellikle SLE'den daha şiddetlidir. RA'ya benzer şekil bozuklukları görülebilir. Psöriatik artriti andıran artritis mutilans nadiren mevcuttur (10).

- ***Kas Tutulumu***

Miyalji, MBDH tanılı hastalarda yaygındır ve hastaların %70'e varan oranında miyozit görülebilir. Tipik olarak hafif kas enzim anormallikleri vardır. Miyopati tipik olarak kortikosteroidlere iyi yanıt verir ve zamanla belirgin bir özellik olarak kalmaz. Histolojik olarak enflamatuar miyopati, dermatomiyozit ve polimiyozit özelliklerine sahip idiyopatik enflamatuar miyopatilere benzer (30).

- ***Pulmoner Tutulum***

Akciğer tutulumu hastaların yaklaşık %73'ünde görülür ve en sık görülen semptom nefes darlığıdır. Hastalar ölümcül sonuçlar ortaya çıkana kadar asemptomatik de kalabilirler. Diğer semptomlar arasında öksürük, plöretik göğüs ağrısı, hırıltı ve hemoptizi yer alır (31). İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) hastaların %50 kadarında görülebilir. PH, prognostik olarak pulmoner tutulumun en şiddetli şeklidir ve hastalığa bağlı ölümlerin en yaygın nedenidir. MBDH' daki PAH'a genellikle, bu hastalıkta karakteristik vasküler lezyon olan pulmoner arteriyollerin hafif intimal proliferasyonu ve medial hipertrofisi neden olur. Zaman zaman hastalarda antifosfolipid antikorlarının varlığı da PH gelişimi ile ilişkilidir. Azalmış karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), pulmoner tutulumu saptamak için hassas bir ölçüdür (30).

- ***Kardiyak Tutulum***

Kardiyak tutulum, MBDH mortalitesinin yaklaşık % 20'sinden sorumludur. Hastaların %40 kadarında görülen perikardit en sık tutulum şeklidir (17). Perikardiyal efüzyon, mitral kapak prolapsusu, miyokardit, hızlanmış ateroskleroz ve iletim anormallikleri de görülebilir (10).

- ***Renal Tutulum***

Renal tutulum hastaların %15 ila 25'inde görülür ve genellikle çoğu asemptomatiktir (32). Anti-U1 RNP antikorlarının yüksek titrelerinin, diffüz proliferatif glomerülonefrit gelişimine karşı koruma sağladığı düşünülmektedir (33). Membranöz nefropati en sık görülen bulgudur (10). Tübüointerstisyel nefrit, mezangioproliferatif glomerülonefrit ve skleroderma renal krizine benzer hipertansif krizler de bildirilmiştir (34,35).

- ***Gastrointestinal Tutulum***

Özofagus hipomotilitesi, dilatasyon ve gastroözofageal reflü sık görülen özelliklerdir. Daha az görülen belirtiler pankreatit, megakolon, duodenal kanama, portal hipertansiyon ve otoimmün hepatittir (10).

2.1.6 Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımında yaygın anormallikler arasında lökopeni (esas olarak lenfopeni), hafif anemi ve/veya trombositopeni bulunur (23,30). Eritrosit sedimantasyon hızı hemen hemen tüm hastalarda yüksektir (6). İmmünolojik belirteçler, yüksek titreli benekli patternde anti-nükleer antikor (ANA) , yüksek titreli anti U1-RNP ve anti U1-70 kDa antikorunu içerir (10). Çift sarmallı DNA (dsDNA), Sm ve SSA/SSB' ye yönelik antikorlar bazen geçici fenomen olarak görülebilir; ancak bunlar baskın antikor olarak saptandığında klinik seyir tipik olarak SLE ile daha uyumludur (30). Hastaların %50 ila 70' inde romatoid faktör (RF) , yaklaşık %50 sinde anti-siklik sitrüline peptit (anti-CCP) antikoru pozitiftir (36,37). Miyozit olan vakaların çoğunda kas enzimleri normalin üzerindedir (10). Düşük dereceli proteinüri veya hematüri görülebilir ; daha şiddetli renal tutulum bulguları nadiren rapor edilmiştir (38).

2.2 Pulmoner Hipertansiyon

2.2.1 Tanım

Pulmoner hipertansiyon , pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve inflamasyonun neden olduğu pulmoner dolaşımdaki yüksek basınçları ifade eder (39). PH tanısı, sağ kalp kateterizasyonu ile yapılan hemodinamik değerlendirmeye dayanmaktadır. Son olarak 2022 yılında yayımlanan ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzunda PH'nın hemodinamik tanımında değişikliğe gidilmiştir. 2015 kılavuzuna göre; PH tanısı sağ kalp

kateterizasyonu ile ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) istirahatte ≥ 25 mmHg ölçülmesiyle koyulurken; 2022'de oPAB değeri >20 mm Hg olarak revize edilmiştir (1,40). Mevcut veriler, dinlenme halindeki normal oPAB'ın 14 ± 3 mmHg olduğunu ve normalin üst sınırının yaklaşık 20 mmHg olduğunu göstermiştir (41,42).

Pulmoner hipertansiyonun başlıca başvuru semptomu eforla gelişen nefes darlığıdır. Nefes darlığı genellikle ilerleyicidir, bazen yorgunluk ve sağ kalp yetmezliğine bağlı venöz konjesyon semptomları (örn. periferik ödem veya asit) eşlik eder (43).

2.2.2 Klinik Sınıflandırma

Pulmoner hipertansiyon birçok hastalığın seyrinde gözlenmektedir. PH klinik sınıflandırmasının amacı, birden fazla klinik durumu, benzer klinik tablolarına, patolojik bulgularına, hemodinamik özelliklerine ve tedavi stratejilerine göre kategorize etmektir. Bu sınıflama PH'da hem etyolojik gruplamayı sağlarken hem de tedaviyi yönlendirmede hekimlere yol göstericidir (44). 2022 yılında yayımlanan ESC / ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzunda PH hastaları beş ana gruba ayrılmıştır.

Tablo 2. Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflandırması (1)

Grup 1	**Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon**
1.1	İdiopatik • 1.1.1: Vazoreaktivite testine yanıtsız • 1.1.2: Vazoreaktivite testine akut yanıt veren
1.2	Kalıtsal*
1.3	İlaçlar ve toksinlerle ilişkili*
1.4	• 1.4.1: Bağ dokusu hastalığı ile ilişkili • 1.4.2: HIV enfeksiyonu ile ilişkili • 1.4.3: Portal hipertansiyon ile ilişkili • 1.4.4: Konjenital kalp hastalığı ile ilişkili • 1.4.5: Şistozomiyazis ile ilişkili
1.5	Pulmoner veno-okluzif hastalık (PVOH) / Pulmoner kapiller hemanjiomatozis (PKH) tutulum özelliklerine sahip PAH
1.6	Yenidoğanın persistant pulmoner hipertansiyonu
Grup 2	**Sol Kalp Hastalığı ile İlişkili PH**
2.1	Kalp yetmezliği (KY) • 2.1.1: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile • 2.1.2: Düşük veya hafif düşük ejeksiyon fraksiyonu ile**
2.2	Kalp kapak hastalığı

2.3	Post-kapiller pulmoner hipertansiyona yol açan konjenital/ edinilmiş kardiyovasküler durumlar
Grup 3	**Akciğer Hastalıkları ve/veya Hipoksi ile İlişkili PH**
3.1	Obstruktif akciğer hastalığı veya amfizem
3.2	Restriktif akciğer hastalığı
3.3	Karma restriktif ve obstrüktif yapıda pulmoner hastalıklar
3.4	Hipoventilasyon sendromu
3.5	Akciğer hastalığı olmadan hipoksi
3.6	Gelişimsel akciğer hastalıkları
Grup 4	**Pulmoner Arter Tıkanmaları ile İlişkili PH**
4.1	Kronik tromboembolik PH
4.2	Diğer pulmoner arter obstrüksiyonları: Sarkomlar, diğer malign tümörler (örn. renal karsinom, uterin karsinom, germ hücreli testis tümörü), benign tümörler (örn. uterin leiomyomu), bağ dokusu hastalığı ilişkisiz arterit, konjenital pulmoner arteriyel stenoz, hidatidozis.
Grup 5	**Mekanizması Belirsiz ve/ veya Multifaktöriyel PH**
5.1	Hemotolojik bozukluklar: Kronik hemolitik anemi ve kronik miyeloproliferatif bozukluklar
5.2	Sistemik bozukluklar: Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz ve nörofibromatozis tip 1
5.3	Metabolik bozukluklar: Glikojen depo hastalıkları ve Gaucher hastalığı.
5.4	Hemodiyaliz bağımlı veya bağımsız kronik böbrek yetmezliği
5.5	Pulmoner tümör trombotik mikroanjiyopati
5.6	Fibröz mediastinit

* Kalıtsal PAH veya ilaç ve toksinlerle ilişkili PAH'ı olan hastalar akut yanıt verenler olabilir.

** Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu: ≤ %40; hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY için: %41–49

2.2.3 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Pulmoner arteriyel hipertansiyon olarak bilinen grup 1 PH hemodinamik olarak prekapiller PH ile karakterizedir. 2022 ESC/ERS Kılavuzuna göre PAH tanısı için; sağ kalp kateterizasyonu ile oPAB > 20 mmHg, PKUB ≤ 15 mmHg ve PVD > 2 WU ölçülmesinin yanında KTEPH ve akciğer hastalıkları ile ilişkili PH gibi başka prekapiller PH nedenlerinin de dışlanması gerekmektedir (1). 2015'te yayımlanan kılavuzda PAH tanısı için PVD > 3 WU olarak tanımlanmaktadır. Ancak 2022 kılavuzunda güncel verilere dayalı olarak normal PVD'

nin üst sınırı ve prognostik olarak en düşük eşiğinin ~2 WU olduğu kabul edilmiştir (41,45–47).

2.2.3.1 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Sınıflandırma ve Etiyolojisi

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, tümü benzer pulmoner vasküler patobiyolojiye, klinik özelliklere ve yönetim stratejilerine sahip birkaç alt grubu içerir. PAH, idiyopatik, kalıtsal, ilaç/toksin kaynaklı veya portal hipertansiyon, bağ dokusu hastalıkları, konjenital kalp hastalığı ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu dahil olmak üzere çeşitli durumlarla ilişkili olabilir (48). Kayıtlara bağlı olarak oranlar; IPAH için %39 ila %61, BDH-PAH için %11–28, konjenital kalp hastalığı (KKH)-PAH için %10–20 ve portopulmoner hipertansiyon (PoPH) için %5–10 arasında değişmektedir (49). PVOH ve/veya PKH, venöz/kapiller tutulumun bariz özelliklerine sahip küçük bir PAH alt grubu olarak tanınır. PAH' lı hastalarla benzer klinik prezentasyona ve hemodinamik profile sahip olabilirler ancak daha kötü prognoza ve PAH ilaçlarına sınırlı yanıta sahiptirler. Bu ilaçlarla pulmoner ödem geliştirme riskleri yüksektir (50).

2.2.3.2 Epidemiyoloji

Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerden alınan son kayıt verileri, PAH insidansını ve prevalansını sırasıyla 6 ve 48-55 vaka/milyon yetişkin olarak göstermektedir (51). Geçmişte PAH'ın ağırlıklı olarak daha genç bireyleri, çoğunlukla kadınları etkilediği düşünülmüştür; bu durum şu anda kadınları erkeklerden iki kat daha fazla etkileyen herediter PAH (HPAH) için geçerlidir (52,53). Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'dan gelen son veriler, PAH'ın artık sıklıkla yaşlı hastalarda teşhis edildiğini göstermektedir (Yani, sıklıkla kardiyovasküler komorbiditeleri olan ve cinsiyetler arasında daha eşit bir dağılımla sonuçlanan ≥65 yaş vakalar) (53). Yaşla birlikte kadın/erkek oranında görülen değişiklik, COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension) kayıt defterinden alınan verilerde belirtilmiştir. Bu kayıt, daha genç hastalarda (medyan yaş 54) kadın/erkek oranının 2,3/1 olduğunu, daha yaşlı hastalarda (medyan yaş 75) ise bu oranın neredeyse eşit olduğunu, 1,2/1 olduğunu bildirmektedir (54). REVEAL (The Registry to EValuate Early And Long-term pulmonary arterial hypertension disease management) kayıt defterinden elde edilen veriler ise kadın hastaların oranının ait oldukları PAH alt grubunun altta yatan etiyolojisine göre değiştiğini göstermektedir. Örneğin, IPAH

hastalarının %80'i kadınken, PoPH hastalarının %50'si ve BDH-PAH alt grubunun %90'ı kadın tespit edilmiştir (55).

Son 30 yılda, PAH epidemiyolojisindeki en çarpıcı değişikliklerden biri, IPAH tanısı konan yaşlı hastaların artan oranı olmuştur (49,56). Birleşik Krallık ve İrlanda'nın PH kaydı, 2001–2009 döneminde yeni teşhis edilen IPAH'lı hastaların ortalama yaşlarında 45'ten 52'ye önemli bir artış göstermiştir (57). Avrupa COMPERA kayıtları, 2007 ile 2011 yılları arasında teşhis edilen IPAH hastalarının %64'ünün >65 yaşında olduğunu bulmuştur (54).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon kayıtlarının çoğunda, IPAH en yaygın alt tip olarak tespit edilmiştir (Tüm vakaların %50-60'ı). Bunu BDH, KKH ve PoPH ile ilişkili PAH izlemiştir (53).

PAH'lı hastalarda uzun süreli sağ kalım, son yirmi yılda önemli ölçüde iyileşmiştir (58). ABD' de The Nationwide Emergency Department Sample veri tabanı kullanılarak yapılan bir çalışmada; 2007 ile 2011 yılları arasında nüfusa dayalı ölüm oranlarının milyonda 4,6'dan 1,7'ye düştüğü ve PAH nedeniyle hastaneye yatış oranının 100.000 yatışta 79'dan 38'e düştüğü bildirilmiştir (59). Benzer şekilde yine ABD' de The National Inpatient Sample veri tabanının bir analizi, 2001 ile 2012 yılları arasında PAH ile ilişkili hastaneye yatışların sayısında yüzde 50'nin üzerinde bir azalma olduğunu bildirmiştir ; ancak aynı zaman diliminde hastane içi mortalitede bir değişiklik olmamıştır (yüzde 7,8'e karşı yüzde 6,3) (60) .

2.2.3.3 Patogenez

Etiyolojisinden bağımsız olarak PAH, distal (<500 μm çapındaki) pulmoner arterlerde medial hipertrofi, intimada proliferatif ve fibrotik değişiklikler, perivasküler enflamatuar infiltrasyon ve trombotik lezyonların oluşumu ile karakterize bir pulmoner vaskulopatidir (61). PAH patogenezini başlatan tetikleyici faktörler; uygunsuz anjiyogenez, metabolik düzensizlikler, DNA hasarı, genetik mutasyonlar ve bozulmuş vazoreaktivite dahil olmak üzere muhtemelen multifaktöriyeldir (62).

Endotel disfonksiyonu meydana geldiğinde, distal pulmoner arterlerin progresif vasküler yeniden şekillenmesi başlar. Bu durum pulmoner arter hücrelerinin proliferasyonuna ve apoptoza karşı direncine neden olur (62). Sonuç olarak, pulmoner vasküler lümen tıkanıklığı meydana gelir ve buna bağlı olarak PVD ve oPAB artar (62,63). Anormal PVD ve oPAB, sağ

ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonuna yol açarak kalp debisinin azalmasına neden olabilir. Ek olarak, dolaşımdaki vazokonstriktörlerde (yani tromboksan, endotelin ve serotonin) bir artış ve vazodilatörlerde (yani prostasiklin, nitrik oksit [NO] ve vazoaktif intestinal polipeptid [VIP]) bir azalma ile vazokonstriksiyonun baskın olduğu bir dengesizlik mevcuttur (64). PAH'ın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, NO, prostasiklin ve endotelin yolunu hedefleyen tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlamıştır.

2.2.3.4 Genetik

Son 20 yılda BMPR2 heterozigot germline mutasyonlarının tanımlanmasıyla PAH genetiğinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (65,66). Bu alandaki bilgi artmaya devam ettikçe IPAH olarak adlandırılan bazı hastaların HPAH olarak değerlendirilmesi gerektiği kabul edilmektedir (48). HPAH'lı hastaların %70 ila %80'i ve IPAH'lı hastaların %10 ila %20' si BMPR2 mutasyonuna sahiptir (67). PAH' ta tanımlanmış diğer mutasyonlar, GDF2 (BMP9' u kodlar), tip I reseptörü (ACVRL1) gibi BMPR-II ligandlarını ve SMAD9 (Smad8'i kodlar) gibi sinyal yolaklarını içerir (68,69). Kalıtsal PVOH/PKH formları da tanımlanmıştır ve bu hastalarda EIF2AK4 geninde mutasyonlar izlenmiştir (70).

Genetik danışmanlık, PAH'lı hastaların yönetiminin temel bir bileşenidir. Taramadan geçmeyi seçen asemptomatik aile üyeleri, etkilenen aile üyelerinde tanımlanan mutasyon için test edilmelidir. Mutasyon negatif saptanan bireylerin PAH geliştirme riski genel popülasyon ile benzerdir (67).

2.2.3.5 Bağ Dokusu Hastalığı ile İlişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, bağ dokusu hastalıklarının ciddi bir komplikasyonudur ve BDH-PAH, IPAH' tan sonra en sık görülen ikinci nedendir. BDH-PAH vakalarının yaklaşık %90'ı SSk (%74), MBDH (%8) veya SLE (%8) ile ilişkilidir. BDH-PAH, nadiren de olsa Sjögren sendromunda, inflamatuar idiyopatik miyopatilerde ve RA'da da bildirilmiştir (3).

Bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH' ta esas olarak kadınların etkilendiği iyi bilinen bir fenomendir. IPAH ile karşılaştırıldığında, hastalar daha yaşlıdır ve kalp debisi önemli ölçüde daha düşüktür (71). Hastalar İAH gibi eşlik eden bozukluklarla başvurabilir ve IPAH'lı hastalara kıyasla daha kısa sağkalım oranlarına sahip olabilirler (72).

Birleşik Krallık' ta PAH ile ilgili yapılan bir kayıt çalışmasında SSk tanılı 722 hastada prevalans yaklaşık %12 saptanmıştır (73). 930 hastadan oluşan başka bir seride kümülatif insidans %13 ve PAH tanısının hemodinamik olarak doğrulandığı Fransız kayıt defterinde bu oran %10 olarak hesaplanmıştır (71). Tayvan'da ülke çapında yapılan bir kohort çalışmasına ve literatürün sistematik olarak gözden geçirilmesine dayanarak, SLE'de PAH prevalansı <%4 denilebilir (74). MBDH'de PAH prevalansı ile ilgili çok sayıda çalışma yoktur. Bir çalışmada 201 MBDH hastasının %3'ünde PAH saptanırken; çok merkezli başka bir çalışmada 147 hastanın %2'sinde PAH saptanmıştır (75,76).

BDH-PAH vakalarının yaklaşık %70'i SSk ile ilişkili nedenlere atfedilebilir. SLE-PAH ise Batı ülkelerindeki tüm BDH-PAH vakalarının yalnızca %17'sini oluşturur. Buna karşılık, Asya ülkelerinde yürütülen son epidemiyolojik çalışmalar, PAH'ın önde gelen nedeninin SSk'den ziyade SLE olduğunu ve PAH'a katkıda bulunan BDH alt tiplerinin Batı ülkelerindekinden farklı dağılım gösterdiğini tespit etmiştir (77). BDH-PAH grubundaki MBDH prevalansı ise yapılan iki kohort çalışmasına göre %5,9 ile %8 arasında değişmektedir (78,79).

2.2.3.6 Tanı

PAH tanısı, hastanın semptomları, ek hastalıkları, ayrıntılı fizik muayene ve tanı araçlarının birlikte değerlendirilmesiyle konur. İlk basamak değerlendirme olarak transtorasik ekokardiyografi (TTE), elektrokardiyografi (EKG) ve akciğer grafisi önerilir. Ardından doğru tanı ve sınıflandırma için sağ kalp kateterizasyonu, solunum fonksiyon testi (SFT), ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, BT pulmoner anjiyografi ve diğer tetkikler mümkün olduğunca erken tamamlanmalıdır.

BDH ile ilişkili PH, PAH ile sınırlı değildir. Bu nedenle sol kalp hastalıkları, akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi, pulmoner arter obstrüksiyonu ve diğer durumlar dahil olmak üzere PH'nin potansiyel nedenlerine dikkat edilmelidir (80).

- ***Klinik Bulgular***

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, başlıca efor dispnesi, yorgunluk, baş dönmesi, göğüs ağrısı, göğüste sıkışma, çarpıntı, morarma ve senkop şeklinde kendini gösterir. Şiddetli sağ ventrikül disfonksiyonu ile komplike olan PAH; alt ekstremite ödemi, abdominal distansiyon,

iştahsızlık, ishal ve sağ karın ağrısı olarak ortaya çıkabilir. PAH'ın erken evresinde spesifik klinik belirtilerin olmaması, çoğu hastanın tanısında önemli bir gecikmeye neden olur. Hastaların %20'sinden fazlasında hastalığın başlangıcından kesin tanıya kadar 2 yıllık bir gecikme vardır (78). PAH şüphesi olan BDH hastalarında PAH ile ilişkili semptomlar ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır. PAH'ın erken evrelerinde fizik muayene normal olabilir. Hastalık ilerledikçe, triküspit yetersizliğinin sistolik üfürümü, S2'nin yüksek pulmoner bileşeni, sağ ventrikül üçüncü kalp sesi, artmış juguler venöz nabız ve diğer sağ kalp yetmezliği belirtileri kaydedilebilir (81).

- ***Elektrokardiyografi***

EKG, PAH'ın tanısı, ayırıcı tanısı ve prognozu için önemli ipuçları sağlayabilir, ancak PAH tanısını doğrulamak veya dışlamak için kullanılamaz. PAH hastalarının EKG'si tipik olarak pulmoner P dalgaları, QRS ekseninin sağa sapması, sağ ventrikül hipertrofisi, sağ dal bloğu ve uzamış QTc aralığı olarak kendini gösterir (80).

- ***Akciğer Grafisi***

PAH şüphesi olan tüm hastalara sensitivite ve spesifesitesi düşük olsa da bir akciğer grafisi çekilmelidir. Grafide pulmoner arter gölgesinde belirginleşmeye karşı periferik damarlarda silinme ile karakterize budanmış ağaç görünümü ortaya çıkabilir. İleri olgularda ise sağ ventrikül ve atriyumdaki genişlemeler grafiye yansıyabilir (82).

- ***Solunum Fonksiyon Testleri***

Bilinen veya şüphelenilen PAH'ı olan tüm hastalarda, ilk değerlendirmenin bir parçası olarak SFT yapılmalıdır. DLCO ve DLCO/VA (alveoler volümün her ünitesi için karbonmonoksit difüzyon kapasitesi), pulmoner vasküler fonksiyon için iyi birer göstergedir. PAH hastalarında hem DLCO hem de DLCO/VA azalır. Bu parametrelerdeki azalmanın; PAH hastalarında pulmoner kapiller kan hacmindeki azalmaya ve alveolar kapiller membranın difüzyon kapasitesindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (83). DLCO azalma eğilimi gösteriyorsa ve zorlu hayati kapasite (%FVC) / %DLCO oranı artıyorsa (özellikle %FVC / %DLCO oranı > 1,6), PAH olasılığı düşünülmeli ve TTE ile daha ileri bir taramaya ihtiyaç duyulmalıdır (84,85). Çalışmalar, %FVC / %DLCO > 1,8 saptandığında SSk ile ilişkili PAH gelişiminin tahmin edilebileceğini bildirmiştir (80).

- ***Ekokardiyografi***

Standart ekokardiyografi, BDH olan hastalarda PAH taraması için önemlidir ancak PAH tanısı ve izlemi kardiyak kateterizasyon gerektirir (86). Genel olarak uzmanlar, PAH olasılığını değerlendirirken sağ ventrikül hipertrofisini düşündüren ekokardiyografik bulgularla birlikte triküspit yetersizliğinin pik velositesi (TRV) ve pulmoner arter sistolik basıncının (PASB) bir kombinasyonunu kullanırlar (87). Sağ ventrikülün sistolik disfonksiyonu ve dilatasyonu, , sağ ventrikül kavitesi içinde spontan eko kontrast, interventriküler septum biçim ve işlev anormallikleri, interatriyal septumun sola deviyasyonu, sol ventrikül kavitesinin küçülmesi, Doppler incelemede ventrikül dolumu için atriyal sistole belirgin bağımlılık, ana pulmoner arter ve vena kava inferiyorda dilatasyon PAH'ı düşündüren diğer bulgulardır. Ancak bu bulgular daha çok hastalığın ileri evrelerinde görülür ve duyarlılıkları tartışmalıdır (88).

- ***Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi***

BDH hastaları, özellikle antifosfolipid antikorları pozitif olanlar olmak üzere yüksek venöz tromboembolizm riski altındadır. Pozitif antifosfolipid antikorları, akut pulmoner embolinin KTEPH'e dönüşümü için önemli risk faktörlerinden biridir. Bu sebeple BDH-PAH hastalarının taranması için akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi önerilir. Sonuç negatifse, KTEPH dışlanabilir. V/P sintigrafisi KTEPH'i gösteriyorsa, KTEPH'in teşhisi veya dışlanması için pulmoner arteriyogram düşünülmelidir (80).

- ***Laboratuvar Bulguları***

PAH teşhisi sırasında tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi rutin biyokimyasal tetkikler istenmelidir. Altta yatan HIV ve hepatit virüsleri olup olmadığını belirlemede serolojik testler önemlidir. PAH, tiroid fonksiyon bozuklukları ile ilişkilendirilebilir; bu nedenle, laboratuvar taraması en azından tiroid uyarıcı hormonu içermelidir (1). BDH-PAH için özel otoantikorlar ; ANA ve anti- ds DNA (SLE için), anti-Scl-70 (SSk için), antisentromer (CREST sendromu için), RF (RA için), anti-Ro ve anti-La (Sjögren için), anti-Jo-1 (dermatomyozit/polimiyozit için) ve anti-U1 RNP 'yi (MBDH için) içermelidir (89).

- ***Sağ Kalp Kateterizasyonu***

Sağ kalp kateterizasyonu, PAH tanısını doğrulamak için "altın standart" olmasının yanında; ayırıcı tanı, hastalık değerlendirmesi ve terapötik seçim için de temel bir yoldur. SKK ile sağ atriyal basınç, PAB (sistolik, diyastolik, ortalama), PKUB, kalp debisi , mikst venöz oksijen satürasyonu ve PVD ölçülmelidir (80). SKK sırasında yapılan NO ile vazoreaktivite testi, PAH'ta kalsiyum kanal blokerlerine (KKB'ler) tedavi yanıtını tahmin edebilir. BDH-PAH'da çok düşük pozitif vazoreaktif yanıt prevalansı (< %1) göz önüne alındığında, KKB'lerin BDH ilişkili PAH'taki rolü son derece sınırlıdır (81).

2.3.3.7 Tarama

BDH'li hastalarda özellikle SSk'de PAH taraması erken tanı ve tedavi için çok önemlidir. Altta yatan bir BDH varlığı nedeniyle, BDH-PAH hastalarında erken evrelerde PAH saptanma şansı, IPAH hastalarına göre daha yüksek olabilir (90). SSk-PAH en yaygın BDH-PAH olduğu için mevcut tarama önerileri SSk'ye odaklanmaktadır. Tarama testleri ile kimlere SKK yapılması gerektiği belirlenir. PAH taraması için önerilen birkaç algoritma vardır: ESC/ERS kılavuzları, özellikle SSk'de DETECT algoritması ve Avustralya Skleroderma İlgi Grubu (ASIG) (91). DETECT çalışması, tüm hastaları SKK ile değerlendiren ve PAH'ın daha erken tanımlanması için hafif semptomatik bir popülasyonda basit klinik verileri ve invaziv olmayan testleri kullanarak kanıta dayalı bir algoritma geliştiren ilk PAH saptama çalışmasıdır (92). Yüksek riskli SSk hastalarına (DLCO < %60, hastalık süresi > 3 yıl) uygulanacak DETECT algoritması, iki aşamalı bir skordan oluşur.

Adım 1: Ekokardiyografik olmayan değişkenler:(FVC/DLCO oranı, serum NT-proBNP (N terminal Pro B tipi natriüretik peptid), telenjiektaziler, antisentromer antikor ve EKG'de sağ eksen sapması). Toplam risk noktası > 300 ise, 2. adıma geçin.
Adım 2: Ekokardiyografik değişkenler (sağ atriyum alanı, triküspit yetersizlik hızı); toplam risk puanı > 35 ise, SKK için sevk gereklidir (81).

2022 ESC/ERS kılavuzu, asemptomatik SSk hastaları için tarama testi olarak yıllık ekokardiyografi önermektedir. Ek olarak; SSk hastalık süresi > 3 yıl, FVC ⩾ %40 ve DLCO < %60 olan asemptomatik yetişkin SSk hastalarında DETECT algoritmasının kullanılmasını da önermektedir. Kılavuz, diğer BDH'lerde PAH'ı düşündüren semptomların yokluğunda tarama önermez, ancak semptomların varlığında ekokardiyografi önerir (91). PAH, MBDH hastaları

arasında en yaygın ölüm nedeni gibi görünmektedir ve SSk özelliklerine sahip MBDH hastalarında da PAH taraması önerilir (93).

2.3.3.8 Risk Değerlendirmesi

Son yıllarda, PAH risk değerlendirmesi kavramı geniş çapta kabul görmüştür. 2015 ESC/ERS PH Kılavuzunda önerilen risk değerlendirmesi, hastaları düşük (<%5), orta (%5-20) ve yüksek (>%20) ölüm riskine göre sınıflandıran multiparametrik bir yaklaşıma dayanmaktadır (40). Ancak bu risk değerlendirmesinin çeşitli sınırlamaları vardır. Bazı PAH hastaları, çeşitli parametrelere göre farklı risk gruplarında sınıflandırılabilir. Çok sayıda parametre olması nedeniyle risk değerlendirmesini gerçek klinik uygulamada uygulamak zordur (80). 2022'de güncellenen kılavuzda tanı anında risk sınıflandırması için 2015 modeli önerilirken; takip sırasında risk sınıflandırması için hastaları düşük, orta-düşük, orta-yüksek ve yüksek riskli olarak kategorize eden bir yaklaşım önerilmiştir. Bu sınıflama Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflaması (DSÖ-FS), 6 dakika yürüme mesafesi (6-DYM) ve NT-proBNP/BNPdeğerlerine dayanmaktadır. Dört risk katmanında gözlemlenen 1 yıllık ölüm oranları sırasıyla %0-3, %2-7, %9-19 ve >%20 olarak tespit edilmiştir (1).

Tablo 3. PAH Takibinde Risk Değerlendirmesi İçin Dörtlü Model (1)

Prognozun Belirleyecileri	**Düşük Risk**	**Orta-Düşük Risk**	**Orta-Yüksek Risk**	**Yüksek Risk**
Puan	1	2	3	4
DSÖ-FS	I veya II *	-	III	IV
6-DYM	>440	320-440	165-319	<165
BNP veya NT-proBNP	<50 ng/L <300 ng/L	50–199 ng/L 300–649 ng/L	200–800 ng/L 650–1100 ng/L	>800 ng/L >1100 ng/L
Risk, tüm derecelerin toplamının değişken sayısına bölünmesi ve bir sonraki tam sayıya yuvarlanması ile hesaplanır.				

*DSÖ-FS I ve II'ye 1 puan verilir, çünkü her ikisi de iyi bir uzun süreli sağkalım ile ilişkilidir.

Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Fonksiyonel Sınıflaması (94)

Sınıf I	Fiziksel aktivitesinde herhangi bir kısıtlama olmayan hastalardır. Normal günlük aktivitede nefes darlığı, göğüs ağrısı, yorgunluk, senkop olmaz.
Sınıf II	Fiziksel aktivitelerinde minimal sınırlama oluşan hastalarda normal günlük aktivitede nefes darlığı, göğüs ağrısı, yorgunluk, senkop olur.
Sınıf III	Fiziksel aktivitesinde belirgin sınırlama olan pulmoner hipertansiyonlu hastalar. İstirahatte rahattırlar, normal sıradan aktivitelerinden daha azında bile nefes darlığı, göğüs ağrısı, yorgunluk, senkop benzeri etkiler oluşur.
Sınıf IV	Semptomsuz hiçbir fiziksel aktiviteyi yapamazlar. Sağ kalp yetmezliği semptomları, bulguları vardır. İstirahatte nefes darlığı, yorgunluk olabilir. Küçük bir aktiviteyle bile rahatsızlıkları artar.

2.3.3.9 Tedavi

PAH'lı hastaların yönetimi, kapsamlı bir tedavi stratejisi ve multidisipliner bakım gerektirir. IPAH ile karşılaştırıldığında, BDH ile ilişkili PAH'ın tedavisi daha karmaşıktır. Hastaların uzun vadeli prognozunu ve yaşam kalitesini iyileştirmek için hem PAH hem de birincil BDH'ler iyi kontrol edilmelidir (80). BDH ile ilişkili PAH için genel önlemler, sınırlar içinde fiziksel aktivitenin teşvik edilmesini, influenza ve pnömokokal pnömoniye karşı aşılamayı, endike ise demir idamesini, sıvı tutulumu belirtileri olan hastalarda diüretiklerin kullanımını ve gerekli hastalarda oksijen tedavisini içerir (74).

BDH-PAH tedavisinin bazı yönleri, ilişkili BDH'ye göre farklılık gösterir. Erken başlangıçlı ve aktif hastalığı olan, özellikle SLE veya MBDH ile ilişkili PAH'lı hastalarda, yüksek doz glukokortikoidler, immünsupresif ajanlarla kombine edilerek PAH'ı etkili bir şekilde kontrol edebilir ve hatta "iyileştirebilir" (95,96). SSk ile ilişkili PAH'lı hastalarda yapılan çalışmalar, glukokortikoidlerin ve immünsupresiflerin semptomları, hemodinamiği veya prognozu iyileştiremeyebileceğini göstermiştir (97). BDH-PAH'da yüksek doz KKB'nin kullanılması önerilmez. Bununla birlikte SSk hastalarının çoğu zaten Raynaud fenomeni için KKB almaktadır (98).

ESC/ERS kılavuzlarına göre, BDH-PAH'lı hastalarda, IPAH'lı hastalarla aynı tedavi algoritması önerilir. PAH'ta şu anda onaylanmış tedavi stratejileri üç ana yolu hedeflemektedir: prostasiklin yolu, endotelin yolu ve nitrik oksit yolu (40,99).

- ***Prostasiklin Analogları ve Prostasiklin Reseptör Agonistleri***

Prostasiklin analogları, prostasiklin reseptörüne bağlanarak siklik adenozin monofosfatın (cAMP) artışına yol açar. Sonuç olarak vazodilatasyon gelişir; antiproliferatif ve antitrombotik etki ortaya çıkar (40). PAH tedavisi için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından dört ajana ruhsat verilmiştir: epoprostenol (iv), treprostenil (sc,iv), iloprost (iv, oral, inhaler) ve seleksipag (oral aktif, selektif prostasiklin reseptör agonisti) (74). Beraprost, kimyasal olarak stabil ve oral aktif bir prostasiklin analoğudur ancak Avrupa'da onaylanmamıştır(1).

- ***Endotelin Reseptör Antagonistleri***

Endotelin-1 (ET-1), ET reseptörü tip A ve B olmak üzere iki reseptör alt tipi aracılığıyla etki gösterir. ET-1, tip A ve B reseptörüne bağlanarak düz kas hücrelerinin vazokonstriksiyonuna ve proliferasyonuna neden olur. Tip B reseptörüne selektif bağlanmada ise NO ve prostasiklin üretimini arttırır (40). Bununla birlikte, endotelin A reseptörlerinin tek başına bloke edilmesi veya hem A hem de B reseptörlerinin bloke edilmesi, PAH'ta benzer etkinlik göstermiştir (100). Bosentan ve masitentan non-selektif ET-1 reseptör antagonistleriyken (ERA), ambrisentan selektif tip A ET-1 reseptör antagonistidir (40).

- ***Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri ve Guanilat Siklaz Stimülatörü***

Nitrik oksit düzeyinde azalma PAH ile ilişkilidir. NO, vazodilatasyona neden olur ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini artırarak vasküler proliferasyonu inhibe eder. Fosfodiesterazlar (PDE'ler), cGMP'yi inaktive eden enzimlerdir. Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE-5i); sildenafil, tadalafil ve vardenafil cGMP'nin parçalanmasını yavaşlatır. Çözünür guanilat siklaz stimülatörü; riociguat cGMP üretimini uyarır (40).

Son yıllarda PAH ilaç tedavisinde büyük ilerleme kaydedilmesine rağmen, hastaların uzun vadeli prognozu hala tatmin edici değildir. Çoklu patojenik yolakları olan bir hastalık olan PAH için kombine tedavi teorik olarak monoterapiden daha etkilidir (101). PAH hedefli ilaçlarla kombine tedavi iki stratejiyle gerçekleştirilebilir: ardışık kombinasyon tedavisi ve başlangıç kombinasyon tedavisi. Son yıllarda yayınlanan çok sayıda randomize kontrollü çalışmanın sonuçları, hem ardışık kombinasyon tedavisinin hem de başlangıç kombinasyon tedavisinin klinik alevlenme oluşumunu önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir. Bu

nedenle, yaşlılar veya PVOH / PKH olduğundan şüphelenilenler dışında orta veya yüksek riskli PAH hastalarının başlangıç kombinasyon tedavisi almaları önerilir (80).

2.3.3.10 Prognoz ve Mortalite

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun prognozu farklı PAH alt gruplarına göre değişiklik göstermektedir. Bir dizi çalışma ve kayıt; SSk ile ilişkili PAH'lı hastaların prognozunun , IPAH ve SSk haricindeki BDH-PAH ile karşılaştırıldığında, daha kötü olduğunu göstermiştir (102,103). REVEAL kayıt defterinde, IPAH'a kıyasla BDH-PAH'ta 1 yıllık sağkalım daha kötüdür; ve SSk, diğer BDH-PAH ile karşılaştırıldığında bağımsız olarak daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (104). Mevcut hedefe yönelik tedavilere rağmen, SSk ile ilişkili PAH'ın 3 yıllık sağkalım oranının yalnızca %52 olduğu tahmin edilmektedir (105). Condliffe ve ark. , SSk-PAH'a (%47) kıyasla SLE-PAH'da (%75) daha iyi bir 3 yıllık sağkalım bildirmiştir. Yine aynı çalışmada MBDH ile ilişkili PAH için 3 yıllık sağkalım oranı %63 tespit edilerek SSk-PAH'a benzer bulunmuştur (78).

Yaşlılık, erkek cinsiyet, yüksek DSÖ-FS, düşük 6-DYM, perikardiyal efüzyon varlığı, artmış NT-proBNP seviyeleri ve ciddi hemodinamik bozukluk BDH-PAH hastalarında artmış mortaliteyle ilişkili faktörler olarak tanımlanmıştır (106).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

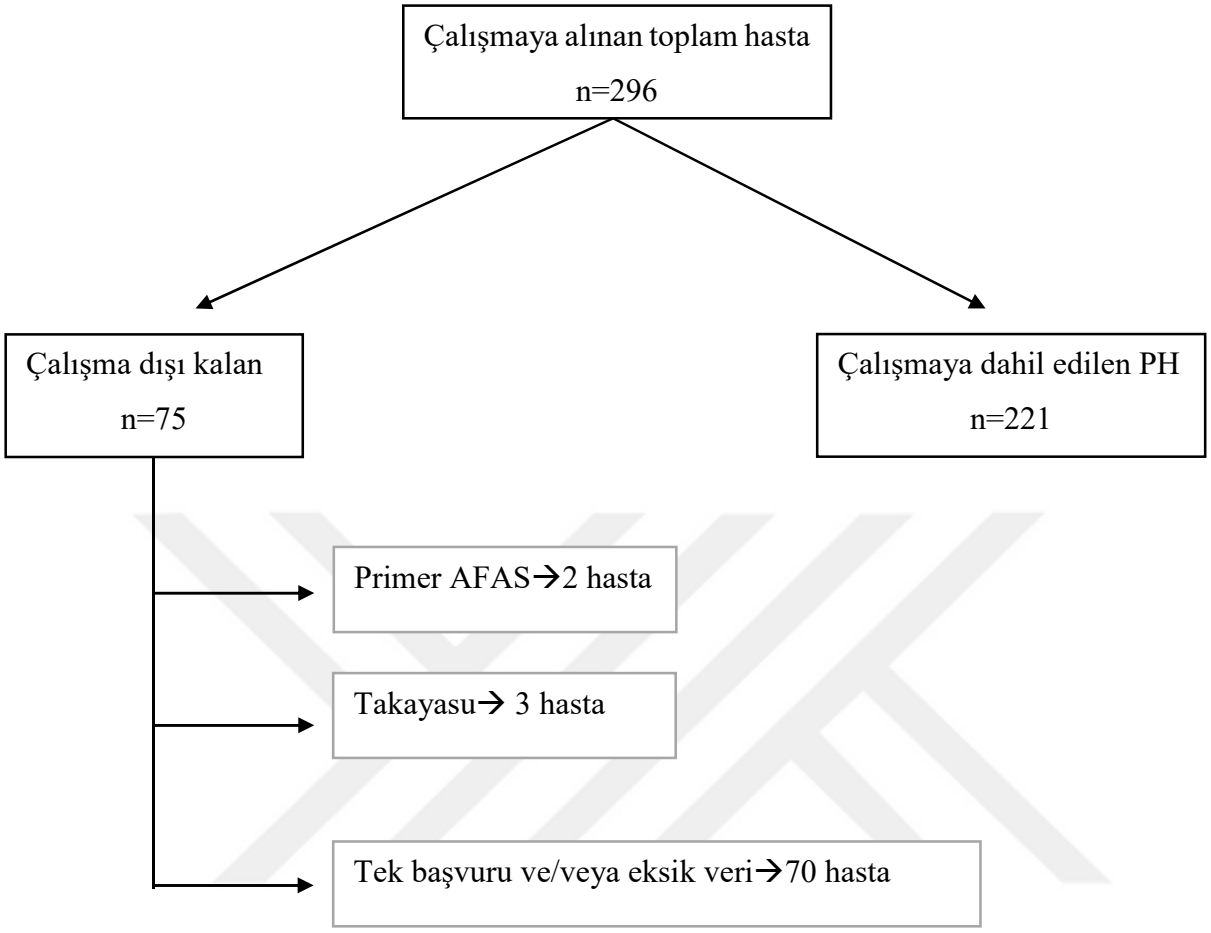
Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji ve Romatoloji kliniğinde takip edilen PAH tanılı hastalarda MBDH'nın prevalansı ve prognozunu tespit etmek amacıyla yapılmıştır. Bu çalışma, aynı üniversitenin Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan karar no: 2022/09-13, dosya no:7036-GOA ile onay aldıktan sonra başlatılmıştır. Etik kurul onayı sonrası, retrospektif olan araştırmamız için bütçe talebinde bulunulmamıştır. Çalışmamız tek merkezlidir. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin kullanımı için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Romatoloji arşivi ve hastane veri kayıt programı olan 'probel' sisteminden gerekli izinler alınmıştır.

Kardiyoloji ve Romatoloji kliniklerimiz alanında özelleşmiş olup, çok sayıda PH ve BDH hastasının takip edildiği İzmir'de bulunan üçüncü basamak bir merkezdir. Çoğunluğu İzmir ve çevresindeki illerden olmak üzere Türkiye'nin her bölgesinden başvurular yapılmaktadır. Çalışmamızın sorumlu öğretim görevlisi Romatoloji Bilim Dalında Prof. Dr. Ahmet Merih Birlik ve yardımcı öğretim görevlisi Kardiyoloji Anabilim Dalında Prof. Dr. Bahri Akdeniz, Pulmoner Hipertansiyon ve Skleroderma Hasta Derneği Danışma Kurulunda yer almaktadır.

Çalışmamıza, 01.01.2010 ve 01.01.2023 tarihleri arasında Kardiyoloji veya Romatoloji polikliniğine/servisine başvurup tanısı doğrulanan ve sonrasında PH tanısı ile izlenen ya da PH tanısıyla dış merkezlerden yönlendirilen 18 yaş ve üzeri tüm hastalar dahil edilmiştir. 18 yaşından önce pediatri kliniklerinde PH tanısı alan ve 18 yaşından sonra tedavi ve izlem amacıyla merkezimize yönlendirilen hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir.

Yukarıda belirtilen tarih aralığında merkezimizde takip edilen 296 PH hastasının olduğu saptandı. Bunlar arasından 70 hasta polikliniğe/servise tek başvurusu olması veya izlemdeki verileri eksik olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda vaskülit ilişkili PH değerlendirme amacı olmaması nedeniyle Takayasu arteriti tanılı 3 hasta çalışmaya dahil edilmedi. 2 hastada primer antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) tespit edildi. Antifosfolipid antikorların PH ile ilişkisini inceleyen bir sistematik derlemede bu antikorların tüm PH grupları ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (107). Bu sebeple primer AFAS tanılı 2 hasta da spesifik bir PH alt grubuna dahil edilemediğinden çalışma dışı bırakıldı.

Şekil 1. Çalışma Akış Şeması



Geriye kalan 221 hasta aşağıdaki tanımlara göre temel 3 gruba ayrıldı. Sonra bu grupların alt grupları da oluşturularak istatiksel analizler yapıldı.

Grupların tanımı:

Grup A: ANA (-) pulmoner hipertansiyon grubu

Grup B: İzole serolojik ANA (+) olup, herhangi bir sistemik otoimmün hastalığı (BDH dahil) olmayan pulmoner hipertansiyon grubu.

Grup C: ANA (+) olup, BDH olan pulmoner hipertansiyon grubu

Tablo 5. Tüm PH hastalarının gruplara göre dağılımının incelenmesi

PH n=221	GRUP A n=142		GRUP B n=29		GRUP C n=50
Grup 1 n (%)	IPAH	KKH-PAH	IPAH	KKH-PAH	50 (100)
	41 (28,87)	35 (24,65)	11 (37,93)	1 (3,45)	
Grup 2 n (%)	7 (4,93)		3 (10,34)		-
Grup 3 n (%)	13 (9,15)		2 (6,9)		-
Grup 4 n (%)	41 (28,87)		12 (41,38)		6 (12)
Grup 5 n (%)	5 (3,52)		0		-

*Bu tablo çalışmamızın bulgular bölümüne ait olup çalışma akış şemasının daha net anlaşılabilmesi amacıyla bu bölümde de kullanılmıştır.

- Grup A ve Grup B, PH tiplerine göre grup 1, 2, 3, 4, 5 olarak sınıflandırıldı.
- Grup A ve Grup B içinde PH grup 1/PAH alt grubu içine girenler ayrıca IPAH ve KKH-PAH olarak ikiye ayrıldı.
- Grup C' nin hepsinde BDH mevcuttu. Bu nedenle hepsi PH grup 1/PAH olarak kabul edildi.
- BDH olan hastalardan 6'sında eşlik eden grup 4 PH; yani KTEPH olduğu görüldü.
- Çalışmamızın asıl amacı, PAH tanılı hastaların alt grupları arasında karşılaştırma yapmaktı. Bu sebeple grup B ve C' den PH grup 2, 3, 4 ve 5 demografik veriler haricinde ileri istatiksel analizlere dahil edilmedi.
- Her ne kadar KKH-PAH, grup 1 PH olarak kabul edilse de bu hasta popülasyonu heterojendir (108). Pediatrik yaş grubunun prevalansı yetişkinlere göre önemli ölçüde daha yüksektir (109). Bu hastalarda en iyi tedavi, defektin "zamanında" onarılması yoluyla korunmadır. Araştırmalar diğer PAH formlarına kıyasla KKH-PAH'lı hastalarda daha iyi bir sağkalım bildirmektedir (110,111). Bu farklılıklar nedeniyle IPAH ve BDH-PAH'tan ayrışan KKH-PAH, demografik veriler hariç ileri istatiksel analizlere dahil edilmedi.
- Grup C'de yer alan ve KTEPH eşlik eden 6 hasta da ileri istatiksel analizlere dahil edilmedi. Çünkü KTEPH'li hastalarda tedavi modalitesindeki farklılıklar çalışmamızın sonuçlarını hatalı olarak etkileyebilir. Biz hastalara uygulanan PAH spesifik tedaviler sonrası gruplar arasında genel sağkalım ve mortaliteyi karşılaştırmayı hedefledik. Ancak KTEPH'li hastalarda seçilmiş tedavi pulmoner endarterektomidir (PEA). PEA;

sıklıkla küratiftir, hayat kurtarıcıdır ve tüm uygun hastalara önerilmelidir. İnoperabl kabul edilenler için en iyi düzeyde kanıt önerileri, tıbbi tedaviye başlamayı ve balon anjioplastinin değerlendirilmesini desteklemektedir (112–114).

- Sonuç olarak birbirleri ile karşılaştırmayı hedeflediğimiz ana gruplar; Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C (KTEPH-) olarak belirlendi.
- Cinsiyet, komorbiditeler, FS, 6-DYM, SKK ile tespit edilen PAB sistolik ve PAB mean değerleri, perikardiyal effüzyon varlığı, PAH tanı anındaki yaşlar, izlem süreleri, mortalite oranları, genel sağkalım süreleri ve uygulanan tedaviler her bir hasta için kaydedildi. Oluşturulan veri tabanı kullanılarak gruplar arasında istatiksel analizler yapıldı.
- Sonraki aşamada Grup C kendi içinde MBDH, SSk, SLE, pSS ve RA olarak ayrıldı. Her bir gruptaki hasta sayısı demografik veri olarak belirtildi.
- Grup A ve B' den farklı olarak Grup C'deki hastaların hastaların immunsupresif tedavi alıp almadığı, İAH izlenip izlenmediği ve FVC, DLCO değerleri kaydedildi.
- Kohortumuzda yeterli hasta sayısı olmaması nedeniyle her bir BDH grubu ayrı ayrı birbirleriyle karşılaştırılamadı. Gruplar MBDH, SSk ve diğer BDH (SLE, pSS ve RA) olarak belirlendi. Bu üç grubun analizleri ayrı ayrı yapıldı ve sonuçlar karşılaştırıldı.
- MBDH tanısı koyulurken Alarcón-Segovia tanı kriterleri kullanıldı. Bu kriterin kullanılmasının nedeni literatüre bakıldığında Alarcón-Segovia ve Kahn kriterlerinin en spesifik olması; ek olarak Alarcón-Segovia'nın Kahn'a göre daha sensitif olmasıydı (4,16).

Hastalık Başlangıç Yaşı: PAH kesin tanısı sağ kalp kateterizasyonuyla koyulduğu için hastaların tanı yaşı SKK yapıldığı gün olarak kabul edildi.

Hastalık Süresi: PAH tanısı koyulduğu andan itibaren ölüme ya da çalışmanın bitimine (01.01.2023) kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Takip Süresi: Hastanın polikliniğe ilk başvuru tarihinden itibaren ölüme ya da çalışmanın bitimine (01.01.2023) kadar geçen süre olarak hesaplandı.

PAH Tanısı: Hastalar retrospektif olarak incelendiği için tanı koyulurken 2022 değil 2015 ESC/ERS kılavuzu kaynak alındı. Bu tarihte önerilen kriterlerde, SKK ile istirahatte ölçülen oPAB $\geqslant$ 25 mmHg, PKUB $\leq$ 15 mmHg ve PVR $>$ 3 WU olması gerekmektedir (40).

***Fonksiyonel Sınıflama**:* DSÖ fonksiyonel sınıflaması kullanılmıştır (94). Bu sınıflama hem tanıda hem de takipte sağkalımın en güçlü belirleyicilerindendir (1).

İntertisyel Akciğer Hastalığı: Hastaların bazal HRCT'lerinde başka bir akciğer hastalığına bağlı olmayan buzlu cam alanları, bibaziler fibrozis ve/veya bal peteği alanları olarak tanımlandı.

6-Dakika Yürüme Testi: 6 Dakika Yürüme Testi fonksiyonel kapasitenin önemli bir ölçüsüdür. Diğer yürüme testlerine göre daha kolay ve güvenlidir; günlük yaşam aktivitelerini daha iyi yansıtır (115). Çalışmamızda 6-DYT için Amerikan Toraks Derneği'nin yayınladığı yönergelere uyulmuştur (116). 6-DYT ile 6 Dakika Yürüme Mesafesi ölçülmüştür.

FVC ve DLCO: Hastaların merkezimizde ilk bakılan değerleri çalışmada kullanıldı.

Tedavi: PAH spesifik tedavi stratejileri üç ana yolu hedeflemektedir: prostasiklin yolu, endotelin yolu ve nitrik oksit yolu (40,99).

Çalışmamızda hastaların takip süresi boyunca aldığı tüm PAH spesifik tedaviler başlangıç ve bitiş tarihleri yazılarak kaydedildi. Kalsiyum kanal blokerleri (CCB), BDH-PAH hastalarının çoğunun Raynoud fenomeni için CCB alması nedeniyle PAH tedavisi olarak kaydedilmedi. Tek yolak üzerinden tedavi monoterapi, 2 yolak üzerinden tedavi dual terapi ve 3 yolak üzerinden tedavi triple terapi olarak belirlendi. Ek olarak monoterapi ile izlenen hastalar, aynı ilaçla devam edilenler ve ilaç değişimi yapılanlar olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızda PAH spesifik tedavi almayan hastalar da bulunmaktaydı. BDH olan hastaların immunsupresif tedavi alıp almadığı belirtildi.

Hastaların Aldıkları Tedaviye Göre Gruplandırılması

- Grup 1: Sadece monoterapi ile izlenenler (İlaç değişimi yok)
- Grup 2: Sadece monoterapi ile izlenenler (İlaç değişimi var)
- Grup 3: Monoterapi ile başlayıp dual terapiye geçiş yapılanlar
- Grup 4: Monoterapi ile başlayıp dual terapiye sonra triple terapiye geçiş yapılanlar
- Grup 5: Başlangıçta dual terapi alanlar
- Grup 6: PAH spesifik tedavi almayanlar

Belirlenen tedavi gruplarının genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması hedeflendi. Karşılaştırma yapılan gruplardaki hasta sayısını artırmak ve istatiksel olarak daha güvenilir sonuçlara ulaşabilmek amacıyla birleştirilmiş tedavi grupları (BTG) oluşturuldu.

- BTG 1: Grup 1+Grup 2
- BTG 2: Grup 3+ Grup 4+ Grup 5
- BTG 3: Grup 6

3.1 İstatiksel Analiz:

Veriler SPSS 22,0 programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri ile yapıldı. Gruplar arasında normal dağılan parametrelerin iki grup karşılaştırılmasında Student-T testi üçlü ve daha fazla grup karşılaştırmasında One-way Anova, normal dağılmayan parametrelerin ikili grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve üçlü ve daha fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-square ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sonuçlar mean±sd, median (min-max) ve n (%) olarak verildi.

Mortalite üzerine etkili değişkenlerin sağkalım süreleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi için Kaplan-Meier (log rank test) ve Cox Regresyon survival analizleri yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile beraber sunuldu.

Tüm testlerde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tüm Pulmoner Hipertansiyon Hastalarının Demografik Verileri

Çalışmamız 157'si (%71) kadın ve 64'ü (%29) erkek olmak üzere toplam 221 hastadan oluşmaktadır. Hastaların PH tanı anındaki yaşı ortalama 58,6±16,2 (min-max:14,0-86,0) saptanmıştır. Tüm kohort PH gruplarına göre sınıflandırıldığında Grup 1' de 138 (%62,4), grup 2'de 10 (%4,5), grup 3'te 15 (%6,8), grup 4'te 53 (%24) ve grup 5'te 5 (%2,3) hasta tespit edilmiştir. Çalışma süresince 221 hastanın 60'ı (%27,1) ölmüştür. Tüm PH hastalarının demografik verileri Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6 : Tüm PH hastalarının demografik verileri

PH tanı anındaki yaşı (yıl) mean±sd (min-max)	58,6±16,2 (14,0-86,0)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	64 (29,0)
Kadın	157 (71,0)
PH hastalarının gruplara göre dağılımı (n=221)	
Grup, n (%)	
Grup 1	138 (62,4)
Grup 2	10 (4,5)
Grup 3	15 (6,8)
Grup 4	53 (24)
Grup 5	5 (2,3)
Mortalite oranı, n (%)	60 (27,1)

*Grup 1 içinde eşlik eden 6 KTEPH hastası vardır.

Materyal metod bölümünde verilen tarife göre tüm PH hastaları Grup A, B ve C olarak sınıflandırıldı (Tablo 5). Grup A'da 142 hastanın 41'i (%28,9) IPAH, 35'i (%24,7) KKH-PAH; grup B'de 29 hastanın 11'i (%37,9) IPAH, 1'i (%3,4) KKH-PAH olarak tespit edildi. Grup C'de 50 hastanın tümü grup 1 PH'du ve 6'sında (%12) eşlik eden KTEPH bulunmaktaydı.

Tablo 5. Tüm PH hastalarının gruplara göre dağılımının incelenmesi

PH N=221	GRUP A N=142		GRUP B N=29		GRUP C N=50
Grup 1 n (%)	IPAH	KKH - PAH	IPAH	KKH - PAH	50 (100)
	41 (28,9)	35 (24,7)	11 (37,9)	1 (3,4)	
Grup 2 n (%)	7 (4,9)		3 (10,3)		-
Grup 3 n (%)	13 (9,2)		2 (7)		-
Grup 4 n (%)	41 (28,8)		12 (41,4)		6 (12)
Grup 5 n (%)	5 (3,5)		0		-

4.1.1. Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C (KTEPH-) Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Materyal-metod bölümünde bahsedildiği gibi tüm kohort içinde Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C(KTEPH-) hastaları ileri istatiksel analizlere dahil edildi (Tablo 7). 96 hastadan oluşan asıl kohortumuzun 78'i (%81,2) kadın ve 18'i (%18,8) erkekti. Hastaların PAH tanı anındaki yaşı ortalama 58,6±16,2 (min-max:14,0-86,0) idi. Fonksiyonel sınıflamaya göre analiz yapıldığında hastaların 1'i (%1) FS-1, 35'i (%36,5) FS-2, 49'u FS-3 (%51) ve 11'i (%11,5) FS-4' te yer aldı. En az hasta sayısı FS-1'de, en çok hasta sayısı ise FS-3'te gözlendi. 6-DYM sonuçları ortalama 263,4±152,7 (min-max:0,0-720,0) metre olarak hesaplandı.

Sağ kalp kateterizasyonuyla ölçülen sistolik PAB değerleri ortalama 72,6±22,4 (min-max:33,0-149,0) mmHg, mean PAB değerleri ortalama 43,0±14,0 (min-max:16,0-102,0) mmHg idi.

Hastaların ortalama tedavide kalma süresi 48,6±44,7 (min-max:0,0-172,1) (0 değeri tedavi almayan hastaları göstermektedir) ay iken; ortalama izlem süresi 56,3±47,0 (min-max:0,23-231,3) aydı. Kullanılan ilaç sayısı ortalama 2,2±1,5 (min-max:0,0-6,0) olarak tespit edildi. Hastaların 35'inde (%36,5) prostasiklin yolunu, 68'inde (%70,8) endotelin yolunu ve 60'ında (%62,5) nitrik oksit yolunu hedefleyen ilaçlar kullanılmıştı. Tedavinin başlangıcında, monoterapi alan 80 (%83,3) hasta ve kombinasyon tedavisi alan 4 (%4,2) hasta vardı.

Hastalar, aldıkları tedaviye göre 6 farklı gruba ayrıldı. Tedavi süresince sadece monoterapi ile izlenen ve ilaç değişimi yapılmayan 27 (%28,1) hasta, sadece monoterapi ile izlenen ve ilaç değişimi yapılan 8 (%8,3) hasta vardı. Monoterapi ile başlayıp dual terapiye

geçiş yapılan 24 (%25,0) hasta; monoterapiyle başlayıp dual terapiye sonra triple terapiye geçiş yapılan 21 (%21,9) hasta tespit edildi. Hastaların 4'ü (%4,2) başlangıçta dual terapi almışken, başlangıçta triple terapi alan hasta yoktu. 12 (%12,5) hasta PAH spesifik tedavi almamıştı. Birleştirilmiş tedavi grupları incelendiğinde BTG 1'de 35 (%36,5), BTG 2'de 49 (%51,0) ve BTG 3'de 12 (%12,5) hasta tespit edildi. Çalışma süresince asıl kohortumuzdan 55 (%57,3) hastanın öldüğü görüldü.

Grup A-IPAH, Grup-B IPAH ve Grup-C (KTEPH-) hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin ayrıntılı incelemesi Tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7. Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C (KTEPH-) hastalarının demografik ve kinik özelliklerinin değerlendirilmesi (n=96)

PAH tanı anındaki yaşı mean±sd (min-max)	58,6±16,2 (14,0-86,0)
Cinsiyet n (%)	
Erkek	18 (18,8)
Kadın	78 (81,2)
Sigara n (%)	
Bırakmış	15 (15,6)
İçiyor	9 (9,4)
Hiç içmemiş	72 (75,0)
Komorbidite n (%)	83 (86,5)
DM (Diyabetes mellitus)	18 (18,8)
HT (Hipertansiyon)	38 (36,9)
KAH (Koroner arter hastalığı)	16 (16,7)
Diğer	59 (61,3)
ANA n (%)	
(+)	55 (57,3)
(-)	41 (42,7)
Anti U1- RNP (44 hasta) n(%)	
(+)	7 (15,9)
(-)	37 (84,1)
Fonksiyonel sınıf n (%)	
Sınıf 1	1 (1,0)
Sınıf 2	35 (36,5)
Sınıf 3	49 (51,0)

Sınıf 4	11 (11,5)
6-DYM (metre) mean±sd (min-max)	263,4±152,7 (0,0-720,0)
Sistolik PAB (mmHg) mean±sd (min-max)	72,6±22,4 (33,0-149,0)
Mean PAB (mmHg) mean±sd (min-max)	43,0±14,0 (16,0-102,0)
Perikardiyal effüzyon n (%)	26 (27,1)
HRCT İAH (44 hasta) n (%)	25 (56,8)
Tedavide kalma süresi (ay) mean±sd (min-max)	48,6±44,7 (0,0-172,1)
Kullanılan ilaç sayısı, mean±sd (min-max)	2,2±1,5 (0,0-6,0)
Prostasiklin yolu* n (%)	35 (36,5)
Endotelin yolu** n (%)	68 (70,8)
NO yolu*** n (%)	60 (62,5)
Başlangıç monoterapi n (%)	
Almış	80 (83,3)
Almamış	16 (16,7)
Başlangıç kombinasyon n (%)	
Almış	4 (4,2)
Almamış	92 (95,8)
Sadece monoterapi n (%)	35 (36,5)
Sadece monoterapi, ilaç değişimi var n (%)	8 (8,3)
Dual terapi n (%)	
Başlangıç dual terapi	4 (4,2)
Monoterapi sonrası dual terapi	45 (46,9)
Triple terapi n (%)	
Başlangıç triple terapi	0 (0,0)
Dual terapi sonrası triple terapi	21 (21,9)
Tedavi grupları n (%)	
Grup 1: Sadece monoterapi ile izlenenler (İlaç değişimi yok)	27 (28,1)
Grup 2: Sadece monoterapi ile izlenenler (İlaç değişimi var)	8 (8,3)
Grup 3: Monoterapi ile başlayıp dual terapiye geçiş yapılanlar	24 (25,0)

Grup 4: Monoterapi ile başlayıp dual terapiye sonra triple terapiye geçiş yapılanlar	21 (21,9)
Grup 5: Başlangıçta dual terapi alanlar	4 (4,2)
Grup 6: PAH spesifik tedavi almayanlar	12 (12,5)
Birleştirilmiş tedavi grupları (BTG) n (%)	
BTG 1 (Grup 1+2)	35 (36,5)
BTG 2 (Grup 3+4+5)	49 (51,0)
BTG 3 (Grup 6)	12 (12,5)
İzlem süresi (ay) mean±sd (min-max)	56,3±47,0 (0,23-231,3)
Mortalite oranı n (%)	55 (57,3)

*Prostasiklin yolunu hedefleyen ilaçlar: İloprost, trepostinil, epoprostenol, seleksipag

**Endotelin yolunu hedefleyen ilaçlar: Bosentan, masitentan, ambrisentan

***NO Yolunu hedefleyen ilaçlar: Sildenafil, tadalafil, riocuguat

Not: Grup C (KTEPH-) hastaları çalışmamızın bazı bölümlerinde cümlelerin daha net ifade edilebilmesi amacıyla kısaca Grup C olarak yazılmıştır.

Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C (KTEPH-) hastalarının analizleri ayrı ayrı yapıldı ve sonuçlar karşılaştırıldı (Tablo 8). Grup A ve Grup B-IPAH'ta hastaların PAH tanı anındaki ortanca yaşı 60,0 (sırasıyla min-max: 20,0-86,0 ve 42,0-79,0); Grup C'de ise 64,0 (min-max:14,0-86,0) olarak tespit edildi. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında PAH tanı anındaki yaş açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,162).

Grup A-IPAH'ta 41 hastanın 29'u (%70,7) kadın, 12'si (%29,3) erkek; Grup B-IPAH'ta 11 hastanın 9'u (%81,8) kadın, 2'si (%18,2) erkek ve Grup C'de 44 hastanın 40'ı kadın (%90,9), 4'ü (%9,1) erkekti. Gruplar arasında kadın/erkek oranı açısından anlamlı fark yoktu (p=0,059).

Grupların ortanca sistolik PAB değerleri Grup-A IPAH için 72,0 (min-max:40,0-140,0) mmHg, Grup-B IPAH için 76,0 (min-max:44,0-119,0) mmHg ve Grup C için 66,0 (min-max:33,0-149,0) mmHg olarak ölçüldü. Sistolik PAB değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,014). Saptanan bu farkın Grup B-IPAH ile Grup C arasındaki farktan kaynaklandığı ortaya çıktı. Grup B-IPAH hastalarının sistolik PAB değeri Grup C hastalarına göre anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,024). Aksine gruplar arasında ortanca mean PAB değeri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,052).

Ortanca 6-DYM , Grup A-IPAH'ta 330,0 (min-max:0,0-720,0) m, Grup B-IPAH'ta 320,0 (min-max:100,0-460,0) m ve Grup C'de 190,0 (min-max:0,0-650,0) m olarak ölçüldü. 6-DYM gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,002). Saptanan bu farkın Grup A-IPAH ile Grup C arasındaki farktan kaynaklandığı ortaya çıktı. Grup C'deki hastaların 6-DYM'si Grup A-IPAH'taki hastalara göre anlamlı derecede daha kısaydı (p=0,001). Grup A-IPAH ile Grup B-IPAH ve Grup B-IPAH ile Grup C hastalarının 6-DYM karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=1,000 ve p=0,280). Bununla birlikte, gruplar arasında fonksiyonel sınıflama açısından anlamlı fark yoktu (p=0,105).

Grupların ortanca tedavide kalma süresi Grup A-IPAH için 37,5 (min-max:0,-172,0) ay, Grup B-IPAH için 34,5 (min-max:12,7-147,2) ay ve Grup C için 42,8 (min-max:0,0-158,9) ay olarak hesaplandı. Tedavide kalma süresi gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,980). Her bir grubun ortanca izlem süresi Grup A-IPAH için 58,1(min-max:0,2-231,3) ay, Grup B-IPAH için 39,9 (min-max:12,7-147,2) ay ve Grup C için 37,8 (min-max: 1,4-139,6) aydı. Gruplar arasında izlem süresi açısından da anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,295).

Kullanılan ilaç sayısı ortanca değeri Grup A-IPAH için 1,0 (min-max:0,0-6,0), Grup B-IPAH ve Grup C için 2,0 (sırasıyla min-max: 1,0-5,0; 0,0-6,0) olarak saptandı. Kullanılan ilaç sayısı gruplar arasında karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,208).

Her bir grupta uygulanan PAH spesifik tedaviler kaydedildi. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında prostasiklin ve NO yolunu hedefleyen tedavi seçimi açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,412 ve p=0,104). Endotelin yolunu hedefleyen tedavi seçiminde ise istatiksel olarak anlamlı fark saptandı. Grup C'de endotelin yolunu hedefleyen tedavi seçimi Grup B-IPAH'a göre anlamlı derecede fazlaydı (p: 0,004).

Çalışma süresince Grup A-IPAH'ta 21 (%51,2) hastanın, Grup B-IPAH'ta 4 (%36,4) hastanın ve Grup C'de 30 (%68,2) hastanın öldüğü tespit edildi. Mortalite oranı gruplar arasında karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,094).

Grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması ayrıntılı olarak Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C (KTEPH-) hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup A-IPAH n=41	Grup B-IPAH n=11	Grup C(KTEPH-) n=44	P değeri
PAH tanı anındaki yaşı median (min-max)	60,0 (20,0-86,0)	60,0 (42,0-79,0)	64,0 (14,0-86,0)	0,162
Cinsiyet n (%)				0,059
Erkek	12 (29,3)	2 (18,2)	4 (9,1)	
Kadın	29 (70,7)	9 (81,8)	40 (90,9)	
Sigara n (%)				0,754
Bırakmış	8 (19,5)	1 (9,1)	6 (13,6)	
İçiyor	5 (12,2)	1 (9,1)	3 (6,8)	
Hiç içmemiş	28 (68,3)	9 (81,8)	35 (79,5)	
Komorbidite n (%)	36 (87,8)	11 (100,0)	36 (81,8)	0,273
DM n (%)	9 (22,0)	1 (9,1)	8 (18,2)	0,619
HT n (%)	16 (39,0)	5 (45,5)	17 (38,6)	0,914
KAH n (%)	6 (14,6)	3 (27,3)	7 (15,9)	0,597
Diğer n (%)	25 (61,0)	10 (90,9)	24 (54,5)	0,085
Sistolik PAB (mmHg) median (min-max)	72,0 (40,0-140,0)	76,0 (44,0-119,0)	66,0 (33,0-149,0)	**0,014** 0,585* 0,124** **0,024***
Mean PAB (mmHg) median (min-max)	42,0 (25,0-80,0)	45,0 (25,0-60,0)	38,5 (25,0-102,0)	0,052
Fonksiyonel Sınıf n (%)				0,105
Sınıf 1	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Sınıf 2	20 (48,8)	5 (45,5)	10 (22,7)	
Sınıf 3	17 (41,5)	6 (54,5)	26 (59,1)	
Sınıf 4	3 (7,3)	0 (0,0)	8 (18,2)	
6-DYM (metre) median (min-max)	330,0 (0,0-720,0)	320,0(100,0-460,0)	190,0 (0,0-650,0)	**0,002** 1,000* **0,001**** 0,280***

Perikardiyal effüzyon n (%)	11 (26,8)	3 (27,3)	12 (27,3)	0,999
Tedavide kalma süresi (ay) median(min-max)	37,5 (0,-172,0)	34,5 (12,7-147,2)	42,8 (0,0-158,9)	0,980
Kullanılan ilaç sayısı median (min-max)	1,0 (0,0-6,0)	2,0 (1,0-5,0)	2,0 (0,0-6,0)	0,208
Prostasiklin yolu n (%)	12 (29,3)	4 (36,4)	19 (43,2)	0,412
Endotelin yolu n (%)	22 (53,7)	8 (72,7)	38 (86,4)	**0,004*****
NO yolu n (%)	33 (56,1)	10 (90,9)	27 (61,4)	0,104
Başlangıç monoterapi n (%)	31 (75,6)	10 (90,9)	39 (88,6)	0,212
Başlangıç kombinasyon n (%)	1 (2,4)	1 (9,1)	2 (4,5)	0,609
Sadece monoterapi n (%)	15 (36,6)	5 (45,5)	15 (34,1)	0,782
Sadece monoterapi (ilaç değişimi +) n (%)	1 (2,4)	2 (18,2)	5 (11,4)	0,150
Dual terapi n (% -Başlangıç dual terapi -Monoterapi sonrası dual terapi	 2 (4,9) 15 (36,6)	 0 (0,0) 6 (54,5)	 2 (4,5) 24 (54,5)	0,475
Triple terapi n (%) -Mono ya da dual terapi sonrası	 5 (12,2)	 3 (27,3)	 13 (29,5)	0,139
İzlem süresi (ay) median (min-max)	58,1 (0,2-231,3)	39,9 (12,7-147,2)	37,8 (1,4-139,6)	0,295
Mortalite oranı n (%)	21 (51,2)	4 (36,4)	30 (68,2)	0,094

* Grup A-IPAH vs Grup B-IPAH , ** Grup A-IPAH vs Grup C, *** Grup B-IPAH vs Grup C

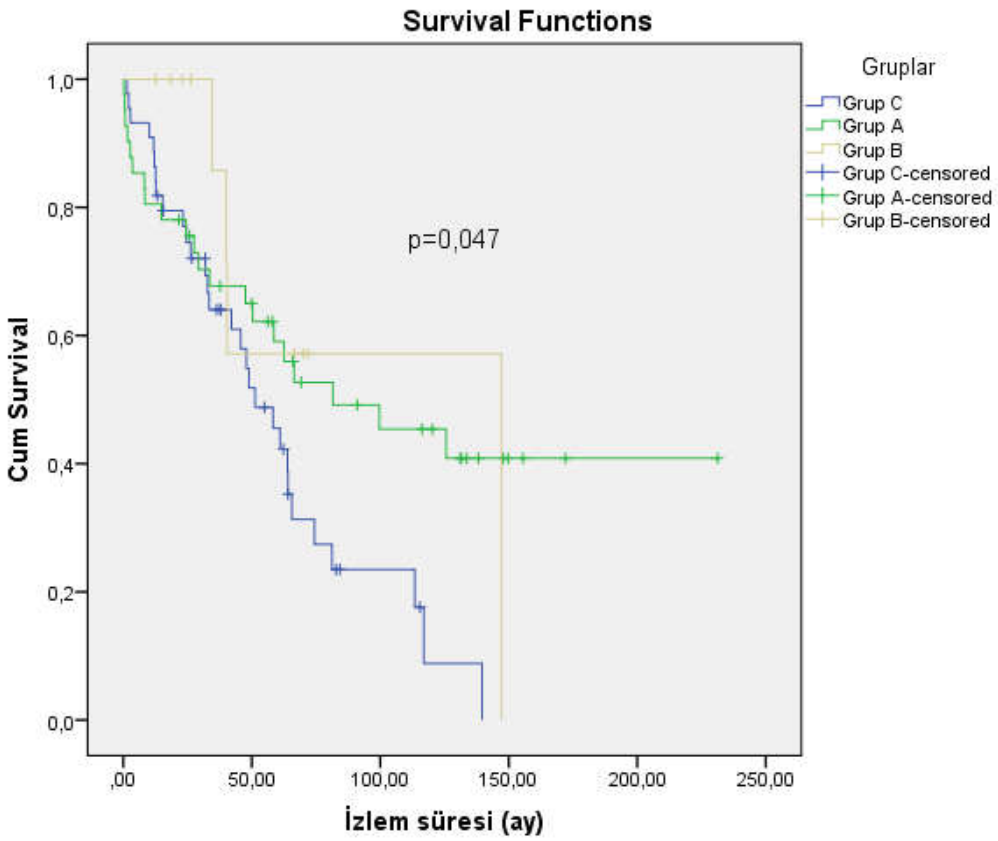
4.1.2. Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C (KTEPH-) Hastalarının Genel Sağkalım Sürelerinin İncelenmesi

Ortalama genel sağkalım süresi Grup A-IPAH için 119,4 (GA: 87,1-151,8) ay; Grup B-IPAH için 100,5 (GA:54,4-146,7) ay ve Grup C için 59,8 (GA:45,6-74,0) ay olarak hesaplandı. Üç grubun genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulundu (p=0,047). Genel sağkalım sürelerindeki saptanan bu farkın Grup A-IPAH ile Grup C arasındaki farktan kaynaklandığı ortaya çıktı. Grup C hastalarına kıyasla, Grup A-IPAH hastalarının genel sağkalım süresi anlamlı şekilde daha uzundu (p=0,031).

Üç grubun genel sağkalım süresi incelendiğinde tüm hastaların ortalama genel sağkalım süresi 93,8 (GA:73,7-113,9) aydı (Şekil 2-Tablo 9).

Şekil 2. Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C (KTEPH-) hastalarının genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması (Kaplan-Meier analizi)



No at risk					
Grup A	14	6	1	0	0
Grup B	3	0	1		
Grup C	19	8	3		

Tablo 9. Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C (KTEPH-) hastalarının genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

	Mean Genel sağkalım (%95 GA)	**Median Genel Sağkalım (%95 GA)**	**P değeri**
Gruplar			**0,047**
Grup A	119,4 (87,1-151,8)	81,5 (12,5-150,6)	0,741*
Grup B	100,5 (54,4-146,7)	147,2 (----)	**0,031****
Grup C	59,8 (45,6-74,0)	51,3 (35,5-67,2)	0,072***
Overall	93,8 (73,7-113,9)	63,9 (49,9-78,0)	

* Grup A-IPAH vs Grup B-IPAH , ** Grup A-IPAH vs Grup C, *** Grup B-IPAH vs Grup C

4.2. Bağ Dokusu Hastalığı Tanısı Alan Hastaların (Grup C KTEPH-) Gruplara Göre Dağılımının İncelenmesi

Grup C içinde BDH alt gruplarına göre dağılım incelendiğinde; hastaların 7'sinin (%15,6) MBDH, 27'sinin (%60,0) SSk, 1'inin (%2,2) SLE, 7'sinin (%15,6) Sjögren ve 3'ünün RA (%6,7) tanısı aldığı görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. BDH hastalarının gruplara göre dağılımının incelenmesi

MBDH n (%)	7 (15,6)
SSk n (%)	27 (60,0)
SLE n (%)	1 (2,2)
Sjögren n (%)	7 (15,6)
RA n (%)	3 (6,7)

Çalışmamızda Alarcon-Segovia tanı kriterlerine göre MBDH tanısı alan 7 hasta incelendi. Hastaların hepsinde (%100) anti U1-RNP pozitifliği, sinovit ve raynoud fenomeni mevcuttu. Miyozit ve akroskleroz 3 (%42,9) hastada gözlenirken, ödemli parmaklar/ ellerde ödem 2 (%28,6) hastada gözlendi (Tablo 11.)

Tablo 11. MBDH tanısı alan hastalarda MBDH bulgularının dağılımı

Ödemli parmaklar / ellerde ödem n (%)	2 (28,6)
Sinovit n (%)	7 (100,0)
Miyozit n (%)	3 (42,9)
Raynoud fenomeni n (%)	7 (100,0)
Akroskleroz n (%)	3 (42,9)
Anti U1-RPN pozitifliği n (%)	7 (100,0)

4.2.1. MBDH, SSk ve Diğer BDH Tanısı Alan Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin İncelenmesi

Materyal-metod bölümünde bahsedildiği, kohortumuzda yeterli hasta sayısı olmaması nedeniyle gruplar MBDH, SSk ve diğer BDH (SLE, pSS ve RA) olarak belirlendi. Bu üç grubun analizleri ayrı ayrı yapıldı ve sonuçlar karşılaştırıldı (Tablo 12.)

MBDH grubunda 7 hastanın hepsi kadındı (%100), hiç erkek hasta tespit edilmedi. SSk grubunda 27 hastanın 25'i (%92,6) kadın, 2'si (%7,4) erkek; diğer BDH grubunda 11 hastanın 9'u (%81,8) kadın, 2'si (%18,2) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet oranı açısından karşılaştırma yapıldığında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,381)

Hastaların PAH tanı anındaki ortanca yaşı MBDH grubunda 50,0 (min-max:22,0-69,0), SSk grubunda 66,0 (min-max:45,0-86,0) ve diğer BDH grubunda 63,0 (min-max:14,0-80,0) olarak saptandı. Gruplar arasında PAH tanı anındaki yaş açısından istatiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,027). SSk hastalarının MBDH hastalarına göre daha geç yaşta PAH tanısı aldığı görüldü (p=0,022).

Grupların ortanca sistolik PAB değeri MBDH için 70,0 (min-max:55,0-149,0) mmHg, SSk için 61,0 (min-max:33,0-85,0) mmHg ve Diğer BDH için 68,0 (min-max:45,0-105,0) mmHg olarak ölçüldü. Sistolik PAB değeri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,230). Ortanca mean PAB değeri ise MBDH için 44,0 (min-max:36,0-102,0) mmHg, SSk için 33,0 (min-max:16,0-54,0) mmHg ve Diğer BDH için 41,0 (min-max:27,0-68,0) mmHg olarak ölçüldü. Gruplar arasında mean PAB değeri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. SSk hastalarına kıyasla MBDH hastalarının mean PAB değeri anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,025).

Hastalar fonksiyonel sınıflarına göre analiz edildiğinde FS-1'de hiç hasta olmadığı görüldü. MBDH grubunda FS-2'de de hiç hasta yoktu; FS-3'te 3 (%42,9) ve FS-4'te 4 (%57,1) hasta vardı. SSk grubunda FS-2'de 8 (%29,6), FS-3'te 17 (%63,0) ve FS-4'te 2 (%7,4) hasta tespit edildi. Diğer BDH grubunda FS-2'de 2 (%18,2), FS-3'te 6 (%54,5) ve FS-4'te 3 (%27,3) hasta vardı. Gruplar arasında fonksiyonel sınıflar açısından karşılaştırma yapıldığında istatiksel olarak anlamlı fark saptandı. MBDH grubunda FS-4'teki hastalar, SSk grubu FS-4'teki hastalara kıyasla anlamlı derecede daha fazlaydı (p=0,041).

Ortanca 6-DYM, MBDH grubunda 120,0 (min-max: 0,0-650,0) m, SSk grubunda 240,0 (min-max:0,0-450,0) m ve diğer BDH grubunda 180,0 (min-max:0,0-380,0) m olarak ölçüldü. 6-DYM gruplar arasında karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,250).

Hastaların bazal HRCT'lerinde İAH uyumlu bulgu olup olmadığı incelendi. MBDH grubunda 5 (%71,4) hastanın, SSk grubunda 16 (%59,3) hastanın ve diğer BDH grubunda 5 (%45,5) hastanın HRCT'sinde İAH tespit edildi. İAH tespit edilen hastalar gruplar arasında karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,250). BDH tanısı alan hastaların FVC ve DLCO değerleri incelendi; gruplar arasında FVC ve DLCO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (sırasıyla p=0,398 ve p=0,198).

Grupların ortanca tedavide kalma süresi MBDH için 24,3 (min-max:0,0-129,1) ay, SSk için 45,6 (min-max:0,0-158,3) ay ve diğer BDH için 31,9 (min-max:0,6-73,2) ay olarak bulundu. Ortanca izlem süreleri ise MBDH için 24,5 (min-max:1,4-116,9) ay, SSk için 45,7 (min-max: 11,9-139,6) ay ve Diğer BDH için 31,9 (min-max:2,77-74,4) aydı. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında tedavide kalma süresi ve izlem süresi açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,273 ve p=0,173).

Bağ dokusu hastalığıyla izlenen kohortumuzda hastaların immunsupresif tedavi alıp almadığı kaydedildi. MBDH grubunda 5 (%71,4), SSk grubunda 13 (%48,19) ve diğer BDH grubunda 7 (%63,6) hasta immunsupresif tedavi almıştı. İmmunsupresif tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,448).

Çalışma süresince MBDH grubunda 6 (%85,7) hastanın, SSk grubunda 15 (%55,6) hastanın ve diğer BDH grubunda 10 (%90,9) hastanın öldüğü tespit edildi. Gruplar arasında mortalite oranı karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,059).

BDH tanısıyla izlenen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması ayrıntılı olarak Tablo 12' de gösterilmiştir.

Tablo 12. MBDH, SSk ve Diğer BDH tanısı alan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	MBDH N=7	SSk N=27	Diğer BDH N=11	P değeri
PAH tanı anındaki yaşı median (min-max)	50,0 (22,0-69,0)	66,0 (45,0-86,0)	63,0 (14,0-80,0)	**0,027** *0,224 ****0,022** ***1,000
Cinsiyet n (%)				0,381
Erkek	0 (0,0)	2 (7,4)	2 (18,2)	
Kadın	7 (100,0)	25 (92,6)	9 (81,8)	
Sigara n (%)				0,280
Bırakmış	0 (0,0)	5 (18,5)	1 (9,1)	
İçiyor	0 (0,0)	1 (3,7)	2 (18,2)	
Hiç içmemiş	7 (100,0)	21 (77,8)	8 (72,7)	
Komorbidite n (%)	5 (71,4)	21 (77,8)	11 (100,0)	0,192
DM n (%)	1 (14,3)	5 (18,5)	2 (18,2)	0,966
HT n (%)	1 (14,3)	11 (40,7)	5 (45,5)	0,227
KAH n (%)	0 (0,0)	5 (18,5)	2 (18,2)	0,466
Diğer n (%)	4 (57,1)	14 (51,9)	7 (63,6)	0,799
Sistolik PAB (mmHg) median (min-max)	70,0 (55,0-149,0)	61,0 (33,0-85,0)	68,0 (45,0-105,0)	0,230
Mean PAB (mmHg) median (min-max)	44,0 (36,0-102,0)	33,0 (16,0-54,0)	41,0 (27,0-68,0)	**0,026** *0,474 ****0,025** ***0,651
Fonksiyonel sınıf n (%)				**0,041**

Sınıf 1 Sınıf 2 Sınıf 3 Sınıf 4	- 0 (0,0) 3 (42,9) 4 (57,1)	- 8 (29,6) 17 (63,0) 2 (7,4)	- 2 (18,2) 6 (54,5) 3 (27,3)	
6 -DYM (metre) median (min-max)	120,0 (0,0-650,0)	240,0 (0,0-450,0)	180,0 (0,0-380,0)	0,250
HRCT de İAH n (%)	5 (71,4)	16 (59,3)	5 (45,5)	0,537
FVC (%) median (min-max)	64,5 (40,0-99,0)	73,0 (37,0-122,0)	58,0 (38,0-100,0)	0,398
DLCO (%) median (min-max)	35,0 (27,0-66,0)	48,5 (23,0-83,0)	35,0 (23,0-49,0)	0,198
Perikardiyal effüzyon n (%)	4 (57,1)	7 (25,9)	2 (18,4)	0,178
Tedavide kalma süresi (ay)median (min-max)	24,3 (0,0-129,1)	45,6 (0,0-158,3)	31,9 (0,6-73,2)	0,273
Başlangıç monoterapi n (%)	6 (85,7)	24 (88,9)	10 (90,9)	0,943
Başlangıç kombinasyon n (%)	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (9,1)	0,631
İmmunsüpresif tedavi n (%)	5 (71,4)	13 (48,19)	7 (63,6)	0,448
Kullanılan ilaç sayısı median (min-max)	2,0 (0,0-5,0)	2,0 (0,0-6,0)	3,0 (1,0-4,0)	0,769
İzlem süresi (ay) median (min-max)	24,5 (1,4-116,9)	45,7 (11,9-139,6)	31,9 (2,77-74,4)	0,173
Mortalite oranı n (%)	6 (85,7)	15 (55,6)	10 (90,9)	0,059

*MBDH vs Diğer BDH, **MBDH vs SSk, ***Diğer BDH vs SSk

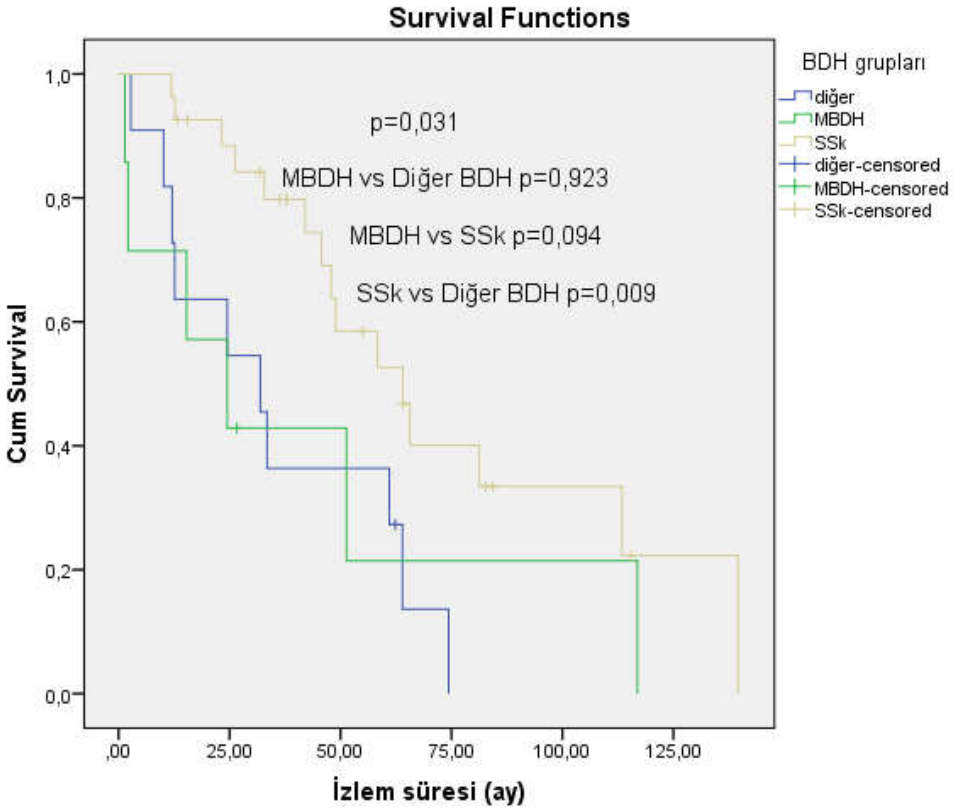
4.2.2. MBDH, SSk ve Diğer BDH Tanısı Alan Hastaların Genel Sağkalım Sürelerinin İncelenmesi

Ortalama genel sağkalım süresi MBDH için 42,3 (GA:5,4-79,1) ay, SSk için 75,0 (GA:54,7-95,2) ay ve diğer BDH için 36,0 (GA:20,2-51,8) ay olarak hesaplandı. Üç grubun genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu

(p=0,031). SSk hastalarının genel sağkalım süresi diğer BDH olan hastalara göre anlamlı derecede daha uzundu (p=0,009).

MBDH, SSk ve diğer BDH hastalarının sağkalım analizi Şekil 3 ve Tablo 13'te detaylı olarak gösterilmiştir.

Şekil 3. MBDH, SSk ve Diğer BDH tanısı alan hastaların genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması (Kaplan-Meier analizi)



No at risk						
Diğer BDH	5	2	3			
SSk	3	6	3	1	1	1
MBDH	4	0	1	0	1	

Tablo 13. MBDH, SSk ve Diğer BDH tanısı alan hastaların genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

	Median genel sağkalım (%95 GA)	**Mean genel sağkalım (%95 GA)**	**P değeri**
MBDH	24,5 (1,0-48,0)	42,3 (5,4-79,1)	0,031

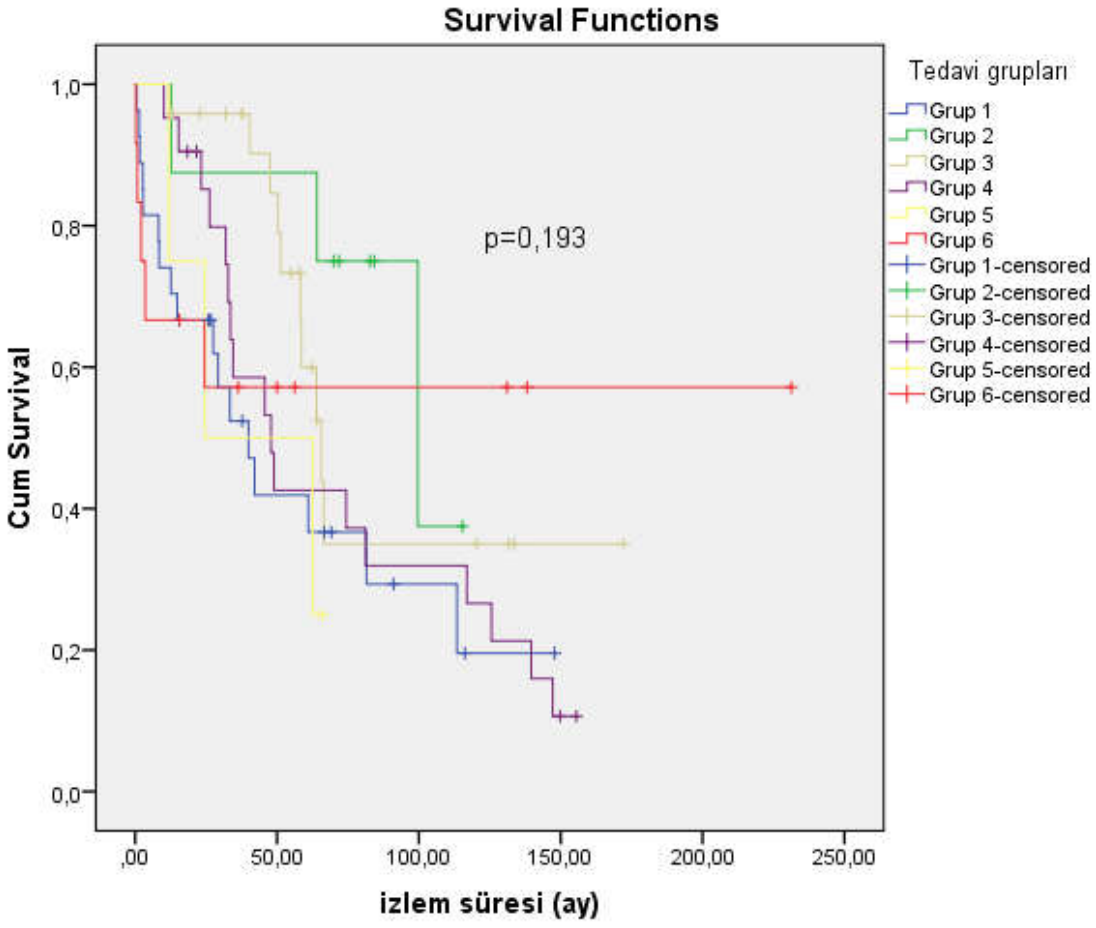
SSk	64,1 (43,7-84,4)	75,0 (54,7-95,2)	
Diğer BDH	31,9 (9,5-54,4)	36,0 (20,2-51,8)	
Overall	51,3 (34,7-68,0)	58,9 (45,0-72,9)	

4.3 Tedavi Gruplarının Genel Sağkalım Süreleri ve Mortalite Oranlarının İncelenmesi

96 hastadan oluşan asıl kohortumuz, tedavi yöntemlerine göre 6 farklı gruba ayrıldı ve her bir grubun sağkalım analizi yapıldı. Ortalama genel sağkalım süresi gruplar arasında karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,193).

Tedavi gruplarının genel sağkalım analizi Şekil 4 ve Tablo 14'te detaylı olarak gösterilmiştir.

Şekil 4. Tedavi grupları arasında genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması (Kaplan-Meier analizi)



Tablo 14. Tedavi grupları arasında genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

	Median Genel sağkalım (%95 GA)	**Mean Genel Sağkalım (%95 GA)**	**P değeri**
Grup 1: Sadece monoterapi ile izlenenler (ilaç değişimi yok)	39,9 (22,7-57,2)	59,8 (36,7-82,8)	0,193
Grup 2: Sadece monoterapi ile izlenenler (ilaç değişimi var)	99,6 (48,3-150,9)	90,2 (66,2-114,2)	
Grup 3: Monoterapi ile başlayıp dual terapiye geçiş yapılanlar	65,6 (54,5-76,7)	95,5 (65,6-125,4)	
Grup 4: Monoterapi ile başlayıp dual terapiye sonra triple terapiye geçiş yapılanlar	47,9 (27,6-68,2)	71,5 (48,9-94,1)	
Grup 5: Başlangıçta dual terapi alanlar	24,5 (0,0-74,2)	41,2 (18,2-64,3)	
Grup 6: PAH spesifik tedavi almayanlar	-	135,0 (70,8-199,3)	
Overall	63,9 (49,9-78,0)	90,7 (71,3-110,0)	

Tedavi gruplarındaki hastaların mortalite oranları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,061) (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi grupları arasında mortalite oranlarının karşılaştırılması

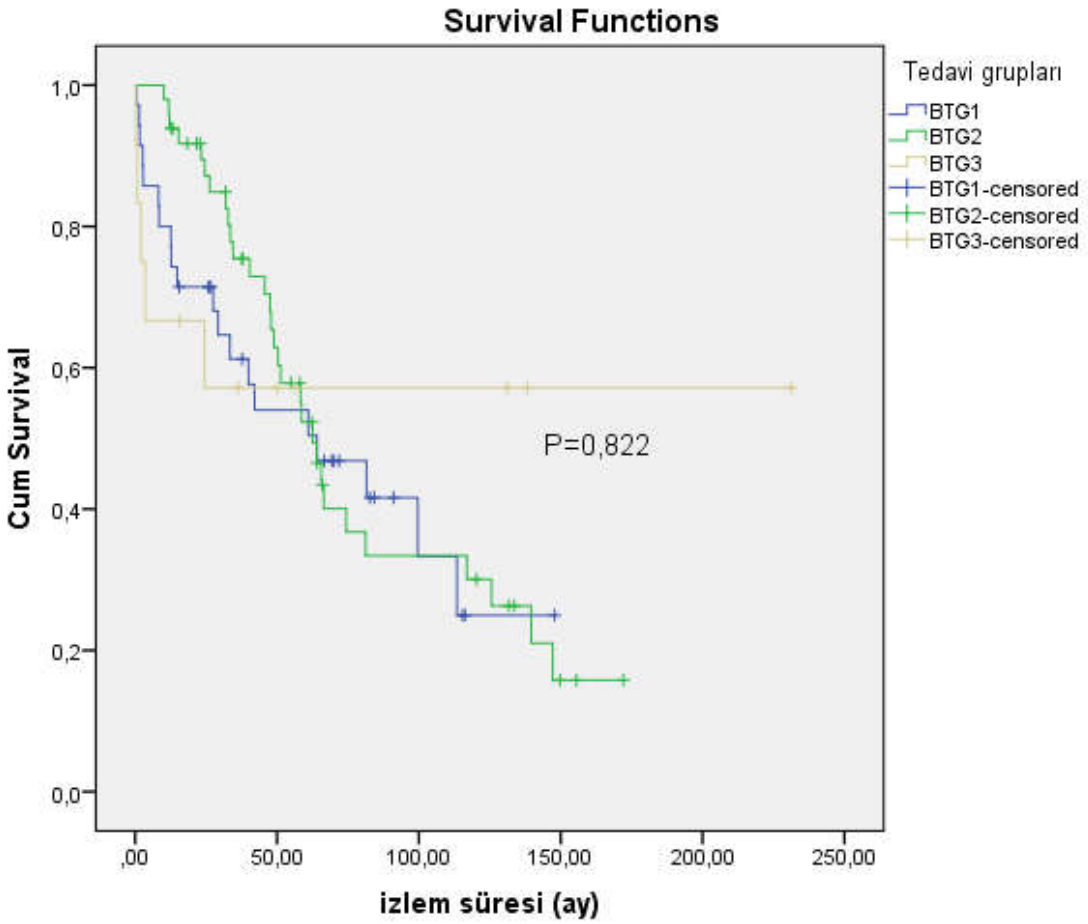
	Grup 1 n=27	Grup 2 n=8	Grup 3 n=24	Grup 4 n=21	Grup 5 n=4	Grup 6 n=12	P değeri
Mortalite oranı n(%)	17 (63,0)	3 (37,5)	10 (41,7)	17 (81,0)	3 (75,0)	5 (41,7)	0,061

Materyal metod bölümünde bahsedildiği gibi karşılaştırma yapılan gruplardaki hasta sayısını artırmak ve istatiksel olarak daha güvenilir sonuçlara ulaşabilmek amacıyla birleştirilmiş tedavi grupları (BTG) oluşturuldu. Ortalama genel sağkalım süreleri BTG-1 için 71,3 (GA:50,8-91,8) ay, BTG-2 için 81,4 (GA:64,0-98,8) ay ve BTG-3 için 135,1 (70,8-199,3)

ay olarak hesaplandı. Birleştirilmiş tedavi grupları arasında karşılaştırma yapıldığında genel sağkalım süresi açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,822).

Birleştirilmiş tedavi gruplarının sağkalım analizi ve Şekil 5 ve Tablo 16'ta detaylı olarak gösterilmiştir.

Şekil 5. Birleştirilmiş tedavi grupları arasında genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması (Kaplan-Meier analizi)



Tablo 16. Birleştirilmiş tedavi grupları arasında genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

	Genel sağkalım süresi		
	Median GSS	**Mean GSS**	**P değeri**
BTG1	64,1 (17,0-110,3)	71,3 (50,8-91,8)	0,822
BTG2	62,6 (52,8-72,3)	81,4 (64,0-98,8)	

BTG3	----	135,1 (70,8-199,3)	

Birleştirilmiş tedavi gruplarındaki hastaların mortalite oranları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,471) (Tablo 17).

Tablo 17. Birleştirilmiş tedavi grupları arasında mortalite oranlarının karşılaştırılması

	BTG-1(n=35)	BTG-2 (n=49)	BTG-3 (n=12)	P değeri
Mortalite oranı n (%)	20 (57,1)	30 (61,2)	5 (41,7)	0,471

5.TARTIŞMA

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, bağ dokusu hastalıklarının ciddi bir komplikasyonudur. Literatürde bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon hakkında çok sayıda çalışma yer almaktadır. Ancak miks bağ dokusu hastalığıyla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon hakkında çalışmalar ve veriler kısıtlıdır. Çalışmamız pulmoner arteriyel hipertansiyon tanılı hastalarda miks bağ dokusu hastalığının prevalansı ve prognozunu inceleyen Türkiye'deki ilk ve tek araştırmadır.

Çalışmamızda PAH tanılı hastaların %81,2'sini kadınlar ve %18,8'ni erkekler oluşturmaktaydı (K/E:4,3/1). 2006-2007 yılları arasında ABD'de 2967 PAH hastasının kaydedildiği REVEAL kayıt defterindeki verilere göre hastaların yüzde %79,5'i kadındı ve K/E oranı 4,8/1 idi (61). Bizim çalışmamızın, bu çalışmanın demografik verileri ile uyumlu olduğu görüldü. Yine REVEAL kayıt defterinden elde edilen veriler, kadın hastaların oranının ait oldukları PAH alt grubuna göre değiştiğini göstermekteydi. Örneğin IPAH hastalarının %80'i kadınken, BDH-PAH hastalarının %90'ı kadındı (55). Çalışmamızda gruplara göre dağılım incelendiğinde Grup A-IPAH'ta %70,7, Grup B-IPAH'ta %81,8 ve Grup C'de %90,9 oranında kadın hakimiyeti olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar, REVEAL kayıt defteri ile benzer sonuçlara ulaşıldığını göstermektedir. 2007-2011 yılları arasında 6 Avrupa ülkesinde ve 28 merkezde yeni tanı alan IPAH hastalarının kaydını tutan COMPERA kayıt defterine göre; IPAH hastalarında yaşa göre K/E oranında farklılıklar tespit edilmiştir. Bu kayıt, daha genç hastalarda (ortanca yaş:54) K/E oranının 2,3/1 olduğunu, daha yaşlı hastalarda (ortanca yaş:75) ise bu oranın 1,2/1 ile neredeyse eşit olduğunu bildirmekteydi (54). Bizim çalışmamızda Grup A ve B-IPAH için ortanca yaş 60 tespit edilmiş olup K/E oranı Grup A-IPAH için 2,4/1 ve Grup B-IPAH için 4,5/1 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre Grup A-IPAH hastalarında K/E oranı Compera kayıt defteri ile paralellik göstermektedir. Grup B-IPAH'ta kadın hastaların oranının daha fazla olması kadın hastalarda ANA pozitifliğinin daha sık görülmesiyle açıklanabilir. BDH ilişkili PAH hastalarının klinik özelliklerini incelemek amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, hastalar arasındaki K/E oranının 9/1 olduğu sonucuna varılmıştır (117). Bizim çalışmamızda da Grup C hastalarında K/E oranı 10/1 olarak tespit edilmiş olup literatürle benzer sonuçlara

ulaşılmıştır. Bütün bu sonuçlar kadın cinsiyetin PAH için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda tüm PAH hastalarının %83'ünde DM, HT, KAH ve diğer hastalıklardan en az birini içeren komorbid hastalık bulunmaktaydı. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında komorbitideler açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Literatüre bakıldığında çalışmamızla benzer şekilde PAH hastalarının yaklaşık dörtte üçünde en az bir ek hastalık olduğu görüldü (118). PAH hastalarınının çoğunda komorbid hastalık bulunmasının nedeni yaşlılar arasındaki PAH prevalansının artış göstermesi ve tanı anında bildirilen ortalama yaşın 50-65 olması ile açıklanabilir (119). Komorbiditelerin varlığı, hastalık progresyonunu ve tedavi etkilerini değerlendirmeyi zorlaştırır. Bu nedenle, her hastanın optimal tedavi rejimini alması için tüm komorbiditelerin tanımlanması ve teşhis edilmesi önemlidir (118).

PAH tanısında yüksek ortalama PAB değeri esas olmasına rağmen, literatüre bakıldığında tanı anındaki oPAB'ın prognostik etkisi tutarsızdır (120). 1981-1985 yılları arasında ABD'de oluşturulan National Institutes of Health (NIH) kaydında pulmoner arter basınçları sağkalımla önemli ölçüde ilişkili bulundu (121). Ancak sonraki çalışmalarda ortalama PAB ile sağkalım arasında bir ilişki tespit edilmedi (122–124). Çalışmamızda gruplar arasında oPAB değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte Grup A-IPAH hastalarının genel sağkalım süresi Grup C hastalarına göre anlamlı derecede daha uzundu. Bu bulgulara göre, PAH hastalarının sağkalım sürelerinin oPAB değeri yerine diğer değişkenlerle ilişkili olduğu söylenebilir.

Literatürde PAH hastalarının sağkalımını tahmin etmek, hastalık şiddetini belirlemek ve başlangıç tedavi planı oluştarabilmek amacıyla çeşitli risk skorlamaları mevcuttur. Ülkemizde ESC/ERS'nin önerdiği risk değerlendirme skorları kullanılmaktadır. 2015 ESC/ERS PH kılavuzunda önerilen risk değerlendirmesinde çok sayıda parametre olması nedeniyle bu risk değerlendirmesini gerçek klinik uygulamada uygulamak zordur (80). Bu skora göre, DSÖ-FS I veya II, 6DYM >440 m, NT-proBNP ve BNP sırasıyla <50 ng/L veya <300 ng/L , sağ atriyal basınç <8 mmHg ,Kİ ≥2.5 l/dk/m2 olması; perikardiyal effüzyon ve sağ kalp yetersizliği klinik bulgularının olmaması düşük riskli özellikler olarak kabul edilir. 2022'de güncellenen kılavuzda tanı anında risk sınıflandırması için 2015 modeli önerilirken; takip sırasında risk sınıflandırması için hastaları düşük, orta-düşük, orta-yüksek ve yüksek riskli olarak kategorize eden bir yaklaşım önerilmiştir. Bu sınıflama DSÖ-FS, 6-DYM ve NT-proBNP/BNP değerlerine

dayanmaktadır (1). Biz de çalışmamızda hastaların PAH tanısı koyulduğu andaki DSÖ-FS ve 6-DYM değerlerini kaydettik. Çalışmaya dahil edilen hastalar çoğunlukla FS-2 (%36,5) ve FS-3 (%51) kategorisinde yer almaktaydı. Gruplar arasında fonksiyonel sınıf dağılımı açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu sonuçlar, çalışmamızın analizlerinde yer alan hastaların çoğunluğunun aynı fonksiyonel sınıflara sahip olduğunu göstermekteydi. Bunun aksine, 6-DYM gruplar arasında farklılık göstermekteydi. Grup-C hastalarının 6-DYM, Grup A-IPAH hastalarına göre anlamlı derecede daha düşüktü. Bu iki grubun sağkalım analizine bakıldığında ise Grup C hastalarının genel sağkalım süresi Grup A-IPAH hastalarına göre anlamlı derecede daha kısaydı. Daha ileri analizlerde, Grup A-IPAH, Grup-B IPAH ve Grup C hastalarına benzer tedavi modalitelerinin uygulandığı, gruplar arasında tedavide kalma ve izlem süresi açısından farklılık olmadığı görüldü. Bu sonuçlar bize başlangıç 6-DYM ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterebilir. PAH'ta 6-DYM ile ilgili birçok çalışma bizim çalışmamızla uyumlu olarak başlangıç 6-DYM ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur. Japonya ve Fransa'daki hasta kohortlarından alınan sağkalım verilerinin analizi, sağkalım ile başlangıç 6-DYM arasında bir ilişki olduğuna dair güçlü destekleyici veriler sağlamıştır (125–127). Yaklaşık 2000 hastayı içeren 16 randomize kontrollü çalışmanın bir metaanalizinde özellikle başlangıçtaki 6-DYM <330 m olan hastalarda progresif olarak daha kötü bir prognoz kaydedilmiştir (128). Başlangıç 6-DYM değerinin prognostik öneminin aksine, 6-DYM'de başlangıca göre mutlak değişikliklerin sağkalım faydasını öngörmediği birçok çalışmada gösterilmiştir (129). Bununla birlikte 6-DYM, PAH popülasyonundaki klinik iyileşmeyi tanımlamak ve hastalığın seyrini takip etmek için geleneksel olarak kullanılan bir ölçü olmaya devam etmiştir. Biz her ne kadar başlangıç 6-DYM ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstererek literatürle uyumlu sonuçlara ulaşmış olsak da çalışmamızın kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Çalışmamızda hastaların BNP/pro-BNP değerleri kaydedilmedi, bu sebeple hastaların risk kategorilerine göre sınıflandırması yapılamadı. Ayrıca gruplarımız arasında başlangıç fonksiyonel sınıf dağılımı, tedavi modaliteleri ve tedavide kalma süresi açısından farklılık tespit edilmese de, takipteki 6-DYM ve FS değerleri kaydedilmediği için tedaviye yanıt sağlıklı olarak değerlendirilemedi. Çalışmamızda Grup C hastalarında ortanca 6-DYM değeri 190 metre ile en düşük değere sahipti. Bununla birlikte, BDH-PAH hastalarında artrit, sınırlı hareketlilik, kondisyon kaybı ve İAH gibi komorbitiler 6-DYM sonuçlarını olumsuz olarak etkileyebilir (130). Bu sebeple BDH-PAH hastalarında 6-DYT'nin prognostik önemi hakkında daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda üç grup arasında mortalite oranı açısından fark yoktu ama bir önceki paragrafta da bahsedildiği gibi Grup C hastalarının genel sağkalım süresi Grup A-IPAH hastalarına göre daha kısaydı. Grup B-IPAH hastalarında ise diğer gruplarla karşılaştırıldığında sağkalım süresi açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Bu verilere göre IPAH hastalarında izole serolojik ANA pozitifliğinin sağkalım üzerinde bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarıyla paralel olarak literatürde, BDH-PAH hastalarının IPAH'lı hastalara kıyasla daha kötü sonuçlara sahip olduğu iyi bilinmektedir (117,131,132). Bu durumun birkaç farklı nedene bağlı olduğu söylenebilir. Bazı araştırmacılar, pulmoner venöz sistemde patolojik remodelingin BDH-PAH hastalarında daha sık olduğunu bulmuşlardır. Bu gerçek, spesifik PAH tedavisine daha az yanıt alınmasına katkıda bulunabilir (133). BDH tanılı hastalarda İAH, pulmoner venöz hastalık veya kalp hastalığı gelişme olasılığı daha yüksektir ve bu da PAH tedavilerinin etkinliğini azaltabilir. Ek olarak, BDH-PAH, heterojen bir hastalık grubundan oluşur. BDH-PAH içindeki farklı hastalık alt tipleri, tedaviden diğerlerine göre daha az fayda sağlayabilir (130). Bu nedenler kapsamında, bizim çalışmamızın da bazı kısıtlı yönleri bulunmaktaydı. Grup C hastalarının %56,8'inde İAH tespit edildi; ancak Grup A-IPAH ve Grup B-IPAH hastaları İAH yönünden değerlendirilmedi. Bu durumda eşlik eden İAH'nın Grup C hastalarında daha kısa sağkalım süresi ile ilişkisi olup olmadığı analiz edilemedi. Çalışmamızda hastaların takip süresi boyunca aldığı tüm PAH spesifik tedaviler başlangıç ve bitiş tarihleri yazılarak kaydedildi. Gruplar arasında prostasiklin ve nitrik oksit yolunu hedefleyen tedavi kullanımı açısından fark tespit edilmedi. Grup C hastalarında endotelin yolunu hedefleyen tedaviler Grup B-IPAH hastalarına göre daha çok tercih edilmişti. Monoterapi, dual terapi, triple terapi alan ve tedavi almayan hastalar gruplar arasında karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu sonuçlara göre, 3 gruptaki hastalara da benzer tedavi yöntemleri uygulanmasına rağmen Grup C hastalarında sağkalım süresinin daha kısa olduğu görülmüştür. Çalışmamızla paralel olarak, randomize kontrollü çalışmalar, BDH-PAH'ta PAH spesifik tedavinin etkinliğinin azaldığını göstermektedir (134). Ancak çalışmamızda monoterapi uygulanan hastalarda hangi ilacın tercih edildiği veya kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda hangi ilaçların kombine kullanıldığı hakkında bilgi verilmemiştir. Bu nedenle, Grup C hastalarında daha kötü sağkalım sonuçlarına ulaşılmasının sebebi, diğer gruplara kıyasla tedavide farklı ajanların kullanılması olabilir. Bununla birlikte BDH-PAH' da terapötik yaklaşımın bazı vakalarda immunsupresiflere ihtiyaç duyulması nedeniyle daha karmaşık olduğu unutulmamalıdır (3). Sonuç olarak BDH-PAH'ın patofizyolojisini daha iyi

anlamak ve BDH-PAH için daha etkili tedavileri belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili PAH, idiyopatik PAH'tan sonra en sık görülen ikinci nedendir (91). Genel literatür bilgisine göre; Avrupa ve ABD'de SSk, BDH-PAH vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. SSk'yi daha az PAH görülme sıklığı ile SLE ve MBDH takip eder. BDH-PAH, nadiren de olsa pSS, inflamatuar idiyopatik miyopatiler ve RA'da da bildirilmiştir (3,91,135). Öte yandan Çin ve Kore verileri SLE-PAH'ın SSk-PAH'dan daha sık olduğunu ortaya koymaktadır (79,136). Bizim çalışmamızda BDH-PAH grubu; SSk, MBDH, SLE, pSS ve RA vakalarını içermekteydi. Literatürle uyumlu olarak SSk, bu olguların %61'ini oluşturarak en sık görülen neden olarak tespit edildi. MBDH ve pSS'nin her ikisi de %15,6 oranında tespit edilerek ikinci en sık neden olarak karşımıza çıktı. SLE-PAH sadece 1(%2,2) hastada tespit edilirken; RA-PAH 3(%6,7) hastada saptandı. Çalışmamızda, genel literatür bilgisinden farklı olarak pSS prevalansının daha yüksek ve SLE prevalansının daha düşük tespit edilmesinin birkaç farklı nedeni olabilir. BDH-PAH kohortumuz 45 hasta ile küçük bir popülasyondan oluşmaktadır. Bu durum, sonuçların genelleme yapılması konusunda sınırlılıklar getirir. Küçük bir kohorttan elde edilen bulguların, daha büyük ve çeşitli bir popülasyondan elde edilen sonuçlarla aynı olmayabileceği unutulmamalıdır. Bununla birlikte pSS ilişkili PAH hakkında literatürde birkaç birkaç vaka raporu ve vaka serisi vardır; bu alan yeterince incelenmemiştir. Zhao J. ve arkadaşlarının Çin kohortunda 190 BDH-PAH hastasıyla yaptığı bir çalışmada pSS-PAH oranı %15,3 saptanmış olup bizim çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşılıldığı görülmüştür (136). Sato T. Ve arkadaşlarının IPAH hastaları arasında pSS'yi değerlendirmek için yaptığı başka bir retrospektif çalışmada, 25 hastanın %20'sinde pSS saptanmıştır (137). Sonuç olarak, özellikle IPAH tanısı alan hastalarda pSS'nin farkındalığının artması ve titiz bir şekilde gözden geçirilmesi, daha fazla hastaya tanı konulmasına ve dolayısıyla pSS-PAH hastalarının oranının artmasına yardımcı olabilir. Ek olarak çalışmamızda genel literatüre göre SLE-PAH prevalansının daha düşük tespit edilmesinin nedeni KTEPH tanısı eşlik eden 6 hastasının ileri istatiksel analizlere dahil edilmemesidir. Çünkü bu hastaların 3'ü SLE tanısı almıştır.

Çalışmamızda MBDH ilişkili PAH hastaları tüm BDH-PAH hastalarının %15,6'sını oluşturmaktaydı. 2001-2006 yılları arasında Birleşik Krallık'taki bir PH merkezinde yapılan çalışmada, BDH-PAH tanısı alan 343 hastanın özellikleri ve sağ kalımı incelenmiştir. Bu

çalışmada, hastaların %8'inde MBDH saptanmıştır (78). 2008-2010 yılları arasında BDH-PAH tanısı almış Koreli hastalarla ülke çapında yapılan bir anketten elde edilen verilere göre ise MBDH prevalansı %5,9 olarak bulunmuştur (79). Çalışmamızda MBDH-PAH prevalansının literatüre göre daha yüksek saptandığı görülmektedir. Bu durumun sebebi, nadir görülen bir otoimmun hastalık olan MBDH'nın klinik pratikte tanısının atlanabilmesi olabilir. Ayrıca MBDH SLE, SSk, polimiyozit, dermatomiyozit ve RA dahil olmak üzere en az iki bağ dokusu hastalığının örtüşen özellikleriyle karakterizedir (6,7). Bu nedenle, romatoloji kliniklerinde bu hastalar farklı tanılarla takip ediliyor olabilir. Bizim çalışmamızda da MBDH tanısı koyduğumuz 7 hasta retrospektif olarak incelendiğinde; bu hastaların 3'ünün SSk, 1'inin SLE, 1'inin BDH Overlap sendromu tanısıyla izlendiği görülmüştür. Yalnızca 2 hasta tanı aldığı andan itibaren MBDH olarak değerlendirilmiştir.

İlk kez 1972'de Sharp ve ekibi tarafından tanımlanan (7) MBDH için; yıllar geçtikçe standartlaştırılmış bir teşhis kriteri oluşturmak amacıyla çeşitli çabalar olmuştur. Zamanın testinden geçen dört kriter Sharp, Kasukawa, Alarcón-Segovia ve Kahn kriterleridir. John K. ve ark.larının MBDH tanılı hastaların klinik ve immünolojik profilini tanımlamak ve dört tanı kriterini karşılaştırmak amacıyla Güney Hindistan'da 111 hastayla yaptığı bir çalışmada Kasukawa kriterleri en sensitif, Alarcón-Segovia ve Kahn kriterleri ise en spesifik olarak bulunmuştur. Hem Kahn hem de Alarcón-Segovia kriterleri eşit spesifiteye sahipken, Alarcón-Segovia kriterleri daha sensitif bulunmuştur(4). Wanzenried A. ve ark.larının Zürich Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Bölümünde 33 hastayla yaptığı reprospektif bir çalışmada ise MBDH tanı kriterlerinin performansı, Kasukawa ve Alarcón-Segovia kriterleri için en yüksek sensitiviteyi göstermiştir (16). Bu sebeplerle Alarcón-Segovia ve Kahn kriterleri, MBDH'yi teşhis etmek için en iyi kriterler olarak kabul edilir (138). Biz de çalışmamızda Alarcón-Segovia kriterlerini tercih ettik. Bu kritere göre; MBDH tanısı için serolojik kriter pozitifliğinin (Anti U1-RNP antikor ≥ 1/1000 titre) yanında serozit veya miyozitten birinin dahil olduğu en az üç klinik kriter (ellerde ödem, sinovit, miyozit, raynoud fenomeni ve akroskleroz) gerekmektedir (4). Anti U1-RNP antikoru MBDH'nın hastalığının ayırt edici özelliğidir ve bizim çalışmamızda MBDH tanılı hastaların %100'ünde anti U1-RNP antikor pozitifliği bulunmaktadır. Raynoud fenomeni ve sinovit hastalarımızın %100'ünde saptanırken miyozit ve akroskleroz %42,9'unda tespit edilmiştir. Ellerde ödem ise yalnızca hastaların %28,6'sında gözlenmiştir. Cappelli ve arkadaşlarının tanı için Sharp, Kasukawa ve Alarcon Segovia kriterlerini esas alarak 161 hastayla yaptığı bir çalışmada hastaların %93,2'sinde

Raynoud fenomeni, %73,9'unda sinovit, %27,9'unda miyozit, %29,2'sinde akroskleroz ve %72,7'sinde ellerde ödem saptanmıştır (139). Hajas ve arkadaşlarının 1979 ile 2011 yılları arasında Macaristan Debrecen Üniversitesi Klinik İmmünoloji Bölümü'nde takip edilen 280 hastayla yaptığı bir çalışmada ise tanıda Alarcón-Segovia kriterleri tercih edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre hastaların %50,3'ünde Raynoud fenomeni, %65,3'ünde sinovit, %13,5'inde miyozit, %35,3'ünde akroskleroz ve %53,6'sında ellerde ödem saptanmıştır (140). Reister ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Norveç genelindeki MBDH (Miks Bağ Dokusu Hastalığı) veritabanından 118 hasta incelenmiştir. Çalışmada, hastaların dahil edilme kriteri olarak Sharp, Alarcón-Segovia veya Kasukawa kriterlerinden en az birini karşılaması belirlenmiştir. Analizler sonucunda hastaların %99'unda Raynoud fenomeni, %78'inde sinovit, %30'unda miyozit, %28'inde akroskleroz ve %92'sinde ellerde ödem tespit edilmiştir (141). Görüldüğü üzere klinik bulguların görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda önemli farklılıklar göstermektedir. Tanı için hangi kriter seti kullanılırsa kullanılsın anti U1-RNP antikor pozitifliği artı en az üç klinik kriter gerekmektedir (142).

Materyal metod bölümünde bahsedildiği gibi, BDH kohortumuzda yeterli sayıda hasta olmaması nedeniyle gruplar MBDH, SSk ve diğer BDH (SLE, pSS ve RA) olarak belirlendi. Hastaların PAH tanısı konulduğu anda ortanca yaşı MBDH grubunda 50,0, SSk grubunda 66,0 ve diğer BDH grubunda 63,0 olarak saptandı. Sonuçlara göre MBDH hastaları SSk hastalarına göre daha erken yaşta PAH tanısı almaktaydı. Jeon C. ve arkadaşlarının BDH-PAH tanısı almış Koreli hastalarla yaptığı bir çalışmaya göre; RA-PAH (67,9 yıl) ve SSc-PAH (59,1 yıl) hastalarının PAH tanısı konulduğu anda ortalama yaşı, SLE-PAH (40,6 yıl) veya MBDH-PAH (46,8 yıl) hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti (79). MBDH ve SSk grupları açısından, çalışmamızda elde ettiğimiz demografik veriler, bahsettiğimiz çalışmanın verileriyle uyumluluk göstermekteydi. Bununla beraber RA-PAH ve SLE-PAH hastaları, diğer BDH grubu olarak birlikte değerlendirildiği için bu iki hastalık arasında karşılaştırma yapılamadı.

Bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH'ta esas olarak kadınların etkilendiği iyi bilinen bir fenomendir (71). Bir meta-analizde, dokuz çalışmadan elde edilen veriler incelenerek, BDH-PAH tanılı hastalarda kadınların oranının %74-95 arasında olduğu tespit edilmiştir (143). Çalışmamız, literatür ile uyumlu olarak, SSk grubundaki hastaların %92,6'sının kadın olduğunu, diğer BDH grubunda bu oranın %81,8 olduğunu göstermektedir. MBDH grubunda ise 7 hastanın tamamının kadın cinsiyette olduğu görülmüştür. Vegh J. ve arkadaşlarının

MBDH'nın klinik ve immunserolojik özelliklerini incelediği bir çalışmada, MBDH-PAH tanılı 25 hastanın 24'ünün (%96) kadın olduğu tespit edilerek çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşıldığı görülmüştür.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun prognozu farklı PAH alt gruplarına göre değişiklik göstermektedir. Bir dizi çalışma ve kayıt; SSk ile ilişkili PAH'lı hastaların prognozunun, IPAH ve SSk haricindeki BDH-PAH ile karşılaştırıldığında, daha kötü olduğunu göstermiştir (102,103). REVEAL kayıt defterinde SSk, diğer BDH-PAH ile karşılaştırıldığında bağımsız olarak daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (104). Condliffe ve ark., SSk-PAH'a (%47) kıyasla SLE-PAH'da (%75) daha iyi bir 3 yıllık sağkalım bildirmiştir. Yine aynı çalışmada MBDH ile ilişkili PAH için 3 yıllık sağkalım oranı %63 tespit edilerek SSk-PAH'a benzer bulunmuştur (78). Başka bir çalışmada ise MBDH-PAH'ın diğer BDH muadillerine kıyasla daha hızlı progresyona ve daha kısa sürviye sahip olduğu düşünülmektedir(144).

Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak, SSk hastalarının ortalama genel sağkalım süresi diğer BDH olan hastalara göre anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur. MBDH grubunun ortalama genel sağkalım süresi ise, SSk ve diğer BDH grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemiştir. Genel literatür bilgisiyle çelişen bu sonuçların birkaç farklı nedeni olabilir. Romatoloji kliniğimiz SSk alanında özelleşmiş olup, çok sayıda SSk hastasının takip edildiği İzmir'de bulunan tersiyer bir merkezdir. Bu hastalar 2006 yılı başından beri sistemik skleroz kayıt kütüğüne kaydedildikten sonra prospektif olarak izlenmektedir. Kliniğimizde SSk hastalarının daha sistematik bir şekilde takip edilmesi, erken tanı, uygun tedavi ve komplikasyonların önlenmesi gibi faktörlerin sağkalım sürelerini olumlu yönde etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Ek olarak çalışmamızda SSk hastalarınn tanı anındaki oPAB değerinin istatiksel olarak anlamlı derecede diğer gruplardan düşük bulunması bu grubun PAH tanısının daha erken evrede koyulduğunu gösterebilir.

Çalışmamızda diğer BDH grubunda 11 hastanın 7'sini pSS, 3'ünü RA ve 1'ini SLE oluşturmaktaydı. Bu grubun çoğunluğunu oluşturan pSS-PAH için mevcut literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Launay ve arkadaşları tarafından pSS ilişkili PAH'lı hastalarla yapılan bir çalışmada, bu hasta grubunda PAH spesifik tedavi başlangıçtaki iyileşmeye rağmen tipik olarak etkisiz bulunmuştur (145). BDH-PAH tanılı 190 hastanın değerlendirildiği bir Çin kohortunda ise, pSS-PAH hastalarının sağkalım süresi, SLE-PAH ve SSk-PAH hastalarının arasında tespit edilmiştir (136). Çalışmamızda diğer BDH-PAH grubunda 2.sıklıkta bulunan

RA-PAH hastalarının literatürde hem prevalansı hem de prognozu iyi tanımlanmamıştır (146). Bu sebeplerle, diğer BDH grubunda sağkalım süresini en kısa bulmamızın nedeni bu hasta grubunun geç tanınması ve etkin tedavisinin yapılamamış olması olabilir.

Çalışmamızda 2010-2023 yılları arasında MBDH, SSk ve diğer BDH grupları arasında mortalite oranı açısından fark tespit edilmemiştir. BDH-PAH'ın farklı klinik yönlerine odaklanan bir derlemede, erkek cinsiyet, yüksek DSÖ-FS, düşük 6-DYM, perikardiyal efüzyon varlığı, artmış NT-proBNP seviyeleri ve ciddi hemodinamik bozukluk BDH-PAH hastalarında artmış mortaliteyle ilişkili faktörler olarak tanımlanmıştır (106). Avustralya'da gerçekleştirilen çok merkezli, 117 hastanın dahil edildiği prospektif bir kohort çalışmasında ise; mortalite ile ilişkili faktörler başlangıçta daha yüksek ortalama sağ atriyal basınç, daha yüksek DSÖ-FS, daha düşük 6-DYM, perikardiyal efüzyon varlığı ve kombinasyon tedavisi eksikliği olarak tanımlanmıştır (147). Bizim çalışmamızda gruplar arasında erkek cinsiyet oranı, 6-DYM değeri, perikardiyal efüzyon varlığı ve uygulanan tedaviler açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. NT-proNBP ve sağ atriyal basınç değerlerine bakılmadı. Gruplar arasında fonksiyonel sınıflar açısından karşılaştırma yapıldığında FS 1,2 ve 3'teki hastaların oranında anlamlı farklılık yoktu ancak MBDH grubunda FS-4'teki hastalar, SSk grubu FS-4'teki hastalara kıyasla anlamlı derecede daha fazlaydı. Çalışmamızda, gruplar arasında mortalite ile ilişkili faktörlerin büyük ölçüde farklılık göstermediği görülmüştür. Bu sonuçlar, gruplar arasında mortalite oranlarının benzerlik göstermesini açıklayabilir.

Çalışmamızda Grup A-IPAH, Grup B-IPAH ve Grup C hastalarının hepsi tedavi yöntemlerine göre 6 farklı gruba ayrılmıştı. Bu gruplar; sadece monoterapiyle izlenenler ve ilaç değişimi yapılmayanlar (Grup 1), sadece monoterapiyle izlenenler ve ilaç değişimi yapılanlar (Grup 2), monoterapiyle başlayıp dual terapiye geçiş yapılanlar (Grup 3), monoterapi ile başlayıp dual terapiye sonra triple terapiye geçiş yapılanlar (Grup 4), başlangıçta dual terapi alanlar (Grup 5) ve PAH spesifik tedavi almayanlar (Grup 6) olarak belirlenmişti. Tedavi grupları arasında mortalite oranı ve genel sağkalım süresi açısından farklılık tespit edilmedi. Analizler sonucunda bu şekilde bir sonuca ulaşmamızın nedeni istatiksel olarak tip 2 hata yapmış olmamız olabilir. Tip 2 hata, H0 hipotezini yanlış şekilde kabul etme durumunu ifade eder ve veride anlamlı bir şeylerin varlığını gözardı etme hatası olarak nitelendirilir. Tedavi gruplarının oluşturulması sırasında, her bir gruptaki örneklem büyüklüğünün az olması tip 2 hata yapma olasılığımızı artırmaktadır. Bu sebeple tip 2 hata olasılığımızı azaltmak amacıyla

birleştirilmiş tedavi grupları oluşturuldu. BTG-1, Grup 1 ve Grup 2'den oluşan ve 35 hasta içeren; BTG-2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'ten oluşan ve 49 hasta içeren; BTG-3 ise sadece Grup 6'dan oluşan ve 12 hasta içeren tedavi grupları olarak belirlendi. Analizler sonucunda BTG arasında da mortalite oranı ve genel sağkalım süresi açısından farklılık tespit edilmedi. Monoterapi veya kombinasyon tedavi alan ya da PAH spesifik tedavi almayan bu grupların sağkalım sürelerinin benzer bulunmasının birkaç farklı nedeni olabilir. Örneğin, PAH spesifik tedavi almayan 12 hastanın 6'sı IPAH tanılı, düşük risk grubunda ve yalnız CCB ile izlenmiştir. Diğer 6 hasta ise eşlik eden komorbitideleri nedeniyle tedaviyi tolere edemeyen hastalardır. Bizim çalışmamızda, materyol metod bölümünde de belirtildiği gibi CCB PAH tedavisi olarak kaydedilmemiştir. Çünkü, BDH-PAH'lı hastalar nadiren akut vazoreaktivite testine olumlu yanıt göstermektedir (148) ve bu grupta genellikle CCB'nin kullanılması önerilmez. Bununla birlikte SSk hastalarının çoğu zaten Raynaud fenomeni için CCB almaktadır (98) . Yani PAH spesifik tedavi almayan BTG-3 olarak adlandırdığımız grupta hastaların %50'si düşük riskli olduğu için yalnız CCB'leri ile izlenmiştir. Diğer %50'si ise yüksek riskli olduğu için tedaviyi tolere edememiştir. Bu grupta düşük ve yüksek riskli hastaların homojen olarak dağıldığı gözlemlendiğinden, diğer gruplarda monoterapi veya kombinasyon tedavisi alan hastalarla benzer sağkalım sonuçları elde edilmiş olabilir.

Literatüre bakıldığında, kombinasyon tedavisinin PAH'lı hastalarda uzun süreli sağkalım üzerindeki etkileri belirsizliğini korumaktadır (1). 2016 yılında yapılan bir meta-analiz, çalışmamızın sonuçlarıyla benzer şekilde, kombinasyon tedavisinin (başlangıç ve ardışık) tüm nedenlere bağlı mortalitede bir iyileşme sağlamadığını ortaya koymuştur (149). Ayrıca kayıt verileri, kombinasyon tedavisi kullanımının 2015'ten bu yana arttığını ancak genel sağkalım oranlarında net bir iyileşme olmadığını göstermiştir (1). Bununla birlikte, farklı etki mekanizmalarına sahip ajanların kombinasyonu, PAH hastalarında giderek daha fazla geçerli ve önemli bir tedavi yaklaşımı olarak da görülmektedir (134). 2022 ESC/ERS PH Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre düşük veya orta riskte başvuran hastalar için, bir ERA ve bir PDE5-i ile başlangıç kombinasyon tedavisi önerilir. Bu yaklaşım AMBİTİON çalışmasının bulgularına dayanmaktadır. Bu çalışmada, 500 hasta, tadalafil ve ambrisentan kombinasyonu, tek başına ambrisentan veya tek başına tadalafil alacak şekilde 2:1:1 oranında randomize edilmiştir. Kombinasyon koluna atananlarda ölüm, PAH nedeniyle hastaneye yatış ve hastalık progresyonu, tek başına tadalafil veya ambrisentan için randomize edilen hastalardan daha düşük saptanmıştır (150). Birkaç klinik çalışma, PAH hastalarında sıralı kombinasyon

tedavisinin güvenilirliğini ve etkililiğini değerlendirmiştir. Örneğin; SERAPHIN çalışmasında 742 PAH hastası kaydedildi ve bunların %63,7'si kayıt sırasında çoğunlukla sildenafil olmak üzere başka PAH ilaçları alıyordu. Arka planda PAH tedavisi alan hasta grubunda, 10 mg günlük dozda masitentanın tedaviye eklenmesi, plaseboya kıyasla klinik kötüleşme olaylarının riskini azaltmıştır (151). Görüldüğü üzere monoterapi ve kombinasyon tedavilerinin PAH hastalarında sağkalım üzerindeki etkinliği hakkında daha daha geniş ölçekli ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızın en büyük kısıtlılığı, uzun dönem hasta takip verileri kullanılarak retrospektif bir tasarımla tek merkezde yapılmış olmasıdır. Bu nedenle, hasta seçimi ve teslim süresi yanlılığı kaçınılmazdır. Çalışmamızın diğer kısıtlı yönü ise MBDH tanılı yalnızca 7 hastanın tespit edilebilmesidir. MBDH ile ilişkili PAH, nadir görülen bir durum olduğu için hastaların sayısı sınırlı olabilir. Ancak küçük bir örnekleme dayalı olarak elde edilen sonuçlar popülasyondaki çeşitlilik ve farklılıkları yeterince temsil etmeyebilir. Bu nedenle, MBDH ile ilişkili PAH hastalarıyla ilgili daha geniş örneklem boyutlarına ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇ

Çalışmamızda, literatür ile benzer şekilde, BDH-PAH hastalarının sağkalım süresi IPAH hastalarına göre daha kısa bulunmuştur. IPAH hastalarında izole serolojik ANA pozitifliğinin sağkalım üzerinde bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. MBDH-PAH prevalansı tüm PAH hastaları içinde %7,2 olarak tespit edilirken, BDH-PAH hastaları içinde ise %15,6 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, literatüre kıyasla daha yüksek bir prevalansı işaret etmektedir. SSk-PAH hastalarının genel sağkalım süresinin diğer BDH-PAH hastalarından daha yüksek saptanması kliniğimizde SSk hastalarının daha sistematik bir şekilde takip edilmesiyle ilişkilendirilmiştir. MBDH-PAH hastaları, BDH grubu içinde diğer hastalarla benzer bir prognoz izlemektedir. Monoterapi, başlangıç kombinasyon ve sıralı kombinasyon tedavilerinin PAH hastaları üzerinde sağkalımı etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır.

7.KAYNAKÇA:

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertensionDeveloped 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 [Internet]. 2022 Oct 11 [cited 2023 Feb 3];43(38):3618–731. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/38/3618/6673929
2. Hojda SE, Chis IC, Clichici S. Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension. Diagnostics [Internet]. 2022 Dec 3 [cited 2023 Feb 4];12(12):3033. Available from: /pmc/articles/PMC9776459/
3. Zanatta E, Polito P, Famoso G, Larosa M, De Zorzi E, Scarpieri E, et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. Exp Biol Med [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Feb 4];244(2):120–31. Available from: /pmc/articles/PMC6405825/
4. John KJ, Sadiq M, George T, Gunasekaran K, Francis N, Rajadurai E, et al. Clinical and Immunological Profile of Mixed Connective Tissue Disease and a Comparison of Four Diagnostic Criteria. Int J Rheumatol [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 8];2020. Available from: /pmc/articles/PMC7204172/
5. Vegh J, Szodoray P, Kappelmayery J, Csipo I, Udvardyz M, Lakos G, et al. Clinical and Immunoserological Characteristics of Mixed Connective Tissue Disease Associated with Pulmonary Arterial Hypertension. Scand J Immunol [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2023 Feb 8];64(1):69–76. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-3083.2006.01770.x
6. Bennett RM, O'Connell DJ. Mixed connective tissue disease: A clinicopathologic study of 20 cases. Semin Arthritis Rheum. 1980;10(1):25–51.
7. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med. 1972;52(2):148–59.
8. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, Ernste FC, Moder KG, Matteson EL. Epidemiology of Mixed Connective Tissue Disease, 1985–2014: A Population-Based Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(12):1843–8.
9. Gunnarsson R, Molberg Ø, Gilboe IM, Gran JT, Lexberg ÅS, Time K, et al. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: A national multicentre survey of Norwegian patients. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):1047–51.
10. Sapkota B, Khalili Y Al. Mixed Connective Tissue Disease. StatPearls [Internet]. 2022 Nov 14 [cited 2023 Mar 7]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542198/
11. Venables PJW. Mixed connective tissue disease. http://dx.doi.org/101191/0961203306lu2283rr [Internet]. 2016 Aug 29 [cited 2023 Mar 7];15(3):132–7. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0961203306lu2283rr?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
12. Greidinger EL, Zang YJ, Jaimes K, Martinez L, Nassiri M, Hoffman RW. CD4+ T Cells Target Epitopes Residing within the RNA-Binding Domain of the U1-70-kDa Small Nuclear Ribonucleoprotein Autoantigen and Have Restricted TCR Diversity in an HLA-DR4-

Transgenic Murine Model of Mixed Connective Tissue Disease. The Journal of Immunology. 2008;180(12):8444–54.

13. Racanelli V, Prete M, Musaraj G, Dammacco F, Perosa F. Autoantibodies to intracellular antigens: Generation and pathogenetic role. Vol. 10, Autoimmunity Reviews. 2011. p. 503–8.

14. Zdrojewicz Z, Budzyń-Kozioł E, Puławska J. Mixed connective tissue disease--etiology, pathogenesis, clinical significance, treatment. Vol. 53, Postpy higieny i medycyny doświadczalnej. 1999. p. 751–66.

15. Flåm ST, Gunnarsson R, Garen T, Lie BA, Molberg O, Lexberg ÅS, et al. The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases. Rheumatology (United Kingdom). 2015;54(3):528–35.

16. Wanzenried A, Garaiman A, Jordan S, Distler O, Maurer B. The enigma of mixed connective tissue disease-challenges in routine care. Clin Rheumatol [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Mar 11];41(11):3503–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35902486/

17. Ungprasert P, Wannarong T, Panichsillapakit T, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ahmed S, et al. Cardiac involvement in mixed connective tissue disease: A systematic review. Vol. 171, International Journal of Cardiology. 2014. p. 326–30.

18. Rasmussen EK, Ullman S, Høier Madsen M, Sørensen SF, Halberg P. Clinical Implications of Ribonucleoprotein Antibody. Arch Dermatol [Internet]. 1987 May 1 [cited 2023 Mar 12];123(5):601–5. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/548251

19. Farhey Y, Hess E V. Mixed connective tissue disease. Arthritis Care Res [Internet]. 1997 [cited 2023 Mar 12];10(5):333–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9362600/

20. Sen S, Sinhamahapatra P, Choudhury S, Gangopadhyay A, Bala S, Sircar G, et al. Cutaneous Manifestations of Mixed Connective Tissue Disease: Study from a Tertiary Care Hospital in Eastern India. Indian J Dermatol [Internet]. 2014 Jan [cited 2023 Mar 12];59(1):35. Available from: /pmc/articles/PMC3884926/

21. Maldonado ME, Perez M, Pignac-Kobinger J, Marx ET, Tozman EM, Greidinger EL, et al. Clinical and Immunologic Manifestations of Mixed Connective Tissue Disease in a Miami Population Compared to a Midwestern US Caucasian Population. J Rheumatol [Internet]. 2008 Mar [cited 2023 Mar 12];35(3):429–37. Available from: /pmc/articles/PMC2919224/

22. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, Ehresmann GR, Quismorio FP, Massry SG. Renal involvement in mixed connective tissue disease: A longitudinal clinicopathologic study. Semin Arthritis Rheum. 1986 Nov 1;16(2):135–45.

23. Pope JE. Other manifestations of mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin North Am [Internet]. 2005 Aug [cited 2023 Mar 12];31(3):519–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16084323/

24. Bennett RM, O'Connell DJ. The arthritis of mixed connective tissue disease. Ann Rheum Dis [Internet]. 1978 [cited 2023 Mar 12];37(5):397. Available from: /pmc/articles/PMC1000265/?report=abstract

25. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. Semin Respir Crit Care Med [Internet]. 2009 Aug [cited 2023 Mar 12];30(4):429–39. Available from: http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0029-1233312

26. Hoffman RW, Maldonado ME. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: A short analytical review. Clinical Immunology. 2008 Jul 1;128(1):8–17.
27. Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin North Am [Internet]. 2005 Aug [cited 2023 Mar 13];31(3):465–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16084319/
28. Nakashima M, Suzuki K, Okada M, Kataharada K, Takada K, Nakanishi T, et al. Panniculitis in a patient with mixed connective tissue disease. Mod Rheumatol [Internet]. 2004 Jul [cited 2023 Mar 13];14(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17143684/
29. Varma R, Szilagyi S, Harshan M. Breast involvement in mixed connective tissue disease. Radiol Case Rep [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Mar 13];14(4):430–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30701011/
30. Suri D, Bhattad S. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. Mo Med [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Mar 13];113(2):413–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27311225/
31. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, Esther JH, Agia GA, Maltby JD, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. Medicine [Internet]. 1984 [cited 2023 Mar 13];63(2):92–107. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6700436/
32. Murakami T, Endo S, Moriki T, Doi T, Matsumoto Y. Mixed connective tissue disease developing into MPO-ANCA-positive polyangiitis. Intern Med [Internet]. 2011 [cited 2023 Mar 13];50(6):591–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422684/
33. Lambova SN, Kuzmanova SI. Raynaud's phenomenon in common rheumatic diseases. Folia Med (Plovdiv) [Internet]. 2006 [cited 2023 Mar 13];48(3–4):22–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17668693/
34. Madieh J, Khamayseh I, Hrizat A, Hamadah A, Gharaibeh K. Scleroderma Renal Crisis in a Case of Mixed Connective Tissue Disease Treated Successfully with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Case Rep Nephrol [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 13];2021. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33505743/
35. Celikbilek M, Elsurer R, Afsar B, Ozdemir HB, Sezer S, Ozdemir NF. Mixed connective tissue disease: a case with scleroderma renal crisis following abortion. Clin Rheumatol [Internet]. 2007 Sep [cited 2023 Mar 13];26(9):1545–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17119864/
36. Takasaki Y, Yamanaka K, Takasaki C, Matsushita M, Yamada H, Nawata M, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients with mixed connective tissue disease. Mod Rheumatol. 2004;14(5):367–75.
37. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Rheumatoid factor isotypes in mixed connective tissue disease. Clin Rheumatol. 2006;25(4):572–4.
38. Pinheiro FO, Madureira P, Rato MS, Costa L. Mixed connective tissue disease and severe renal disease – an apparent misconception? Reumatologia [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 15];60(5):361–2. Available from: /pmc/articles/PMC9661411/
39. Sarah B, Ashrith G, Sandeep S. Evaluation, Diagnosis, and Classification of Pulmonary Hypertension. Methodist Debakey Cardiovasc J [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 19];17(2):86–91. Available from: /pmc/articles/PMC8298121/
40. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European

Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Mar 15];37(1):67–119. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320113/

41. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J [Internet]. 2009 Oct [cited 2023 Mar 15];34(4):888–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19324955/

42. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2013 Dec 24 [cited 2023 Mar 15];62(25 Suppl). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355641/

43. Kim D, George MP. Pulmonary Hypertension. Medical Clinics of North America. 2019 May 1;103(3):413–23.

44. Küçükoğlu MS, Sinan ÜY. 2015 ESC pulmoner hipertansiyon kilavuzu'nda yeni anlayişlar. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi. 2016;44(1):4–8.

45. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. Eur Respir J [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2023 Mar 15];39(2):319–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885394/

46. Maron BA, Brittan EL, Hess E, Waldo SW, Barón AE, Huang S, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Mar 15];8(9):873–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730752/

47. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. Ann Rheum Dis [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 15];79(3):370–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31818805/

48. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: European Respiratory Journal. 2019.

49. Hoeper MM, Gibbs JSR. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care. Vol. 23, European Respiratory Review. 2014. p. 450–7.

50. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. Vol. 162, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2000. p. 1964–73.

51. 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 [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 20];11(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33456755/

52. Montani D, Girerd B, Jaïs X, Laveneziana P, Lau EMT, Bouchachi A, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. European Respiratory Journal. 2021;58(1).

53. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Feb 20];14(10):603–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28593996/

54. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. Int J Cardiol. 2013;168(2):871–80.

55. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: Baseline characteristics from the REVEAL registry. Chest. 2010;137(2):376–87.

56. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2013 Dec 24 [cited 2023 Feb 20];62(25 Suppl):51–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355642/

57. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: Results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(8).

58. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. BMJ [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 25];360. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540357/

59. Stein PD, Matta F, Hughes PG. Scope of Problem of Pulmonary Arterial Hypertension. American Journal of Medicine. 2015;128(8):844–51.

60. Anand V, Roy SS, Archer SL, Weir EK, Garg SK, Duval S, et al. Trends and outcomes of pulmonary arterial hypertension–related hospitalizations in the United States: Analysis of the nationwide inpatient sample database from 2001 through 2012. JAMA Cardiol. 2016;1(9):1021–9.

61. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. Eur Respir Rev [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2023 Feb 24];21(123):8–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22379169/

62. Bourgeois A, Omura J, Habbout K, Bonnet S, Boucherat O. Pulmonary arterial hypertension: New pathophysiological insights and emerging therapeutic targets. Int J Biochem Cell Biol [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Feb 24];104:9–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30189252/

63. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. Eur Respir J [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Feb 24];53(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545970/

64. Prins KW, Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. Cardiol Clin [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Feb 24];34(3):363–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443134/

65. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA, Loyd JE, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. Nat Genet [Internet]. 2000 Sep [cited 2023 Feb 24];26(1):81–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10973254/

66. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. Am J Hum Genet [Internet]. 2000 [cited 2023 Feb 24];67(3):737–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10903931/

67. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Feb 24];53(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545973/

68. Shintani M, Yagi H, Nakayama T, Saji T, Matsuoka R. A new nonsense mutation of SMAD8 associated with pulmonary arterial hypertension. J Med Genet [Internet]. 2009 May [cited 2023 Feb 24];46(5):331–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19211612/

69. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, Randall R, Chowdhury HM, Snape KM, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. Hum Mutat [Internet]. 2011 Dec [cited 2023 Feb 24];32(12):1385–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21898662/

70. Beshay S, Sahay S, Humbert M. Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension. Vol. 171, Respiratory Medicine. 2020.

71. Kähler CM, Colleselli D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) in connective tissue diseases. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2006 Oct [cited 2023 Mar 16];45 Suppl 3(SUPPL. 3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16987822/

72. Launay D, Montani D, Hassoun PM, Cottin V, Le Pavec J, Clerson P, et al. Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. PLoS One [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Mar 16];13(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763468/

73. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. Ann Rheum Dis [Internet]. 2003 Nov [cited 2023 Mar 16];62(11):1088–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583573/

74. Vonk MC, Vandecasteele E, van Dijk AP. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases, new evidence and challenges. Eur J Clin Invest [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Mar 16];51(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33216992/

75. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, Dezso B, Soos G, Zold E, et al. Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. Lupus [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Mar 17];21(13):1412–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22864236/

76. Gunnarsson R, Andreassen AK, Molberg Ø, Lexberg ÅS, Time K, Dhainaut ASS, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected, mixed connective tissue disease cohort: results of a nationwide, Norwegian cross-sectional multicentre study and review of current literature. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Mar 17];52(7):1208–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23407386/

77. Lin CY, Ko CH, Hsu CY, Chen HA. Epidemiology and mortality of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A national cohort study in taiwan. Semin Arthritis Rheum [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Mar 16];50(5):957–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906031/

78. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JSR, Vrapi F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2009 Jan 15 [cited 2023 Mar 17];179(2):151–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18931333/

79. Jeon CH, Chai JY, Seo Y Il, Jun JB, Koh EM, Lee SK. Pulmonary hypertension associated with rheumatic diseases: baseline characteristics from the Korean registry. Int J Rheum Dis [Internet]. 2012 Oct [cited 2023 Mar 17];15(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083052/

80. Zhao J, Wang Q, Wang Q, Zhang Y, Zhang N, Zhang R, et al. 2020 Chinese Expert-based Consensus on the Diagnosis and Treatment of Connective Tissue Disease Associated Pulmonary Arterial Hypertension. Rheumatology and immunology research

[Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Mar 20];2(2):63–78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36465975/

81. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. Int J Rheum Dis [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Mar 21];20(1):5–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28205373/

82. Trow TK, McArdle JR. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med [Internet]. 2007 Mar [cited 2023 Mar 22];28(1):59–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17338928/

83. Farha S, Laskowski D, George D, Park MM, Tang WHW, Dweik RA, et al. Loss of alveolar membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in pulmonary arterial hypertension. Respir Res [Internet]. 2013 Jan 22 [cited 2023 Mar 22];14(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23339456/

84. Young A, Nagaraja V, Basilious M, Habib M, Townsend W, Gladue H, et al. Update of Screening and Diagnostic Modalities for Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. Semin Arthritis Rheum [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Mar 22];48(6):1059. Available from: /pmc/articles/PMC7155785/

85. Jing ZC, Xu XQ, Badesch DB, Jiang X, Wu Y, Liu JM, et al. Pulmonary function testing in patients with pulmonary arterial hypertension. Respir Med [Internet]. 2009 Aug [cited 2023 Mar 22];103(8):1136–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403296/

86. Bournia VK, Tsangaris I, Rallidis L, Konstantonis D, Frantzeskaki F, Anthi A, et al. Cardiac Catheterization versus Echocardiography for Monitoring Pulmonary Pressure: A Prospective Study in Patients with Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. Diagnostics (Basel) [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 23];10(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31963800/

87. Ghio S, Mercurio V, Fortuni F, Forfia PR, Gall H, Ghofrani A, et al. A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Mar 23];56(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430422/

88. Özer N, Üniversitesi H, Fakültesi T, Dalı KA, Ankara T. Pulmoner Hipertansiyonda Ekokardiyografik Görüntülemenin Yeri.

89. Schannwell CM, Steiner S, Strauer BE. Diagnostics in pulmonary hypertension. Journal of Physiology and Pharmacology. 2007;58(SUPPL. 5):591–602.

90. Huang WC, Hsieh SC, Wu YW, Hsieh TY, Wu YJ, Li KJ, et al. 2023 Taiwan Society of Cardiology (TSOC) and Taiwan College of Rheumatology (TCR) Joint Consensus on Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. Acta Cardiol Sin [Internet]. 2023 Mar [cited 2023 Mar 25];39(2):213–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36911549/

91. Cansu DÜ, Korkmaz C. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: epidemiology, pathogenesis, and treatment. Clin Rheumatol [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 25]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36396789/

92. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: The DETECT study. Ann Rheum Dis [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 25];73(7):1340–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23687283/

93. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Arthritis Rheum [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Mar 25];65(12):3194–201. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24022584/

94. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest [Internet]. 2004 [cited 2023 Mar 30];126(1 Suppl):7S-10S. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15249491/

95. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. Arthritis Rheum [Internet]. 2008 Feb [cited 2023 Apr 7];58(2):521–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18240255/

96. Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, Kuwana M. Predictors of Favorable Responses to Immunosuppressive Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. Circ J [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 7];82(2):546–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904255/

97. Sobanski V, Launay D, Hachulla E, Humbert M. Current Approaches to the Treatment of Systemic-Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH). Curr Rheumatol Rep [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Apr 7];18(2):1–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26841964/

98. Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. Ann Rheum Dis [Internet]. 2012 Aug [cited 2023 Apr 7];71(8):1355–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22615460/

99. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Apr 7];53(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545971/

100. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. Handb Exp Pharmacol [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 7];218:199–227. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24092342/

101. Pestana-Fernandez M, Rubio-Rivas M, Tolosa-Vilella C, Guillen-Del-Castillo A, Freire M, Vargas-Hitos JA, et al. Longterm Efficacy and Safety of Monotherapy versus Combination Therapy in Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Retrospective RESCLE Registry Study. J Rheumatol [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 7];47(1):89–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770503/

102. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Ann Rheum Dis [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Apr 9];72(12):1940–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23178295/

103. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. Eur Respir J [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2023 Apr 9];39(4):945–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885399/

104. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation [Internet]. 2010 Jul 13 [cited 2023 Apr 9];122(2):164–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585012/

105. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a

systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum [Internet]. 2013 Aug [cited 2023 Apr 9];65(9):2412–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740572/

106. Kato M, Atsumi T. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: A review focusing on distinctive clinical aspects. Eur J Clin Invest [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Apr 9];48(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29285766/

107. Parthvi R, Sikachi RR, Agrawal A, Adial A, Vulisha A, Khanijo S, et al. Pulmonary hypertension associated with antiphospholipid antibody: Call for a screening tool? Vol. 6, Intractable and Rare Diseases Research. 2017.

108. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. European Respiratory Review. 2012;21(126).

109. Frank DB, Hanna BD. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current practice in pediatrics. Vol. 67, Minerva pediatrica. 2015.

110. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. Journal of Heart and Lung Transplantation. 1996;15(1 I).

111. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galiè N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A comparison between clinical subgroups. Eur Heart J. 2014;35(11).

112. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: European Respiratory Journal. 2019.

113. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 2021;57(6).

114. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). Vol. 41, European Heart Journal. 2020.

115. Enright PL. The Six-Minute Walk Test. Respir Care. 2003;48(8).

116. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS Statement. https://doi.org/101164/ajrccm1661.at1102 [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2023 Apr 14];166(1):111–7. Available from: www.atsjournals.org

117. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. Chest [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2023 May 23];138(6):1383–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20507945/

118. Lang IM, Palazzini M. The burden of comorbidities in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J Suppl [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 May 23];21(Suppl K):K21–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31857797/

119. Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, Rundqvist B, Multing J, Nisell MD, et al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 May 23];51(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29622568/

120. Blyth KG, Syyed R, Chalmers J, Foster JE, Saba T, Naeije R, et al. Pulmonary arterial pulse pressure and mortality in pulmonary arterial hypertension. Respir Med [Internet].

2007 Dec [cited 2023 May 25];101(12):2495–501. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17719764/

121. Kanwar M, Raina A, Lohmueller L, Kraisangka J, Benza R. The Use of Risk Assessment Tools and Prognostic Scores in Managing Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. Curr Hypertens Rep [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 May 25];21(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31025123/

122. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. Circulation [Internet]. 1989 [cited 2023 May 26];80(2):353–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2752562/

123. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Garofano RP, Goldsmith RL, Widlitz AC, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol [Internet]. 2005 Jan 15 [cited 2023 May 26];95(2):199–203. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15642552/

124. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gomez A, Martinez-Guerra ML, Beltran M, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. Circulation [Internet]. 1994 [cited 2023 May 26];89(4):1733–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8149539/

125. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2000 [cited 2023 May 28];161(2 Pt 1):487–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10673190/

126. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jaïs X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J [Internet]. 2006 Mar [cited 2023 May 28];27(5):589–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16431875/

127. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2002 Aug 21 [cited 2023 May 28];40(4):780–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12204511/

128. Macchia A, Marchioli R, Marfisi RM, Scarano M, Levantesi G, Tavazzi L, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. Am Heart J [Internet]. 2007 Jun [cited 2023 May 28];153(6):1037–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17540207/

129. Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2023 May 28];22(130):487–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24293464/

130. Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, Praestgaard A, Merkel PA, Kawut SM. Comparison of Treatment Response in Idiopathic and Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 May 28];192(9):1111–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291092/

131. Clements PJ, Tan M, McLaughlin V V., Oudiz RJ, Tapson VF, Channick RN, et al. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. Ann Rheum Dis [Internet]. 2012 Feb [cited 2023 May 29];71(2):249–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21998119/

132. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Housten-Harris T, Hummers L, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. Arthritis Rheum [Internet]. 2006 Sep [cited 2023 May 29];54(9):3043–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16947776/

133. Ruiz-Cano MJ, Escribano P, Alonso R, Delgado J, Carreira P, Velazquez T, et al. Comparison of baseline characteristics and survival between patients with idiopathic and connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant [Internet]. 2009 Jun [cited 2023 May 29];28(6):621–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19481024/

134. Grnig E. Treatment of pulmonary arterial hypertension in connective tissue disease. Drugs [Internet]. 2012 Dec 10 [cited 2023 May 30];72(8):1039–56. Available from: https://link.springer.com/article/10.2165/11633390-000000000-00000

135. Bazan IS, Mensah KA, Rudkovskaia AA, Adonteng-Boateng PK, Herzog EL, Buckley L, et al. Pulmonary arterial hypertension in the setting of scleroderma is different than in the setting of lupus: A review. Respir Med [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Jun 1];134:42–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413506/

136. Zhao J, Wang Q, Liu Y, Tian Z, Guo X, Wang H, et al. Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension associated with three major connective tissue diseases: A cohort study in China. Int J Cardiol [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Jun 1];236:432–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159359/

137. Sato T, Hatano M, Iwasaki Y, Maki H, Saito A, Minatsuki S, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in patients undergoing evaluation for pulmonary arterial hypertension. PLoS One [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Jun 3];13(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763424/

138. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. J Rheumatol. 1996;23(12).

139. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, Tamas MM, Pasalić K, Allanore Y, et al. "To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. Semin Arthritis Rheum [Internet]. 2012 Feb [cited 2023 Jun 4];41(4):589–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21959290/

140. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Zold E, Laczik R, et al. Clinical Course, Prognosis, and Causes of Death in Mixed Connective Tissue Disease. J Rheumatol [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2022 Feb 3];40(7):1134–42. Available from: https://www.jrheum.org/content/40/7/1134

141. Reiseter S, Gunnarsson R, Corander J, Haydon J, Lund MB, Aaløkken TM, et al. Disease evolution in mixed connective tissue disease: results from a long-term nationwide prospective cohort study. Arthritis Res Ther [Internet]. 2017 Dec 21 [cited 2023 Jun 4];19(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268795/

142. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]. 2012 Feb [cited 2023 Jun 4];26(1):61–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424193/

143. Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, Sugiyama N. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials. BMJ Open [Internet]. 2013 [cited 2023 Jun 6];3(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23906950/

144. Kasukawa R, Nishimaki T, Takagi T, Miyawaki S, Yokohari R, Tsunematsu T. Pulmonary hypertension in connective tissue disease. Clinical analysis of sixty patients in multi-institutional study. Clin Rheumatol. 1990;9(1).

145. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: A rare complication of primary Sjögren syndrome - Report of 9 new cases and review of the literature. Medicine. 2007;86(5).

146. Mathai SC, Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissue Diseases. Heart Fail Clin [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Jun 10];8(3):413. Available from: /pmc/articles/PMC3389609/

147. Ngian GS, Stevens W, Prior D, Gabbay E, Roddy J, Tran A, et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. Arthritis Res Ther. 2012;14(5).

148. Montani D, Savale L, Natali D, Jaïs X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2010;31(15).

149. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. Lancet Respir Med. 2016;4(4).

150. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin V V., et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. New England Journal of Medicine. 2015;373(9).

151. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. New England Journal of Medicine. 2013;369(9).