T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BİYOVİSKOZİTENİN PULMONER HİPERTANSİYON TANI VE SINIFLANDIRMASINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadir ÖZÇINAR

Antalya, 2026

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BİYOVİSKOZİTENİN PULMONER HİPERTANSİYON TANI VE SINIFLANDIRMASINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadir ÖZÇINAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim BAŞARICI

"Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir"

Antalya, 2026

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince; değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamalarında benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, ufkumu açan saygıdeğer hocam Prof. Dr. İbrahim BAŞARICI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, desteklerini esirgemeyen, etik yaklaşımları ve hoşgörüleri ile bizlere örnek olan, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM hocam ve değerli hocalarım; Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ, Prof. Dr. İbrahim DEMİR, Prof. Dr. Cengiz ERMİŞ, Prof. Dr. Ünal GÜNTEKİN, Prof. Dr. Murathan KÜÇÜK, Prof. Dr. Umuttan DOĞAN, Prof. Dr. Refik Emre ALTEKİN, Doç. Dr. Ferit Onur MUTLUER'e,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, öğrenimim boyunca bana destek olan, çeşitli kurumlarda uzman hekim olarak görev yapmakta olan kıdemlilerime; uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışan; Koroner Yoğun Bakım Ünitesi, Kardiyoloji Servisi, Kardiyoloji Polikliniği, Ekokardiyografi Polikliniği ve Koroner Anjiografi Ünitesindeki tüm hemşire, teknisyen ve sekreterlerine,

İlgi, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim; büyük fedakarlıklarla bugünlere gelmemi sağlayan, varlıklarıyla bana güç veren çok değerli annem, babam ve kardeşlerime

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle…

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	**vi**
Şekiller Dizini	**x**
Çizelgeler Dizini	**xii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**4**
2.1. Pulmoner Hipertansiyon (PH)	4
2.2. Tanımlar ve Sınıflamalar	4
2.2.1. Tanımlar	4
2.2.2. Sınıflamalar	5
2.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	7
2.3.1. Grup 1, Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon	7
2.3.2. Grup 2, Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon	9
2.3.3. Grup 3, Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı Pulmoner Hipertansiyon	10
2.3.4. Grup 4, Kronik Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon	11
2.3.5. Grup 5, Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Pulmoner Hipertansiyon	12
2.4. Pulmoner Hipertansiyonun Tanısı	13
2.4.1. Tanı	13
2.4.1.1. Klinik Başvuru Tablosu	13
2.4.1.2. Elektrokardiyogram	16
2.4.1.3. Göğüs Radyografisi	17
2.4.1.4. Solunum Fonksiyon Testleri ve Arteriyel Kan Gazları	18
2.4.1.5. Ekokardiyografi	18
2.4.1.6. Ventilasyon/Perfüzyon Akciğer Taraması (V/Q Sintigrafi)	22
2.4.1.7. Kontrastsız ve Kontrastlı Toraks Bilgisayarlı Tomografi İncelemeleri ve Dijital Subtraksiyon Anjiyografi	23

2.4.1.8. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme 26
2.4.1.9. Kan Testleri ve İmmünoloji 28
2.4.1.10. Batın Ultrasonografisi 28
2.4.1.11. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi 29
2.4.1.12. Sağ Kalp Kateterizasyonu 31
2.4.1.13. Vazoreaktivite Testi 33
2.4.1.14. Egzersiz Sağ Kalp Kateterizasyonu 34
2.4.1.15. Sıvı Yükleme Testi 36
2.4.1.16. Genetik Danışmanlık ve Test 37
2.4.2. Tanısal Algoritma 39
2.4.2.1. Adım 1 (Şüphe) 39
2.4.2.2. Adım 2 (Tespit) 40
2.4.2.3. Adım 3 (Teyit) 41
2.4.3. Tarama ve Erken Tespit 41
2.4.3.1. Sistemik Skleroz 43
2.4.3.2. BMPR2 Gen Mutasyonu Taşıyıcıları 45
2.4.3.3. Portal Hipertansiyon 46
2.4.3.4. Pulmoner Emboli 47
2.5. Grup 1, Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon 48
2.5.1. Klinik Özellikler 48
2.5.2. Şiddet ve Risk Tayini 49
2.5.2.1. Klinik Parametreler 49
2.5.2.2. Görüntüleme 50
2.5.2.3. Hemodinami 51
2.5.2.4. Egzersiz Kapasitesi 52
2.5.2.5. Biyokimyasal Belirteçler 53
2.5.2.6. Kapsamlı Prognoz Değerlendirmesi, Risk Belirlenmesi 54
2.6. Grup 2, Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon 56
2.6.1. Tanım, Prognoz ve Patofizyoloji 57
2.6.2. Tanı 59

2.7. Grup 3, Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı Pulmoner Hipertansiyon 61
2.8. Grup 4, Kronik Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon 63
2.9. Grup 5, Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Pulmoner Hipertansiyon 65
2.10. Pulmoner Hipertansiyon'da PVR ile Biyoviskozite, Hemoglobin ve Hematokrit Arasındaki İlişki 67

3. GEREÇ VE YÖNTEM 71

3.1. Çalışmanın Amacı 71
3.2. Etik Kurul Onayı 72
3.3. Çalışma Grubu, Veri Toplama ve Çalışmaya Dahil Edilen Bilgiler 72
3.4. Dışlama Kriterleri 74
3.5. İstatistiksel Analiz 74

4. BULGULAR 78

5. TARTIŞMA 123

5.1. Kısıtlılıklar 153

6. SONUÇLAR 156

7. ÖZET 157

8. ABSTRACT 160

9. KAYNAKLAR 163

10. EKLER 180

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı 180

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

6DYM	6 Dakika Yürüme Mesafesi
6DYT	6 Dakika Yürüme Testi
AF	Atriyal Fibrilasyon
aPVR	Biyoviskoziteye Göre Düzeltilmiş Pulmoner Vasküler Rezistans
BMI	Vücut Kitle İndeksi
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
BSA	Vücut Yüzey Alanı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTPA	Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
CI	Kardiyak İndeks
CO	Kardiyak Debi
CPET	Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
CTEPH	Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
CW	Devamlı Dalga Doppler
DLCO	Akciğer Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DM	Diyabetes Mellitus
dPAB	Diyastolik Pulmoner Arter Basıncı
DSA	Dijital Subtraksiyon Anjiyografi
DVT	Derin Ven Trombozu
EKG	Elektrokardiyogram
EOV	Egzersiz Osilatör Ventilasyon
ERS	Avrupa Solunum Derneği
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
FN	Yalancı Negatif
FP	Yalancı Pozitif
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GÖRH	Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı
HFmrEF	Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
HFrEF	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

HHT	Herediter Hemorajik Telanjiyektazi
HIV	İnsan İmmunyetmezlik Virüsü
IVC	Vena Cava İnferior
IVS	İnterventriküler Septum
İAH	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İPAH	İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
İPF	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
İpK-PH	İzole Postkapiller PH
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKH	Konjenital Kalp Hastalığı
KMR	Kardiyak Manyetik Rezonans
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KpK-PH	Kombine Postkapiller ve Prekapiller PH
KY	Kalp Yetersizliği
LA	Sol Atriyum
LAVI	Sol Atriyum Volüm İndeksi
LBBB	Sol Dal Bloğu
LGE	Geç Gadolinyum Tutulumu
LV	Sol Ventrikül
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
mPAB	Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
MY	Mitral Yetmezlik
NIH	ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü
NO	Nitrit Oksit
NPV	Negatif Prediktif Değer
NT-proBNP	N-terminal pro-Beyin Natriüretik Peptid
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAC	Pulmoner Arteriyal Kompliyans
PAH	Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon
PAT	Pulmoner Akselerasyon Zamanı
PAWB	Pulmoner Arter Wedge (Kama) Basıncı

PDA	Patent Duktus Arteriozus
PE	Pulmoner Emboli
PH	Pulmoner Hipertansiyon
PKH	Pulmoner Kapiller Hemanjiyomatozis
PoPH	Portopulmoner Hipertansiyon
PPV	Pozitif Prediktif Değer
PVOH	Pulmoner Veno-Oklüziv Hastalık
PVR	Pulmoner Vasküler Rezistans
PVRI	Pulmoner Vasküler Rezistans İndeksi
QTc	Düzeltilmiş QT İntervali
RA	Sağ Atriyum
RAA	Sağ Atriyal Alan
RBBB	Sağ Dal Bloğu
RV	Sağ Ventrikül
RVEDD	Sağ Ventrikül End Diyastolik Uzunluk
RVEF	Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
RVESVI	Sağ Ventrikül End Sistolik Volüm İndeksi
RV-FAC	Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi
RVH	Sağ Ventrikül Hipertrofisi
RVOT	Sağ Ventrikül Çıkış Yolu
$SatO_2$	Arteriyal Oksijen Satürasyonu
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
SKK	Sağ Kalp Kateterizasyonu
sPAB	Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SSc	Sistemik Skleroz
SV	Atım Hacmi
SVI	Atım Hacmi İndeksi
SvO_2	Karışık Venöz Oksijen Satürasyonu
SVR	Sistemik Vasküler Rezistans
TAPSE	Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Sapması
TDI	Doku Doppler Görüntüleme

TN	Gerçek Negatif
TP	Gerçek Pozitif
TPG	Transpulmoner Gradiyent
TPR	Total Pulmoner Rezistans
TRV	Triküspit Yetmezlik Hızı
V/Q	Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi
VE/VCO_2	Karbondioksit Ventilasyon Eşdeğerleri
VO_2	Oksijen Tüketimi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
WHO-FC	Dünya Sağlık Örgütü-Fonksiyonel Kapasite Sınıfı
WU	Wood Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
4.1.	Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**85**
4.2.	Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**91**
4.3.	Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**92**
4.4.	Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**93**
4.5.	Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**94**
4.6.	Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**95**
4.7.	Grup 1 PH grubunun alt grubu olan İdiyopatik PAH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**98**
4.8.	Grup 1 PH grubunun alt grubu olan Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**99**
4.9.	Grup 1 PH grubunun alt grubu olan Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**100**
4.10.	Grup 2 PH grubunun alt grubu olan İzole Postkapiller PH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**101**
4.11.	Grup 2 PH grubunun alt grubu olan Kombine Prekapiller ve Postkapiller PH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**102**
4.12.	Grup 3 PH grubunun alt grubu olan Parankimal Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**103**

Şekil		**Sayfa**
4.13.	Grup 1 PH / KKH-PAH / Simple Şantlı KKH-PAH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**105**
4.14.	Grup 1 PH / KKH-PAH / Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**106**
4.15.	Grup 1 PH / KKH-PAH / Kompleks KKH-PAH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**107**
4.16.	Anemi grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**109**
4.17.	Normositemi grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**110**
4.18.	Polisitemi grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**111**
4.19.	Prekapiller PH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**113**
4.20.	Postkapiller PH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği	**114**

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge		Sayfa
2.1.	Pulmoner Hipertansiyon (PH)'un hemodinamik tanımları	**5**
2.2.	Pulmoner Hipertansiyon (PH)'un klinik sınıflaması	**6**
2.3.	Pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkili ilaçlar ve toksinler	**8**
2.4.	Pulmoner Hipertansiyon (PH) semptomatolojisi	**14**
2.5.	Pulmoner Hipertansiyon (PH) hastalarında klinik bulgular	**15**
2.6.	Pulmoner Hipertansiyon (PH) hastalarında tipik EKG bulguları	**16**
2.7.	Pulmoner Hipertansiyon (PH) ve eş zamanlı anormalliklere ilişkin radyografik bulgular	**17**
2.8.	Pulmoner Hipertansiyon (PH)'un değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik parametreler	**19**
2.9.	Pulmoner Hipertansiyon (PH)'u düşündüren ilave ekokardiyografi bulguları	**20**
2.10.	Tahmini RA basıncı	**21**
2.11.	Ekokardiyografide PH olasılığı	**21**
2.12.	SKK parametreleri	**31**
2.13.	PAH hastalarında vazoreaktivite testi ajanları	**33**
2.14.	PH tanılı hastalarda Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel durum sınıflaması	**50**
2.15.	PAH hastalarının tanı anındaki kapsamlı risk değerlendirilmesi (Üç gruplu model)	**55**
2.16.	PAH hastalarının izlem sırasındaki basitleştirilmiş risk değerlendirilmesi (Dört gruplu model)	**56**
2.17.	Hasta fenotipleri ve Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH olasılığı	**60**
2.18.	Grup 5, Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Pulmoner Hipertansiyon etiyolojisi	**66**
3.1.	Hemoglobin değerlerine göre hastaların sınıflandırılması	**73**
3.2.	Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin, ekokardiyografik ve hemodinamik parametrelerinin normal dağılım varsayımının sınanması	**77**

Çizelge **Sayfa**

4.1.	Hastaların PH sınıflamasına göre dağılımı	**78**
4.2.	Hastaların dağılımı	**79**
4.3.	Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin, ekokardiyografik ve hemodinamik parametrelerinin betimsel istatistikleri	**81**
4.4.	PH'un klinik sınıflaması temelinde hastaların hemoglobin ve hematokrit değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	**82**
4.5.	Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda PVR-aPVR karşılaştırması	**83**
4.6.	Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda PVR-aPVR uyum analizi	**84**
4.7.	PH'un klinik sınıflaması temelinde gruplar ile PVR-aPVR uyumluluk ilişkisi	**86**
4.8.	Hastaların demografik ve klinik özellikleri, ekokardiyografik ve hemodinamik parametreleri ile PVR-aPVR uyumluluk ilişkisi	**87**
4.9.	Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin, ekokardiyografik ve hemodinamik parametrelerinin PVR-aPVR uyumluluğuna göre karşılaştırılması	**88**
4.10.	PH'un klinik sınıflaması temelinde gruplar arasında PVR-aPVR karşılaştırması	**89**
4.11.	PH'un klinik sınıflaması temelinde gruplar arasında PVR-aPVR uyum analizi	**90**
4.12.	PH'un klinik sınıflaması temelinde alt gruplarda PVR-aPVR karşılaştırması	**96**
4.13.	PH'un klinik sınıflaması temelinde alt gruplarda PVR-aPVR uyum analizi	**98**
4.14.	KKH-PAH grubunun alt gruplarında PVR-aPVR karşılaştırması	**104**
4.15.	KKH-PAH grubunun alt gruplarında PVR-aPVR uyum analizi	**105**
4.16.	Hemoglobin değerlerine göre oluşturulan alt gruplarda PVR-aPVR karşılaştırması	**108**
4.17.	Hemoglobin değerlerine göre oluşturulan alt gruplarda PVR-aPVR uyum analizi	**108**
4.18.	PAWB değerlerine göre oluşturulan alt gruplarda PVR-aPVR karşılaştırması	**112**

Çizelge **Sayfa**

4.19.	PAWB değerlerine göre oluşturulan alt gruplarda PVR-aPVR uyum analizi	**112**
4.20.	Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda PVR-aPVR Gerçek ve Yalancı Negatif/Pozitif oranlarının dağılımı, Tanısal uyum matrisi	**114**
4.21.	Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda aPVR Referans Kabul Edildiğinde Standart PVR'nin Tanısal Geçerlilik Parametreleri	**116**
4.22.	Prekapiller PH hastalarında PVR-aPVR Gerçek ve Yalancı Negatif/Pozitif oranlarının dağılımı, Tanısal uyum matrisi	**117**
4.23.	Prekapiller PH hastalarında Hb değerlerine göre alt gruplarda PVR-aPVR Gerçek ve Yalancı Negatif/Pozitif oranlarının dağılımı, Tanısal uyum matrisi	**118**
4.24.	Prekapiller PH hastalarında aPVR Referans Kabul Edildiğinde Standart PVR'nin Tanısal Geçerlilik Parametreleri	**119**
4.25.	Postkapiller PH hastalarında PVR-aPVR Gerçek ve Yalancı Negatif/Pozitif oranlarının dağılımı, Tanısal uyum matrisi	**120**
4.26.	Postkapiller PH hastalarında Hb değerlerine göre alt gruplarda PVR-aPVR Gerçek ve Yalancı Negatif/Pozitif oranlarının dağılımı, Tanısal uyum matrisi	**121**
4.27.	Postkapiller PH hastalarında aPVR Referans Kabul Edildiğinde Standart PVR'nin Tanısal Geçerlilik Parametreleri	**122**

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner Hipertansiyon (PH), bir ve/veya birden çok farklı etiyolojik nedene bağlı olarak gelişebilen, kronik ve progresif seyirli hemodinamik bir bozukluktur (1). Pulmoner Hipertansiyon (PH) ilk kez 1973 yılında Cenevre'de gerçekleştirilmiş olan 1. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda tanımlanmış olup, Pulmoner Hipertansiyon sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen istirahat ortalama pulmoner arter basıncının (mPAB) > 25 mmHg olması olarak tanımlanmıştır (2). Ancak yıllar içerisinde normal sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda SKK ile ölçülen istirahat mPAB normal değerinin 14±3,3 mmHg olduğu gösterilmiştir (3,4). Buna ek olarak mPAB değerinin 20 mmHg'nın üzerinde olmasının bazı durumlarda da mortaliteye etkisi olduğu gösterilmiştir (5). Bu nedenlerden ötürü 2018 yılında düzenlenen 6. Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu itibariyle, Pulmoner Hipertansiyon (PH)'un hemodinamik tanımlaması güncellenmiş olup SKK ile ölçülen istirahat mPAB değerinin 20 mmHg üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (6).

Pulmoner Hipertansiyon (PH), pulmoner dolaşımda yer alan vasküler yapıların yapısal ve/veya fonksiyonel bozuklukları sonucunda gelişen, progresif seyirli ve mortalitesi yüksek klinik bir sendromdur. Güncel Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) kılavuzlarına göre PH, SKK ile ölçülen istirahat mPAB değerinin 20 mmHg'nın üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır. Pulmoner vasküler dirençteki artış ise sağ ventrikül (RV) üzerine artmış basınç yükü oluşturmakta ve zamanla sağ kalp yetmezliğine ilerleyebilmektedir. Bu nedenle hastalığın erken tanısı, doğru sınıflandırılması ve risk belirlenmesi klinik yönetimde kritik öneme sahiptir (7).

Pulmoner Hipertansiyon (PH), 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre altta yatan etiyolojik ve patofizyolojik mekanizmalara göre beş ana gruba ayrılmaktadır: Grup 1, Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon (PAH); Grup 2, Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon; Grup 3, Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı Pulmoner Hipertansiyon; Grup 4, Kronik Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon ve Grup5, Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Pulmoner Hipertansiyon. Bu

sınıflandırma yalnızca tanısal bir çerçeve sunmakla kalmamakta, aynı zamanda tedavi stratejilerinin belirlenmesinde de yol gösterici olmaktadır (7).

Pulmoner Hipertansiyon (PH)'un patofizyolojisi çok boyutlu olup yalnızca pulmoner arterin basıncındaki artışla sınırlı değildir. Pulmoner vasküler yatakta vazokonstriksiyon, damar duvarında hipertrofi, intimal fibrozis ve pleksiform lezyonlar gibi yapısal değişiklikler gözlenmektedir. Bu süreçteki patofizyolojik değişiklikler pulmoner vasküler direnci arttırarak pulmoner dolaşımın hemodinamik yükünü belirgin şekilde yükseltmektedir (8). Ancak klasik tanı ve değerlendirme yöntemleri, çoğunlukla basınç ve akım temelli parametrelere odaklanmakta; kanın biyoreolojik özellikleri gibi faktörler klinik uygulamada sınırlı olarak dikkate alınmaktadır (9,10).

Biyoviskozite, kanın akışkanlığa karşı gösterdiği direnç olarak tanımlanır ve dolaşım sisteminin hemodinamik özelliklerini de doğrudan etkiler. Kan viskozitesi; hematokrit düzeyi, plazma protein konsantrasyonu, eritrosit agregasyonu ve eritrosit deformabilitesi gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Viskozitenin artması, Poiseuille yasası doğrultusunda damar içi dirençte artışa ve dolayısıyla da doku perfüzyonunda azalmaya neden olmaktadır (11). Sistemik dolaşımda iyi tanımlanmış olan bu etki, pulmoner dolaşım için de geçerlidir ve özellikle düşük basınçlı pulmoner vasküler sistemde daha belirgin sonuçlar doğurabilmektedir (10,12).

Tam kan viskozitesinin sağlıklı bireylere kıyasla Pulmoner Hipertansiyon açısından risk faktörleri bulunduran veya Pulmoner Hipertansiyon tanılı hastalarda anlamlı derecede daha fazla olduğu gösterilmiştir (13,14). Artmış biyoviskozitenin pulmoner vasküler rezistans (PVR) ile pozitif korelasyon gösterdiği de bildirilmektedir (13). Biyoviskozite ile pozitif korelasyon gösteren PVR'deki değişikliklerin sağ ventrikül (RV) fonksiyonları üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu bildirilmiştir (15).

Özellikle bağ dokusu hastalıkları, kronik inflamatuvar hastalıklar ve trombotik yatkınlıkla seyreden klinik tablolar hem pulmoner hipertansiyon gelişimi hem de biyoviskozite artışı açısından benzer patofizyolojik süreçleri paylaşmaktadır. Sistemik skleroz, lupus eritematozus ve kronik tromboembolik hastalıklar bu açıdan dikkat çekicidir. Bu hasta gruplarında viskozite artışının

yalnızca hastalığın bir sonucu değil, aynı zamanda pulmoner hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan bağımsız bir faktör olabileceği öne sürülmektedir (16,17).

Son yıllarda biyoviskozitenin, Pulmoner Hipertansiyon (PH)'un tanı ve sınıflandırılmasında yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğine yönelik ilgi artmıştır. Bu bağlamda biyoviskozitenin Pulmoner Hipertansiyon (PH)'un tanısal değerlendirilmesi, sınıflandırılması ve hemodinamik şiddetinin belirlenmesindeki rolünün ayrıntılı olarak incelenmesi önem taşımaktadır. Bu tez çalışmasında, biyoviskozite ile Pulmoner Hipertansiyon (PH) arasındaki ilişkinin ortaya konması, mevcut literatür ışığında değerlendirilmesi ve klinik uygulamaya olası katkılarının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Hipertansiyon (PH)

Pulmoner Hipertansiyon (PH), bir ve/veya birden çok farklı etiyolojik nedene bağlı olarak gelişebilen, kronik ve progresif seyirli hemodinamik bir bozukluktur (1). Progresif seyri ve yüksek mortalitesi nedeniyle erken tanı büyük önem taşımaktadır (18). Pulmoner Hipertansiyon (PH) tanısında altın standart tanı yöntemi sağ kalp kateterizasyonu (SKK)'dur (7). Yalnızca Pulmoner Hipertansiyon (PH)'nun tanımlanmasında değil aynı zamanda sınıflandırmasında da altın standart yöntem SKK'dur (19).

2.2. Tanımlar ve Sınıflamalar

2.2.1. Tanımlar

SKK ile elde edilen çeşitli hemodinamik parametreler Pulmoner Hipertansiyon (PH)'un tanımlanmasında en önemli kilometre taşlarıdır. SKK ile ölçülen istirahat mPAB değerinin 20 mmHg üzerinde olması Pulmoner Hipertansiyon (PH) olarak tanımlanmaktadır (7). Bu hemodinamik tanımlama normal sağlıklı kişilerde ölçülen mPAB değerinin üst sınırlarını inceleyen çalışmalarla desteklenmektedir (3,4). Ek olarak bu hemodinamik tanımlama ölçülen mPAB değeri ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarla da örtüşmektedir (20).

SKK ile ölçülen istirahat mPAB değerinin 20 mmHg üzerinde olması Pulmoner Hipertansiyon (PH) olarak tanımlansa da tek başında mPAB değerinin kullanımı yeterli değildir. Çünkü Pulmoner Hipertansiyon (PH) pulmoner vasküler yatağın hemodinamik bir bozukluğudur. Yapısal ve/veya işlevsel bozukluklar pulmoner vasküler yatağı etkileyerek Pulmoner Hipertansiyon (PH)'a neden olabilir. Bu nedenle SKK ile ölçülen mPAB değerine ek olarak, pulmoner arter wedge basıncı (PAWB) ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) parametreleri de kullanılarak Pulmoner Hipertansiyon (PH)'nun hemodinamik tanımlaması yapılmaktadır (7).

Çizelge 2.1. Pulmoner Hipertansiyon (PH)'un hemodinamik tanımları

Tanım	Hemodinamik özellikler
PH	mPAB > 20 mmHg
Prekapiller PH	mPAB > 20 mmHg PAWB ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU
İzole Postkapiller PH (İpK-PH)	mPAB > 20 mmHg PAWB > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
Kombine Postkapiller ve Prekapiller PH (KpK-PH)	mPAB > 20 mmHg PAWB > 15 mmHg PVR > 2 WU
Egzersize Bağlı PH	İstirahat-egzersiz arası mPAB/CO eğimi > 3 mmHg/l/dk

* CO: Kalp Debisi, mPAB: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı, PAWB: Pulmoner Arter Wedge Basıncı, PVR: Pulmoner Vasküler Rezistans, PH: Pulmoner Hipertansiyon, WU: Wood Ünitesi

** Sınıflandırılmamış PH: mPAB > 20 mmHg olup PAWB ≤ 15 mmHg ve PVR ≤ 2 WU

*** 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

2.2.2. Sınıflamalar

Klinik PH sınıflaması; benzer etiyolojik nedenlere sahip, benzer patofizyolojik mekanizmalarla seyreden, ortak klinik ve hemodinamik özellikler gösteren ve benzer tedavi yaklaşımları gerektiren PH ile ilişkili durumların tanımlanması ve gruplandırılması amacıyla oluşturulmuştur (7).

Çizelge 2.2. Pulmoner Hipertansiyon (PH)'un klinik sınıflaması

Grup 1: PAH	1.1. İdiyopatik 1.1.1 Vazoreaktivite testinde yanıt vermeyenler 1.1.2 Vazoreaktivite testinde akut yanıt verenler 1.2 Kalıtımsal [a] 1.3 İlaç ve toksinlerle ilişkili [a] 1.4 Diğer ilişkili durumlar: 1.4.1 Bağ dokusu hastalığı 1.4.2 HIV enfeksiyonu 1.4.3 Portal hipertansiyon 1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı 1.4.5 Şistozomiyazis 1.5 Venöz/kapiller (PVOH/PKH) tutulum özelliklerinin eşlik ettiği PAH 1.6 Yenidoğanda ısrarcı PH
Grup 2: Sol kalp hastalığına bağlı PH	2.1 Kalp yetersizliği 2.1.1 Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu 2.1.2 Düşük veya hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonu [b] 2.2 Kalp kapak hastalığı 2.3 Postkapiller PH ile sonuçlanan doğumsal/edinsel kardiyovasküler durumlar
Grup 3: Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH	3.1 Obstrüktif akciğer hastalığı veya amfizem 3.2 Restriktif akciğer hastalığı 3.3 Karma restriktif/obstrüktif bozukluk yapan akciğer hastalığı 3.4 Hipoventilasyon sendromları 3.5 Akciğer hastalığının eşlik etmediği hipoksi (örn. yüksek irtifa) 3.6 Gelişimsel akciğer bozuklukları
Grup 4: Pulmoner arter tıkanıklıklarına bağlı PH	4.1 Kronik tromboembolik PH 4.2 Diğer pulmoner arter tıkanıklıkları [c]
Grup 5: Mekanizması belirsiz ve/veya çok faktörlü PH	5.1 Hematolojik bozukluklar [d] 5.2 Sistemik bozukluklar [e] 5.3 Metabolik bozukluklar [f] 5.4 Hemodiyaliz ile tedavi edilen ve edilmeyen kronik böbrek hastalığı 5.5 Pulmoner tümör trombotik mikroanjiyopatisi 5.6 Fibrozan mediastinit

[a] İdiyopatik PAH'a ek olarak, Kalıtımsal PAH ve İlaç/Toksin İlişkili PAH hastaları da vazoreaktivite testinde akut yanıt verebilmektedir.

[b] HFrEF: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu KY (LVEF ≤%40) + HFmrEF: Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu KY (LVEF%41-49)

[c] Diğer pulmoner arter tıkanıklık nedenleri: Sarkomlar, Diğer malign tümörler (Örn: Renal Karsinom), Benign tümörler (Örn: Uterus Leiomiyomu), Bağ doku hastalıklarının eşlik etmediği arterit, Doğumsal pulmoner arter darlıkları, Hidatidozis

[d] Kalıtımsal veya Edinsel Kronik Hemolitik Anemi ve Kronik Miyeloproliferatif Hastalıkları dahil

[e] Pulmoner Langerhans Hücre Histiyositozu, Nörofibromatozis Tip1 dahil

[f] Glikojen Depo Hastalıkları, Gaucher Hastalığı dahil

* HIV: İnsan İmmunyetmezlik Virüsü, KY: Kalp Yetersizliği, PAH: Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon, PH: Pulmoner Hipertansiyon, PKH: Pulmoner Kapiller Hemanjiyomatozis, PVOH: Pulmoner Veno-Oklüziv Hastalık

** 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

2.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Pulmoner Hipertansiyon (PH) hemodinamik bir bozukluk olması nedeniyle, geniş kapsamlı çeşitli hastalık gruplarını içermektedir. Bu nedenle dünya genelindeki önemli sağlık sorunlarından biridir. PH prevalansının yaklaşık %1 olduğu bilinmektedir. Etiyolojide ve patofizyolojide bir ve/veya birden çok farklı nedenler içermesi nedeniyle tüm yaş grupları etkilenebilmektedir. 65 yaş ve üzerinde etiyolojide önemli nedenlerden olan kardiyak ve pulmoner patolojilerin görülme sıklığının artması nedeniyle PH prevalansının özellikle 65 yaş üzerinde artış gösterdiği bilinmektedir. PH'nun en sık birinci nedeninin Sol Kalp Hastalığı olduğu, en sık ikinci nedeninin ise Pulmoner Hastalıklar olduğu bilinmektedir (7,21).

2.3.1. Grup 1, Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon

Gelişmiş ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda PAH insidansının milyonda yaklaşık 6, PAH prevalansının ise milyonda 48-55 olduğu bildirilmiştir (22).

İlk sistematik epidemiyolojik veriler, 1980'li yıllarda ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından oluşturulan kayıt sisteminden elde edilmiş olup, bu dönemde "primer pulmoner hipertansiyon" olarak tanımlanan hastalığın ortalama tanı yaşı 35 ± 15 yıl olarak bildirilmiştir. Son yirmi yılda, özellikle Batı ülkelerinde oluşturulan ulusal ve çok uluslu PAH kayıtları, hastalığın epidemiyolojik özelliklerinde belirgin bir değişim olduğunu ortaya koymuştur. Güncel kohortlarda PAH'un giderek daha ileri yaş gruplarında tanı aldığı ve tanı anında eşlik eden komorbiditelerin sıklığının arttığı görülmektedir. Örneğin Fransız ve ABD-REVEAL kayıtlarında ortalama tanı yaşı sırasıyla 52 ± 15 ve 53 ± 15 yıl olarak bildirilmiştir. Avrupa COMPERA kaydında ise hastaların %64'ünün tanı sırasında 65 yaşın üzerinde olduğu gösterilmiştir. Güncel veriler, PAH'un artık yalnızca genç bireylerin hastalığı olmadığını göstermektedir (23).

PAH veri çalışma kayıtlarının çoğunda kadınların baskın olduğu gösterilmiştir ve kadın oranı %62–80 arasında değişmekte olduğu gösterilmiştir. Kadın cinsiyet PAH gelişimi açısından risk faktörü olarak kabul edilirken,

paradoksal biçimde erkek cinsiyet daha kötü prognoz ve daha düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (23).

Yapılan PAH veri kayıt çalışmalarıyla en sık PAH alt grubunun, İdiyopatik PAH olduğu gösterilmiştir (23).

PAH gelişiminde genetik yatkınlık önemli bir risk faktörüdür. BMPR2 gen mutasyonları, Kalıtımsal PAH olgularının büyük bir kısmından sorumludur. Bu mutasyonu taşıyan bireylerde hastalık penetransı kadınlarda yaklaşık %42, erkeklerde ise %14 olarak bildirilmiştir. Bu bulgu, kadın cinsiyetin PAH gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (23).

PAH, çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkili olarak gelişebilir. En sık ilişkili durumlar arasında bağ dokusu hastalıkları (özellikle sistemik skleroz), konjenital kalp hastalıkları, portal hipertansiyon, HIV enfeksiyonu, Şistozomiyazis bulunmaktadır. Bu hastalıkların varlığı da PAH gelişimi için önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (23).

Bazı ilaçlar ve toksik maddeler PAH gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (7).

Çizelge 2.3. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkili ilaçlar ve toksinler

Kesin İlişki	Olası İlişki
Benfloreks	Alkillleyici ajanlar (siklofosfamid, mitomisin C)[a]
Dasatinib	Amfetaminler
Deksfenfluramin	Bosutinib
Fenfluramin	Kokain
Metamfetaminler	Diazoksit
Toksik kanola yağı	Direkt etkili antiviral hepatit C ilaçları (sofosbuvir)
	İndirubin (Çin bitkisi qing-dai)
	İnterferon alfa ve beta
	Leflunomid
	L-triptofan
	Fenilpropanolamin
	Ponatinib
	Seçici proteazom inhibitörleri (karfilzomib)
	Solventler (trikloroetilen)[a]
	Sarı kantaron

[a] Pulmoner Veno-Oklüziv Hastalık

* 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

2.3.2. Grup 2, Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner Hipertansiyonun (PH) en sık nedeni sol kalp hastalıklarıdır ve Grup 2 PH, tüm PH olgularının yaklaşık %65–80'ini oluşturmaktadır. Bu grup, hem düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HFrEF) hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HFpEF) olan hastalarda sıklıkla görülebilmektedir (24).

HFrEF hastalarında sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen çalışmalarda PH prevalansı %40–75 arasında bildirilmiştir. Buna karşılık HFpEF hastalarında PH prevalansı daha da yüksek olup, ekokardiyografi veya invaziv ölçümler kullanılan çalışmalarda %36–83 gibi geniş bir aralıkta rapor edilmiştir (24).

Toplum temelli veriler, Grup 2 PH'nun özellikle ileri yaş grubunda yoğunlaştığını göstermektedir. Lam ve ark. (2009)'nın toplum bazlı çalışmasında HFpEF hastalarının ortalama yaşı 76 ± 13 yıl olup, bu hastaların %83'ünde pulmoner hipertansiyon (sPAB >35 mmHg) saptanmıştır. Aynı çalışmada hipertansiyonu olan ancak kalp yetmezliği bulunmayan bireylerde PH prevalansı yalnızca %8 olarak bildirilmiştir (25).

HFpEF'e eşlik eden PH'un sıklıkla orta–ileri derecede olduğu gösterilmiştir. Lam ve ark. (2009)'nın yapmış olduğu çalışmada HFpEF hastalarında ortalama pulmoner arter sistolik basıncı 48 (37–56) mmHg olarak rapor edilmiştir. Ayrıca Lam ve ark. (2009) toplum bazlı çalışmasında pulmoner arter basıncındaki artışın, HFpEF hastalarında mortalite için güçlü ve bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir (her 10 mmHg sPAB artışı için hazard oranı ≈ 1.3) (25).

Grup 2 PH'da; sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon, yaş, kapak hastalıkları ve komorbiditeler risk faktörleri olarak tanımlanabilir. Grup 2 PH'nun temel patofizyolojik belirleyicisi, artmış sol kalp dolum basınçlarıdır. HFrEF hastalarındaki sistolik disfonksiyon sonucunda, HFpEF hastalarındaki diyastolik disfonksiyon sonucunda sol atriyal ve pulmoner venöz basınçlar artmakta ve bu durum post-kapiller PH gelişimine yol açmaktadır. İzole postkapiller PH (İpK-PH) gelişebileceği gibi, vasküler yeniden şekillenme ve pulmoner vasküler rezistansta da artışa sekonder olarak Kombine postkapiller ve prekapiller PH (KpK-PH) da gelişebilmektedir (24,25).

Grup 2 PH'da hastanın yaşı da PH açısından risk faktörüdür. HFpEF ve buna bağlı PH özellikle yaşlı popülasyonda görülmekte olup, yaşla birlikte diyastolik disfonksiyon, vasküler sertlik ve komorbiditelerin artışı PH gelişimini kolaylaştırmaktadır (25).

Grup 2 PH'da bir diğer risk faktörü de kalp kapak hastalıklarıdır. Özellikle mitral kapak hastalıkları (mitral yetmezlik veya stenoz), sol atriyal basınç artışına neden olarak pulmoner venöz hipertansiyonu artırmakta ve Grup 2 PH gelişimine katkıda bulunmaktadır (24).

Grup 2 PH sıklıkla çoklu komorbiditelerle birliktedir. HFpEF popülasyonunda Sistemik hipertansiyon, Koroner arter hastalığı (KAH), Diyabetes mellitus (DM), Obezite, Kronik böbrek hastalığı, Atriyal fibrilasyon (Af) yüksek oranda görülmekte olup, bu durumlar PH gelişimi ve progresyonu için önemli risk faktörleri oluşturmaktadır (24).

2.3.3. Grup 3, Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

Grup 3 Pulmoner Hipertansiyon (PH), akciğer parankim hastalıkları ve/veya kronik hipoksi zemininde gelişen PH'u kapsar ve tüm PH olgularının önemli bir bölümünü oluşturur. Klinik pratikte Grup 2 PH'dan sonra en sık karşılaşılan PH nedenleri arasında yer almaktadır (26).

KOAH, Grup 3 PH'un en sık nedenidir. Çoğu KOAH hastasında PH hafif–orta derecede olup istirahat mPAB değeri genellikle 20–30 mmHg aralığındadır. Sağ kalp kateterizasyonu yapılan ileri evre KOAH hastalarında PH prevalansı yaklaşık %30–50 olarak bildirilmiştir. Buna karşılık, şiddetli PH (mPAB ≥35–40 mmHg) KOAH hastalarının yalnızca %1–5'inde görülmekte olup bu fenotip daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (26).

Grup 3 Pulmoner Hipertansiyon (PH)'un diğer nedenlerin biri de İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH)'dır. İnterstisyel akciğer hastalıklarında özellikle İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) varlığında PH oldukça yaygındır. İAH tanılı hastalarda PH prevalansı, hastalığın evresine bağlı olarak %30–50 arasında değişmektedir. İleri evre İPF ve akciğer transplantasyonu adayı hastalarda bu oran

%60'a kadar çıkabilmektedir. İAH'na eşlik eden PH, egzersiz kapasitesinde belirgin azalma ve mortalitede artış ile güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir (27).

Grup 3 Pulmoner Hipertansiyon (PH)'un bir diğer önemli nedenlerin biri de Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) Obezite-Hipoventilasyon Sendromu'dur. Bu sendromlarla ortaya çıkan PH genellikle hafif düzeydedir. İzole OSAS'ta PH prevalansı düşük olmakla birlikte, KOAH ile birlikte olduğunda (overlap sendromu) PH gelişme riski anlamlı şekilde artmaktadır (27).

Grup 3 Pulmoner Hipertansiyon (PH)'un bir diğer nedenlerin biri de yüksek rakım ve kronik hipoksidir. Yüksek rakımda yaşayan kişilerin %1'inden azında PH görülebilmektedir (28).

Kronik hipoksi, akciğer hastalığının şiddeti ve sigara Grup 3 Pulmoner Hipertansiyon (PH) açısından önemli risk faktörlerindendir. Grup 3 PH'un temel risk faktörü uzun süreli alveoler hipoksidir. Hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon başlangıçta geri dönüşümlü olmakla birlikte, uzun dönemde pulmoner vasküler yeniden şekillenme gelişir ve kalıcı PH tablosu ortaya çıkabilmektedir. Grup 3 PH'un diğer risk faktörü ise akciğer hastalığının şiddetidir. KOAH'nda ileri hava yolu obstrüksiyonu, İAH'nda yaygın fibrozis ve düşük difüzyon kapasitesi (düşük DLCO) PH gelişimi için önemli risk faktörleridir. Özellikle DLCO'nun belirgin düşük olması, Grup 3 PH varlığını öngören güçlü bir belirteçtir (26,27).

2.3.4. Grup 4, Kronik Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (CTEPH), akut pulmoner emboli (PE) sonrası pulmoner arterlerde organize trombüslerin persiste etmesi sonucu gelişen ve potansiyel olarak küratif cerrahi tedavi seçeneği bulunan tek PH grubudur. Tüm PH olgularının yaklaşık %3–5'ini oluşturduğu bildirilmektedir (22).

CTEPH nadir bir hastalık olmakla birlikte, bildirilen epidemiyolojik veriler ülkeler ve kullanılan veri kaynaklarına göre değişkenlik göstermektedir. Güncel veri kayıt analizlerine göre CTEPH'un yıllık insidansının milyonda 2-6 hasta olduğu, CTEPH prevalansının milyonda 26-38 hasta olduğu bildirilmektedir (7,22).

Akut PE geçiren hastalarda CTEPH gelişme riski literatürde geniş bir aralıkta bildirilmiş olup erken çalışmalarda bu oran %1–9 arasında değişirken, güncel bir meta-analizde akut PE sağ kalanlarının yaklaşık %3'ünde CTEPH geliştiği öne sürülmektedir (29).

CTEPH genellikle orta–ileri yaşta tanı almaktadır. Almanya veri kayıt analizleri incelendiğinde ortalama tanı yaşının 63-65 olduğu, kadın ve erkek cinsiyet dağılımının benzer sıklıkta olduğu görülmüştür. Bu durum, PAH'dan farklı olarak CTEPH'da belirgin bir kadın predominansının olmadığını göstermektedir (29).

CTEPH için en önemli risk faktörü venöz tromboembolizm öyküsüdür. CTEPH hastalarının büyük çoğunluğunda önceden geçirilmiş akut PE veya derin ven trombozu öyküsü bulunmaktadır. Almanya veri kayıt analizleri incelendiğinde CTEPH tanısı almış hastaları %76'sında venöz tromboembolizm öyküsü saptandığı görülmüştür (29,30).

2.3.5. Grup 5, Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Pulmoner Hipertansiyon

Grup 5 PH; etiyolojisi ve patolojisi heterojen, sıklıkla multifaktöriyel patofizyolojiye sahip, PH ile ilişkili karmaşık bir hastalık grubunu temsil etmektedir. PH, bu grupta artmış prekapiller ve/veya postkapiller basınca sekonder gelişebileceği gibi pulmoner vasküler yatak üzerindeki doğrudan etkiler sonucunda da ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalıkların çoğunda PH'un insidans ve prevalansına ilişkin yeterli epidemiyolojik veri bulunmamaktadır (7).

Epidemiyolojik veriler sınırlı olup, çoğunlukla altta yatan hastalığa özgü çalışma verileri üzerinden bildirilmektedir (32). Grup 5 PH'un en iyi çalışılmış alt grubu Sarkoidoz İlişkili PH'dur. Sarkoidoz tanılı hastalarda PH prevalansının %6-20 arasında olduğu, Sarkoidoz olup akciğer transplantasyon listesindeki hastalarda ise PH prevalansının %75'e kadar çıktığı bildirilmiştir (31).

Grup 5 PH içerisindeki en önemli hastalık Sarkoidoz'dur. Sarkoidoz hastalarında pulmoner parankimal fibrozis, pulmoner vasküler granülomatöz inflamasyon, mediastinal lenfadenopatiye sekonder ekstrinsik vasküler bası PH gelişimi için en önemli risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. Sarkoidoz hastalarında

pulmoner parankimal fibrozis derecesindeki artışın PH sıklığını arttırdığı bilinmekle birlikte Sarkoidoz'da pulmoner parankimal fibrozis olmadan da PH gelişebilmektedir. Bu durum Grup 5 PH'un heterojenitesini desteklemektedir (31).

Grup 5 PH içerisindeki diğer hastalık grubu hematolojik hastalıklardır. Başlıca Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar ve Hemolitik Hastalıklar bu gruptaki en önemli hastalıklardır. Bu hastalıklardaki kronik hemoliz, nitrik oksit (NO) tüketiminin artışı ve eşlik eden mikrovasküler disfonksiyon neticesinde pulmoner vasküler rezistansta artışa neden olarak PH gelişimine katkıda bulunmaktadır (32).

2.4. Pulmoner Hipertansiyonun Tanısı

2.4.1. Tanı

Pulmoner Hipertansiyon (PH)'un tanısal değerlendirilmesinde temelde iki ana amaca odaklanılmaktadır. İlk amaç, PH'dan erken şüphelenilerek PAH, CTEPH ve diğer ağır PH formları açısından yüksek olasılık taşıyan hastaların uygun PH merkezlerine hızlı şekilde yönlendirilmesidir. İkinci amaç ise, doğru klinik sınıflama, risk değerlendirmesi ve tedavi planlamasının yapılabilmesi için başta sol kalp hastalığına (Grup 2 PH) ve akciğer hastalıklarına (Grup 3 PH) bağlı nedenler olmak üzere altta yatan etiyolojilerin ve eşlik eden komorbiditelerin belirlenmesidir (7).

2.4.1.1. Klinik Başvuru Tablosu

Pulmoner Hipertansiyon (PH)'da semptomlar temel olarak sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu ile ilişkilidir ve hastalığın erken evrelerinde semptomlar çoğunlukla egzersiz sırasında ortaya çıkmaktadır. PH hastalarında en sık ve en önemli semptom efor dispnesidir. Hastalığın progresyonuyla birlikte zamanla daha düşük efor düzeylerinde bile efor dispnesi görülebilmektedir. Efor dispnesine ek olarak PH'un etiyolojisi, grubu ve hastalığın şiddetine hastalığın erken ve geç dönemlerinde farklı semptomlar görülebilmektedir (7).

Çizelge 2.4. Pulmoner Hipertansiyon (PH) semptomatolojisi

	Semptomlar
Erken Dönem	- Eforla ortaya çıkan nefes darlığı (Efor Dispnesi) - Bitkinlik - Çabuk yorulma - Öne eğilmekle ortaya çıkan nefes darlığı (Bendopne) - Çarpıntı hissi - Ağızdan kan gelmesi (Hemoptizi) - Egzersiz ile ortaya çıkan batın distansiyonu (Karın ağrısı ve bulantı hissi) - Sıvı tutulmasına bağlı kilo artışı - Bacaklarda şişlik - Bayılma, bayılayazma (Özellikle fiziksel efor ve hemen sonrasında)
Geç Dönem (Pulmoner arter genişlemesine bağlı nadir semptomlar[a])	- Eforla ortaya çıkan göğüs ağrısı: (Sol ana koroner artere dinamik bası) - Ses kısıklığı (Disfoni): (Sol rekürren laringeal sinire bası / Ortner Sendromu, Kardiyovokal Sendrom) - Nefes darlığı, hışıltı, öksürük, alt solunum yolu enfeksiyonu, atelektazi: Bronşlara bası

[a] Torasik kompresyon Sendromları

* 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

Pulmoner Hipertansiyon (PH)'da fizik muayenedeki klinik bulgular da oldukça geniş spektrumludur. PH'un etiyolojisi, grubu ve hastalığın şiddetine göre fizik muayenedeki klinik bulgular da değişkenlik gösterebilmektedir. Klinik bulgular PH tanısında önemli noktaya sahip olmakla birlikte PH'un altta yatan nedeninin saptanmasında kritik bir rol üstlenmektedir (7).

Çizelge 2.5. Pulmoner Hipertansiyon (PH) hastalarında klinik bulgular

	Klinik Bulgular
PH bulguları	- Santral, periferik veya mikst tip siyanoz - S2 kalp sesinde zayıflamış pulmoner komponent - S3 kalp sesi - Pulmoner yetersizliğine ait diyastolik üfürüm
PH'un altta yatan nedenine işaret eden bulgular	- Parmaklarda çomaklaşma: Siyanotik KKH, Fibrotik Akciğer Hastalığı, Bronşektazi, PVOH veya Karaciğer Hastalığı - Çomak parmak/Siyanoz: PDA/Eisenmenger Sendromu - Oskültasyon bulguları (raller veya hışıltı, üfürümler): Akciğer veya Kalp Hastalığı - DVT, Venöz yetmezlik: CTEPH - Telenjiyektazi: HHT, SSc - Sklerodaktili, Raynaud fenomeni, Parmak ülserasyonu, GÖRH, SSc
RV art-yetersizlik bulguları	- Dolgun ve pulsatil juguler venler - Batın distansiyonu - Hepatomegali - Asit - Periferik ödem
RV ön yetersizlik bulguları	- Periferik siyanoz (mavi dudaklar ve ekstremite uçları) - Baş dönmesi - Solukluk - Soğuk Ekstremiteler - Uzamış kapiller dolum

* CTEPH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon, DVT: Derin Ven Trombozu, GÖRH: Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı, HHT: Herediter Hemorajik Telenjiyektazi, KKH: Konjenital Kalp Hastalığı, PDA: Patent Duktus Arteriozus, PH: Pulmoner Hipertansiyon, PVOH: Pulmoner Veno-Oklüziv Hastalık, RV: Sağ Ventrikül, SSc: Sistemik Skleroz

** 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

Pulmoner Hipertansiyon (PH) hemodinamik bir bozukluk olması nedeniyle, geniş kapsamlı çeşitli hastalık gruplarını içermektedir. Bu nedenle hastalığın erken evrelerinde hastalar non-spesifik semptom ve klinik bulgulara sahip olabilir. Bu durum da PH tanısında gecikmelere neden olabilmektedir. Bu nedenle PH tanısında şüphe büyük öneme sahiptir.

2.4.1.2. Elektrokardiyogram

Pulmoner Hipertansiyon (PH) ile ilişkilendirilebilecek semptomlarla başvuran ve fizik muayenede de klinik bulgulara sahip hastalarda, PH şüphesi sonrası tanıya giden yolda ilk basamakta EKG yer almaktadır. Pulmoner Hipertansiyon (PH) tanısında kolay uygulanabilir, ucuz ve yaygın bir yöntem olmakla birlikte, duyarlılığı sınırlıdır. EKG bulguları PH şüphesini arttırmakta olup normal EKG bulgularının varlığı PH'u dışlamamaktadır. PH hastalarında RV yüklenme ve RV disfonksiyonu neticesindeki bulguların elektriksel yansımaları olarak bazı EKG bulguları saptanmıştır (7).

Çizelge 2.6. Pulmoner Hipertansiyon (PH) hastalarında tipik EKG bulguları

EKG Bulgusu	Açıklama
P pulmonale	DII derivasyonunda P > 0.25 mV
Sağ veya sagital aks sapması	QRS ekseni > 90°
RV hipertrofisi	R/S > 1, V1'de R > 0.5 mV; V1'de R + V5'te S > 1 mV
Sağ dal bloğu	Tam veya inkomplet (V1'de qR veya rSR)
RV strain paterni[a]	Sağ prekordiyal V1-4 ve alt DII, DIII, aVF derivasyonlarında ST çökmesi/T-dalga negatifleşmesi
Uzamış QTc intervali[b]	

[a] İlerlemiş PH'da görülebilmekte

[b] PH'u olan hastalar uzamış QTc intervali ile başvurabilir. QTc değerinde uzamanın, RV yüklenme ve RV disfonksiyonu neticesinde gelişebilen gecikmiş miyosit repolarizasyonunu yansıttığı ve PH'da mortalite için bağımsız prediktif faktör olduğu bildirilmiştir (33).

* 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

Kovasc ve ark. (2016)'nın retrospektif ve prospektif kayıtları içeren çalışmasında, EKG'de sağ aks sapmasının PH varlığı için güçlü bir belirteç olarak bulunmuş olup sağ aks sapmasının pozitif prediktif değeri (PPV) %92-93 bulunmuş ve PH olasılığını belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada EKG bulgularının diğer basit non-invaziv parametrelerle değerlendirilmesiyle PH'un dışlanmasında yüksek doğruluk elde edilmiştir. EKG'de sağ aks sapmasının olmaması, düşük NT-proBNP, normal oksijen satürasyonu ve düşük WHO-FC sınıfının birlikte varlığının PH açısından negatif prediktif değeri (NPV) %96-97 bulunmuştur. Bu durum EKG'nin tek başına değil kombine algoritmalar içinde daha değerli olduğunu göstermektedir (34).

2.4.1.3. Göğüs Radyografisi

Göğüs radyografisi, pulmoner hipertansiyon (PH) şüphesi olan hastalarda ilk basamak görüntüleme yöntemlerinden biridir. Pulmoner Hipertansiyon (PH) hastalarının büyük çoğunluğunda; hem altta yatan etiyoloji, grubu ve hastalığın şiddetine bağlı hem de RV yüklenme ve RV disfonksiyonu neticesinde bazı göğüs radyografisi bulguları saptanabilmektedir. Pulmoner arterde dilatasyon neticesinde pulmoner konusta belirginleşme, sağ atriyal ve sağ ventrikülde dilatasyon, kardiyotorasik oranda değişiklikler, pulmoner periferik vaskülaritede budanma (silikleşme) (budanmış ağaç manzarası) en sık görülebilen anormal göğüs radyografisi bulgularıdır. Bu anormal göğüs radyografisi bulguları, pulmoner vasküler rezistans artışı ve kronik basınç yüklenmesine bağlı gelişen pulmoner arteriyel remodellingi ve sağ kalp genişlemesinin radyografik yansımalarıdır. PH hastalarının büyük çoğunluğunda anormal göğüs radyografisi bulguları saptansa da hastalığın erken evrelerinde anormal göğüs radyografisi bulguları saptanamayabilir. Ek olarak normal göğüs radyografisi bulgularının varlığı da PH'u dışlamamaktadır (7,35).

Çizelge 2.7. Pulmoner Hipertansiyon (PH) ve eş zamanlı anormalliklere ilişkin radyografik bulgular

PH ve eş zamanlı anormalliklere ilişkin bulgular	Sol kalp hastalığı ve pulmoner konjesyon bulguları	Akciğer hastalığı bulguları
Sağ kalp genişlemesi	Santral hava boşluğu opaklaşması	Diyafram düzleşmesi (KOAH/amfizem)
PA genişlemesi (anevrizmatik genişleme dahil)	İnterlobüler septal kalınlaşma – Kerley B çizgileri	Aşırı saydamlık (KOAH/amfizem)
Periferik vaskülaritede budanma	Plevral efüzyonlar	Akciğer volüm kaybı (Fibrotik akciğer hastalığı)
Kalp siluetinde su şişesi görünümü [a]	Sol atriyal genişleme (açılmış karina dahil) Sol ventriküler genişleme	Retiküler opaklaşma (fibrotik akciğer hastalığı)

[a] İlerlermiş RV yetersizliğe ve orta şiddetli perikardiyal efüzyona sahip PH hastalarında mevcut olabilir.

* 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

2.4.1.4. Solunum Fonksiyon Testleri ve Arteriyel Kan Gazları

Pulmoner Hipertansiyon (PH) şüphesi olan hastalarda; solunum fonksiyon testleri, zorlanmış spirometri, akciğer karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve arteriyal kan gazı parametreleri değerlendirmede önemli basamakta yer almaktadır. Bu testler PH hastalarında tanıdan ziyade ayırt edici tanıda, altta yatan etiyolojinin belirlenmesinde ve prognoz değerlendirmesinde büyük önem taşımaktadır (7).

Pulmoner Hipertansiyon (PH) hastalarında solunum fonksiyon testleri genellikle hafif veya orta derecede bozulmuş olup, tanıdan çok ayırıcı tanı ve prognostik değerlendirme açısından önem taşımaktadır. SFT'ndeki spirometrik parametreler çoğu hastada normal sınırlarda veya hafif azalmış olup, FEV_1/FVC oranı genellikle korunmuş olup belirgin obstrüktif ya da restriktif patern varlığı çoğunlukla eşlik eden parankimal akciğer hastalığını düşündürmektedir. Buna karşılık, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) PH'da en sık ve en belirgin etkilenen parametre olup, özellikle İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (İPAH) hastalarının yaklaşık %70–80'inde azaldığı tespit edilmiştir (36–38). DLCO düşüklüğü, pulmoner kapiller yatak kaybı ve alveoler kapiller membran düzeyindeki yapısal değişikliklerle ilişkilidir ve DLCO <%45 olan PH hastalarında daha ileri fonksiyonel sınıf, azalmış egzersiz kapasitesi ve kötü sağkalım bildirilmiştir (37,38). Arteriyal kan gazı analizinde ise PH'un karakteristik bulgusu hipokapni olup, hastaların büyük kısmında artmış ventilatuvar yanıt ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna bağlı olarak $PaCO_2$ düşüklüğü saptanır (39,40). Hafif veya orta derecede hipoksemi PH hastalarında sık görülmekle birlikte, ileri evrelerde ve egzersiz sırasında hipokseminin derinleştiği gösterilmiştir (37). Düşük $PaCO_2$ ve belirgin DLCO azalması, hemodinamik bozukluğun şiddeti ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuş olup, bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi PH'da risk sınıflamasına katkı sağladığı gösterilmiştir (37,38).

2.4.1.5. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, Pulmoner Hipertansiyon (PH) tanısal sürecinde ilk basamak ve merkezi bir değerlendirme aracı olup, non-invaziv olması, yaygın erişilebilirliği ve sağ kalp hemodinamiği hakkında kapsamlı bilgi sağlaması nedeniyle klinik

pratikte önemli bir yere sahip değerlendirme yöntemidir. Pulmoner arter basınçlarının doğrudan ölçümünü sağlamamakla birlikte, ekokardiyografi PH varlığına ilişkin tanısal olasılığın belirlenmesi, sağ kalp yapılarının morfolojik ve fonksiyonel değerlendirilmesi ve olası etiyolojilerin ayırt edilmesi açısından temel rol oynamaktadır; PH'un bir ve/veya birden fazla etiyopatolojisinin bulunması ve RV'ün kendine özgül morfoloji ve fonksiyonları bulunması nedeniyle ekokardiyografiyle tek bir parametrenin değerlendirilmesi yeterli değildir. Bu nedenle Güncel ESC/ERS kılavuzları PH hastalarındaki ekokardiyografik bulguların tek bir parametreye dayanmadan, çoklu ekokardiyografik parametrelerin birlikte yorumlanmasıyla değerlendirilmesini önermektedir (7).

Çizelge 2.8. PH'un değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik parametreler

* Parasternal uzun aks görünümde RV'de büyüme
* Apikal 4 boşluk görünümde basal LV/RV oranı > 1 olup RV'de dilatasyon
* Parasternal kısa aks görünümde artmış RV basınç nedeniyle IVS'da LV'e doğru yer değiştirme (D Septum bulgusu)
* Subkostal görünümde inspirasyonda IVC'nın kollapsında azalma
* Parasternal kısa aks görünümde pulmoner akım Doppler kaydında PAT < 105 msn, Sistol ortasında pulmoner akımda çentiklenme (Prekapiller PH'a işaret etmekte)
* Apikal 4 boşluk görünümde RV-FAC < %35
* Apikal 4 boşluk görünümde M mod ile ölçülen TAPSE < 18 mm
* Apikal 4 boşluk görünümde TDI modunda triküspit anulus lateral S' < 9,5 cm/sn
* Apikal 4 boşluk görünümde RAA > 18 cm^2
* Apikal 4 boşluk görünümde CW Doppler ile ölçümde artmış TRV
* Apikal 4 boşluk görünümde CW Doppler ile ölçülen TRV değeri üzerinden sPAB hesaplanması
* Perikardiyal efüzyon varlığı

- CW: Devamlı Dalga Doppler, IVC: Vena Cava İnferior, IVS: İnterventriküler Septum, LV: Sol Ventrikül, PAT: Pulmoner Akselerasyon Zamanı, PH: Pulmoner Hipertansiyon, RAA: Sağ Atriyal Alan, RV: Sağ Ventrikül, RV-FAC: Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, TAPSE: Triküspit Anuler Düzlem Sistolik Sapması, TDI: Doku Doppler Görüntüleme, TRV: Triküspit Yetmezlik Hızı

* 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

Çizelge 2.9. PH'u düşündüren ilave ekokardiyografi bulguları [a]

Ventriküller	Pulmoner arter	RA ve IVC
RV/LV basal çap/alan oranı >1,0	PAT < 105 msn ve/veya Pulmoner akımda sistol ortasında çentiklenme	IVC çapı > 21 mm ve inspiratuar kollapsında azalma (hızlı derin inspirasyona < %50 azalma)
IVS'da yassılaşma (D Septum, LV Egzantrisite İndeksi > 1,1)	Erken PRV > 2,2 m/sn	RAA > 18 cm^2
TAPSE/sPAB < 0,55 mm/mmHg	PA çapı > Aort Kökü çapı PA çapı > 25 mm	

- IVC: Vena Cava İnferior, IVS: İnterventriküler Septum, LV: Sol Ventrikül, PAT: Pulmoner Akselerasyon Zamanı, PH: Pulmoner Hipertansiyon, PRV: Pulmoner Yetmezlik Hızı, RAA: Sağ Atriyal Alan, RV: Sağ Ventrikül, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, TAPSE: Triküspit Anuler Düzlem Sistolik Sapması

[a] TRV'ne ek olarak hastanın PH olasılığının değerlendirilmesine katkı sağlayan ekokardiyografik bulgular. Hastanın ekokardiyografik olarak PH olasılık düzeyinin değerlendirilmesi için en az 2 farklı kategoriden ilave ekokardiyografi bulgularına sahip olması gerekmektedir.

* 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

Pulmoner Hipertansiyon (PH) şüphesinde ekokardiyografik değerlendirmenin temel bileşenlerinden biri, TRV'nin CW Doppleri (Sürekli dalga Doppler) ile ölçülmesidir. Ölçülen TRV, Bernoulli eşitliği kullanılarak sağ ventrikül ile sağ atriyum arasındaki sistolik basınç gradiyentinin hesaplanmasına olanak sağlamaktadır. Bu değere tahmini sağ atriyum basıncı eklenerek sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) öngörülebilir bir değer olarak saptanabilmektedir. Bununla birlikte, Bernoulli eşitliği kullanılarak yapılan bu hesaplama yöntemi birtakım önemli sınırlılıklar içermektedir. Ekokardiyografide Triküspit Yetmezlik (TY) jetinin yeterince ölçülememesi, TY jetin eksantrik seyri, Doppler hizalanma hataları ve sağ atriyum basıncının dolaylı parametrelerle tahmin edilmesi, sPAB hesaplamasında anlamlı hatalara yol açabilmektedir. Ayrıca, ekokardiyografik olarak TRV üzerinden Bernoulli eşitliği kullanılarak hesaplanan yüksek sPAB değerlerinin her zaman PH'u yansıtmayabileceği; buna karşın normal sPAB değerlerinin PH'u dışlamadığı bilinmektedir. Bu nedenle, TRV değerine ek olarak diğer temel ve ilave ekokardiyografi bulgularının da tanısal yaklaşımda önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır (7).

Çizelge 2.10. Tahmini RA basıncı

IVC	Kollaps	Tahmini RA Basıncı
< 21 mm	> %50	3 (0-5)
> 21 mm	> %50	8 (5-10)
> 21 mm	< %50	15 (10-20)

- IVC: Vena Cava İnferior, RA: Sağ Atriyum

* 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre ekokardiyografi, PH'un düşük, orta veya yüksek olasılıkla varlığını ortaya koymak amacıyla kullanılmaktadır. Bu olasılık değerlendirmesi, TRV değerinin yanı sıra sağ kalp yüklenmesini gösteren ek morfolojik ve/veya fonksiyonel bulguların varlığına dayanmaktadır. TRV değerinin belirgin artışı PH lehine güçlü bir gösterge olmakla birlikte, bu bulgunun destekleyici diğer temel ve ilave ekokardiyografik parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gerektiği önerilmektedir (7).

Çizelge 2.11. Ekokardiyografide PH olasılığı

TRV(m/sn)	İlave Ekokardiyografi Bulguları [a]	Ekokardiyografik Olarak PH Olasılığı
≤ 2,8 ya da ölçülemeyen	Yok	Düşük
≤ 2,8 ya da ölçülemeyen	Var	Orta
2,9-3,4	Yok	Orta
2,9-3,4	Var	Yüksek
>3,4	Gerekli değil	Yüksek

- PH: Pulmoner Hipertansiyon, TRV: Triküspit Yetmezlik Hızı

[a] Hastanın ekokardiyografik olarak PH olasılık düzeyinin değerlendirilmesi için en az 2 farklı kategoriden ilave ekokardiyografi bulgularına sahip olması gerekmektedir.

* 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

Ekokardiyografi, PH tanısında önemli basamakta yer almakla birlikte PH'un altta yatan etiyopatolojilerin belirlenmesine yönelik de önemli veriler sunmaktadır. Sol ventrikül sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonu, sol atriyum genişlemesi ve mitral veya aort kapak hastalıklarının varlığı, Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH olasılığını artırmaktadır. Ayrıca intrakardiyak şantların saptanması veya kapak patolojilerinin gösterilmesi, konjenital veya yapısal kalp hastalıklarının tanınmasına olanak sağlamaktadır. Bu özellikleriyle ekokardiyografi, pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflandırılmasına doğrudan katkıda bulunabilen bir yöntem olabilmektedir (7).

Her ne kadar ekokardiyografi PH tanısında merkezi bir konuma sahip olsa da kesin tanı yöntemi değildir. Pulmoner arter basınçlarının ve vasküler dirençlerin doğru ve güvenilir ölçümü yalnızca sağ kalp kateterizasyonu ile mümkündür. Bu nedenle ekokardiyografik bulgular, klinik değerlendirme ve diğer tanısal testlerle birlikte ele alınmalı; PH şüphesi olan hastalarda invaziv hemodinamik doğrulamanın mutlaka yapılması gerekmektedir (7).

2.4.1.6. Ventilasyon/Perfüzyon Akciğer Taraması (V/Q Sintigrafi)

Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q), Pulmoner Hipertansiyon (PH) tanısal algoritmasında özellikle Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon'un (CTEPH) dışlanması veya saptanması açısından temel ve vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle PH şüphesi bulunan veya yeni tanı almış PH hastalarında tanısal değerlendirme sürecinde V/Q Sintigrafisi önerilmektedir (7).

V/Q Sintigrafisi'nin tanısal değeri, ventilasyonun korunmuş olduğu akciğer segmentlerinde perfüzyonun azalması veya kaybolması, yani ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunun (mismatch) gösterilmesine dayanır. Segmental veya subsegmental düzeyde izlenen bu perfüzyon defektleri, CTEPH için karakteristik kabul edilir. Buna karşılık, ventilasyon ve perfüzyonun birlikte etkilendiği uyumlu defektler, genellikle parankimal akciğer hastalıklarını düşündürmektedir (35).

Parankimal akciğer hastalığı olmaksızın PH hastalarında V/Q Sintigrafisi taramasında normal veya normal yakın sintigrafi bulguları %98 oranla CTEPH'u dışlayabilmektedir (41). Buna ek olarak V/Q Sintigrafisi CTEPH tanısında yüksek tanısal duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Tüm bu gerekçeler neticesinde CTEPH taramasında V/Q Sintigrafisi en önemli noktada bulunmaktadır (7).

V/Q Sintigrafisi, PH tanı sürecinde genellikle ekokardiyografi ile PH olasılığının saptanmasını takiben yapılmaktadır. V/Q Sintigrafisi'nde saptanan uyumsuz perfüzyon defektleri, hastanın CTEPH açısından ileri incelemeye yönlendirilmesini gerektirir. Bu aşamada kontrastlı bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi, konvansiyonel pulmoner anjiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu gibi ileri tetkikler planlanır. Böylece V/Q Sintigrafisi, yalnızca tanısal anlamda değil, aynı zamanda tedaviye yön veren bir basamak işlevi de görebilmektedir.

Geleneksel planar (düzlemsel) V/Q Sintigrafisi'ne kıyasla tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) V/Q Sintigrafisi, özellikle küçük ve subsegmental perfüzyon defektlerinin saptanmasında daha yüksek duyarlılık sunmaktadır. SPECT V/Q Sintigrafisi'nin, belirsiz/uyumsuz sonuç oranını azalttığı ve CTEPH tanısında daha ayrıntılı anatomik ve fonksiyonel bilgi sağladığı bildirilmektedir. Bu nedenle güncel yaklaşımlarda, olanaklar dahilinde SPECT tabanlı V/Q görüntülemenin tercih edilmesi önerilmektedir (35).

V/Q Sintigrafisi, CTEPH dışındaki PH gruplarında sınırlı ayırıcı tanı değeri taşımaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) olgularının büyük çoğunluğunda V/Q sintigrafisi normaldir veya nonspesifik, düzensiz perfüzyon paternleri görülebilmektedir. Pulmoner Veno-oklüzif Hastalık (PVOH) veya Pulmoner Kapiller Hemanjiyomatozis (PKH) gibi nadir durumlarda da yamalı perfüzyon defektleri izlenebilmekle birlikte, bu sintigrafik bulgular CTEPH'a özgü segmental uyumsuzluk paterninden farklıdır. Bu nedenle V/Q Sintigrafisi'nin esas klinik değeri, CTEPH'un dışlanması veya doğrulanması ile sınırlıdır (35).

V/Q Sintigrafisi, pulmoner vasküler yatağın anatomik detaylarını gösteremez ve tromboembolik lezyonların yerleşimi ile cerrahi uygunluğunu tek başına belirlenmesinde yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca eşlik eden akciğer parankim hastalıklarının varlığı V/Q Sintigrafisi'nin yorumlanmasını güçleştirebilir. Bu nedenlerle V/Q Sintigrafisi sonuçları, mutlaka klinik bulgular ve diğer görüntüleme yöntemleriyle birlikte değerlendirilmelidir.

2.4.1.7. Kontrastsız ve Kontrastlı Toraks Bilgisayarlı Tomografi İncelemeleri ve Dijital Subtraksiyon Anjiyografi

Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT), pulmoner hipertansiyon (PH) tanısal sürecinde pulmoner vasküler yapıların, kalp boşluklarının ve akciğer parankiminin eş zamanlı değerlendirilmesine olanak sağlayan önemli bir görüntüleme yöntemidir. Kontrastsız ve kontrastlı BT görüntülemeleri, PH'un varlığına ilişkin dolaylı bulguların saptanması, olası etiyolojinin belirlenmesi ve ayırıcı tanının yapılması açısından klinik algoritmada tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir. Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA) ise özellikle CTEPH tanısında ve tedavi planlamasında merkezi öneme sahiptir (7).

Kontrastsız Toraks BT, PH'da doğrudan hemodinamik ölçüm sağlamamakla birlikte, pulmoner vasküler yatakta ve kardiyak yapılarda gelişen sekonder değişikliklerin değerlendirilmesine olanak tanır. PH hastalarında en sık bildirilen Toraks BT bulguları, pulmoner arter çapının artması, pulmoner arter/aort kökü çap oranının > 0,9 olması ve sağ kalp yapılarında büyümedir. RV ve RA dilatasyonu, interventriküler septumun sola doğru yer değiştirmesi ve perikardiyal efüzyon varlığı gibi bulgular sağ kalp basınç yüklenmesini yansıtan dolaylı göstergeler olarak Toraks BT görüntülemede saptanabilmektedir (35). Bu Toraks BT bulguları genellikle PH hastalarında kombinasyon olarak saptanmaktadır. Özellikle pulmoner arter çapı ≥ 30 mm, RVOT duvar kalınlığı ≥ 6 mm ve RV/LV oranı ≥ 1 gibi üçlü Toraks BT bulguların birlikte kombinasyonu bulunması yüksek olasılıkla PH'u gösterdiği bildirilmiştir (42).

Kontrastsız BT görüntülemenin bir diğer önemli katkısı, parankimal akciğer hastalıklarının değerlendirilmesidir. İnterstisyel akciğer hastalıkları, amfizem veya fibrotik değişikliklerin varlığı, pulmoner hipertansiyonun etiyolojisinin değerlendirilmesine katkı sağlayabilmekte ve Grup 3 PH klinik sınıfı kapsamında değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır (7). Bu bağlamda Kontrastsız Toraks BT görüntülemede bir diğer sık bulgu mozaik atenüasyon paterni olup bölgesel perfüzyon farklılıklarını yansıtmaktadır. Kontrastsız Toraks BT görüntülemedeki mozaik atenüasyon paterni bulgusu CTEPH'da belirgin olmakla birlikte yalnızca CTEPH hastalarında değil küçük hava yolu hastalıklarında ve parankimal akciğer hastalıklarında da görülebilmektedir. Bu nedenle özgüllüğü sınırlıdır. Ek olarak mozaik atenüasyon paterni bulgusunun V/Q Sintigrafisi ve Kontrastlı Toraks BT/Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA) ile birlikte yorumlanması önerilmektedir. Kontrastsız BT görüntülemede mozaik atenüasyon paterni bulgusu dışında sentrilobüler yerleşimli buzlu cam opasiteleri, septal çizgilenmeler ve lenfadenopatiler saptanabilmektedir (35).

Kontrastlı Toraks BT görüntüleme, özellikle pulmoner damarların anatomik değerlendirilmesi açısından pulmoner hipertansiyon tanısında ve etiyolojinin belirlenmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA) görüntüleme pulmoner arterlerin ana, lobar, segmental ve subsegmental dallarını ayrıntılı biçimde değerlendirebilmekte ve CTEPH'a ait

yapısal değişikliklerin saptanmasına olanak tanımaktadır. CTEPH'un dolum defektleri (organize trombüs, damar duvarına yapışan trombüs dahil, damar kalibrasyonunda heterojenite), pulmoner arterlerdeki web veya bantlar, pulmoner arter retraksiyonu/genişlemesi ve mozaik perfüzyon bulguları CTEPH hastalarında çekilen BTPA görüntülemelerde en sık saptanan bulgulardır. Ek olarak, Kontrastlı BT görüntüleme incelemeleri RV duvar kalınlığı, RV/LV çap oranı ve interventriküler septum pozisyonu gibi parametreler aracılığıyla RV yüklenmesinin derecesi hakkında da bilgiler sunmaktadır. Bununla birlikte, Kontrastlı BT görüntülemenin distal ve mikrovasküler düzeydeki hastalığı saptamadaki duyarlılığı sınırlıdır. Bu nedenle normal bir Kontrastlı Toraks BT /BTPA görüntüleme sonucu, CTEPH'u kesin olarak dışlamak için yeterli kabul edilmemektedir (35,43).

Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA) görüntüleme pulmoner arterlerin segmental ve subsegmental düzeyde ayrıntılı değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır. Bu sayede pulmoner arterlerdeki olası kronik tromboembolik lezyonların lokalizasyonunu ve yaygınlığını yüksek doğrulukla ortaya koymaktadır. Bu nedenlerden ötürü DSA görüntüleme hem CTEPH tanısının doğrulanmasında hem de tedavi seçeneklerinin (cerrahi veya perkütan girişim) değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Pulmoner endarterektomi veya balon pulmoner anjiyoplasti gibi girişimsel tedaviler planlanmadan önce, DSA görüntüleme ile elde edilen ayrıntılı pulmoner vasküler haritalama hayati önem taşır. Ancak DSA görüntülemenin invaziv bir yöntem olması, iyotlu kontrast kullanımı ve radyasyon maruziyeti gibi dezavantajları nedeniyle, yalnızca uygun seçilmiş hastalarda ve deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir (7,44,45).

Ek olarak son yıllarda Dual-Enerjili BT (DEBT) görüntüleme ve İyot Subtraksiyon Haritalaması görüntüleme kullanılarak akciğer perfüzyonu hakkında bilgiler edinilebilmektedir. Bu bilgiler CTEPH'un tanısal sürecinde yararlı olabilmektedir. Fakat tanısal değerleri ve tanı sürecindeki konumları net olarak belirlenmemiştir (7,46,47).

Sonuç olarak Kontrastsız Toraks BT görüntüleme, Kontrastlı Toraks BT görüntüleme ve DSA görüntüleme, pulmoner hipertansiyon tanı sürecinde birbirini tamamlayan yöntemler olarak değerlendirilmelidir. V/Q Sintigrafisi'nde uyumsuz

perfüzyon defektleri saptanan ve CTEPH şüphesi bulunan hastalarda, Kontrastlı Toraks BT görüntüleme ve ardından DSA görüntüleme ile ileri anatomik değerlendirme yapılması önerilmektedir. Bu görüntüleme yöntemlerinin bütüncül yaklaşımı hem tanının doğrulanmasını hem de uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesini mümkün kılabilmektedir.

2.4.1.8. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kardiyak Manyetik Rezonans (KMR) görüntüleme, PH değerlendirmesinde sağ ventrikül morfolojisi, fonksiyonu ve RV-PA etkileşimini yüksek doğrulukla ortaya koyabilen non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Ekokardiyografiye kıyasla daha yüksek uzaysal çözünürlük sunması ve geometrik varsayımlara ihtiyaç duymadan kantitatif ölçümler yapılabilmesine olanak tanıması nedeniyle, özellikle sağ ventrikül değerlendirmesinde referans yöntem olarak kabul edilmektedir. Fakat KMR görüntüleme PH tanısında doğrudan hemodinamik ölçüm sağlamamaktadır. KMR görüntüleme PH hastalarında hastalık şiddetinin belirlenmesi, prognoz öngörüsü ve tedavi yanıtının izlenmesi açısından önemli bilgiler verebilmektedir (7).

PH'un patofizyolojisinde belirleyici unsur, artmış pulmoner basınçlar ve değişen pulmoner vasküler dirence karşı çalışan sağ ventrikülün adaptasyonu ve zaman içinde gelişen maladaptif yeniden şekillenmelerdir. KMR görüntüleme, sağ ventrikül hacimlerini, kütlesini ve ejeksiyon fraksiyonunu yüksek doğruluk ve tekrarlanabilirlikle ölçebilme avantajına sahiptir. Sağ ventrikül end-diyastolik ve end-sistolik hacimlerinde artış, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve sağ ventrikül kütlesinde artış, PH'da sık izlenen bulgular arasında yer almaktadır ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca interventriküler septumun düzleşmesi veya sol ventriküle doğru yer değiştirmesi KMR görüntülemede net biçimde gösterilebilen bir diğer bulgu olup, sağ ventrikül basınç yüklenmesini yansıtmaktadır ve özellikle bu bulgunun ileri evre PH hastalarında belirginleştiği gösterilmiştir (48).

KMR görüntüleme, yalnızca kardiyak boşlukların değil, aynı zamanda pulmoner arterin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerinin değerlendirilmesine de olanak tanımaktadır. Pulmoner arter çapında artış, damar elastisitesinde azalma ve anormal pulmoner akım paternleri, pulmoner vasküler hastalığın bulguları olarak

kabul edilmektedir. Faz kontrast KMR görüntüleme teknikleri ile pulmoner arter akım hızı ve akım volümü ölçülebilmekte, böylece pulmoner vasküler sertlik ve RV-PA arasındaki eşleşmenin sonuçları hakkında ek bilgiler elde edilebilmektedir. Bu parametrelerin bozulması, artmış pulmoner vasküler direnç ve PH hastalarında kötü klinik prognoz ile ilişkilendirilmiştir (49).

KMR görüntülemenin önemli üstünlüklerinden biri de doku karakterizasyonu sağlayabilmesidir. KMR görüntülemelerdeki geç gadolinyum tutulumu (LGE), pulmoner hipertansiyon hastalarında sıklıkla interventriküler septumun sağ ventrikül insersiyon bölgelerinde izlenir. Bu tutulum paterni, kronik mekanik stres ve fibrotik yeniden şekillenme ile ilişkilendirilmekte olup, hastalık süresi ve şiddeti ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Ek olarak PH hastalarının KMR görüntülemelerinde LGE varlığının ve yaygınlığının, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunu gösterdiği ve PH hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (50).

KMR görüntüleme ile elde edilen birçok parametre, PH'da prognostik belirteç olarak kullanılabilmektedir. Özellikle sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (RVEF), sağ ventrikül hacimleri ve kütlesindeki artış, klinik kötüleşme ve mortalite ile güçlü şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir. PH hastalarının tedavi süreçlerinde KMR görüntülemenin tekrarlanması, sağ ventrikül yeniden şekillenmesindeki değişikliklerin izlenmesine olanak tanıyarak tedavi yanıtının objektif değerlendirilmesini mümkün kılabilmektedir. Bu yönüyle KMR görüntüleme PH hastaların hem tanı anında hem de takipte kullanılabilmektedir (49).

Her ne kadar KMR görüntüleme PH değerlendirmesinde kapsamlı bilgiler sunsa da pulmoner arter basınçlarını ve pulmoner vasküler rezistansı doğrudan ölçememektedir. Bu nedenle kesin tanı ve hemodinamik sınıflama açısından sağ kalp kateterizasyonu gerekmektedir. Ayrıca ileri böbrek yetmezliği, implante metalik cihazlar ve hasta uyumsuzluğu gibi durumlar KMR görüntüleme kullanımını sınırlayabilmektedir. Bu nedenlerle KMR görüntüleme, klinik, ekokardiyografik ve invaziv hemodinamik verilerle birlikte bütüncül bir yaklaşım içinde değerlendirilmelidir.

2.4.1.9. Kan Testleri ve İmmünoloji

Pulmoner Hipertansiyon (PH) tanısında kan testleri, hastalığın doğrudan tanısını koydurmaktan ziyade etiyolojik sınıflamanın yapılması, eşlik eden sistemik hastalıkların saptanması, sağ ventrikül yüklenmesinin değerlendirilmesi ve prognozun öngörülmesi açısından önemli katkılar sağlamaktadır. Bu nedenle laboratuvar incelemeleri, PH tanısal algoritmasında tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir. BNP ve NT-proBNP, sağ ventrikül duvar gerilimini yansıtan biyokimyasal belirteçler olup, pulmoner hipertansiyonlu hastalarda sıklıkla yükselmiş olarak saptanmaktadır. Bu belirteçlerdeki artış, sağ ventrikül disfonksiyonu ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir. BNP/NT-proBNP düzeyleri tanı sürecinde olduğu kadar, hastalık şiddetinin değerlendirilmesi ve takipte risk sınıflaması açısından da kullanılmaktadır. Ek olarak PH tanı sürecinde tam kan sayımı, serum elektrolit düzeyleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, üre ve ürik asit düzeyleri, demir parametreleri (ferritin, demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu) ve tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. Bağ doku hastalıkları PH etiyolojisindeki önemli nedenlerden biri olduğundan dolayı immünolojik ve otoimmün değerlendirme amacıyla antinükleer antikor (ANA), antisentromer antikor ve anti-Ro antikorları başta olmak üzere temel immünolojik laboratuvar testleri tanı sürecinde yapılmalıdır. Ayrıca hepatit virüsleri ve HIV açısından serolojik testler de yapılmalıdır. Bağ doku hastalığı veya CTEPH olan hastalarda antifosfolipid antikoru, lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikoru, anti-β2-glikoprotein antikor testleri yapılmalı ve hastanın trombofili taraması yapılması önerilir (7,51).

Kan testleri ve immünolojik incelemeler, PH tanısında tek başına tanı koydurucu olmamakla birlikte, hastalığın etiyolojisinin belirlenmesi, eşlik eden durumların saptanması ve prognozun değerlendirilmesinde önemlidir. Bu testlerin sonuçları, görüntüleme yöntemleri ve invaziv hemodinamik değerlendirme ile bütüncül olarak birlikte ele alınmalıdır (7).

2.4.1.10. Batın Ultrasonografisi

Batın ultrasonografisi, pulmoner hipertansiyon (PH) tanısında doğrudan tanı koydurucu bir yöntem olmamakla birlikte, sağ kalp yetmezliğine sekonder gelişen

sistemik konjesyon bulgularının değerlendirilmesi ve altta yatan etiyolojik faktörlerin araştırılması açısından önemli bir tamamlayıcı görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle batın ultrasonografisi, PH tanısal algoritmasında destekleyici bir rol üstlenmektedir.

PH'un ilerleyen evrelerinde gelişen sağ ventrikül yetmezliğine bağlı olarak, batın ultrasonografisinde hepatomegali, karaciğerde konjesyon ve konjesyona sekonder parankimal değişiklikler ve asit gibi bulgular saptanabilir. Hepatik venlerde ve IVC'da dilatasyon, sağ kalp yetmezliğine sekonder gelişen artmış santral venöz basıncın dolaylı göstergeleri olarak değerlendirilmektedir (52).

Batın ultrasonografisi, PH'un etiyolojik sınıflandırılmasına katkı da sağlayabilmektedir. Portal ven çapında artış, splenomegali ve portal hipertansiyon bulguları, Porto-Pulmoner Hipertansiyon olasılığını düşündürmelidir. Bu bağlamda, kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde saptanan PH'un etiyolojisinin aydınlatılmasında ve Portal Hipertansiyon taramasında batın ultrasonografisi önemli bilgiler sunabilmektedir. Ayrıca, batın ultrasonografisi ile böbrek boyutları ve parankim özellikleri değerlendirilebilir; bu durum özellikle sistemik hastalıklar veya çoklu organ tutulumu ile seyreden PH olgularında ayırıcı tanıya katkı sağlar. Bununla birlikte, elde edilen bulguların spesifik olmadığı ve klinik, laboratuvar ve kardiyak görüntüleme verileri ile birlikte yorumlanması gerektiği unutulmamalıdır (7).

Sonuç olarak batın ultrasonografisi, PH tanısında sekonder organ etkilenmelerini ortaya koyan, sağ kalp yetmezliğinin sistemik yansımalarını değerlendiren ve belirli etiyolojik alt gruplar için yol gösterici olabilen bir yöntemdir.

2.4.1.11. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (CPET), PH şüphesi olan hastalarda egzersiz intoleransının mekanizmasını ortaya koymak, pulmoner vasküler hastalığı olası diğer kardiyak ve/veya solunumsal nedenlerden ayırt etmek ve fonksiyonel kapasiteyi objektif olarak değerlendirmek amacıyla kullanılan ileri bir tanısal yöntemdir. CPET, doğrudan pulmoner arter basınçlarını ölçmemekle birlikte, egzersiz sırasında ortaya çıkan solunumsal ve dolaşımsal yanıtları analiz ederek

pulmoner dolaşımdaki patolojik değişikliklere dair önemli dolaylı bilgiler sunmaktadır.

PH'da egzersiz kapasitesindeki azalma, temel olarak sınırlı kardiyak debi artışı, artmış pulmoner vasküler direnç ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ile ilişkilidir. CPET sırasında ölçülen pik oksijen tüketimi (VO_2 peak) genellikle azalmış olup, bu durum hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkilendirilmektedir. Düşük VO_2 peak değerleri, sağ ventrikülün egzersiz sırasında artan dolaşımsal gereksinimlere yanıt veremediğini düşündürmektedir (53).

Ventilatuvar yanıtın değerlendirilmesinde karbondioksit ventilasyon eşdeğerliliğinde (VE/VCO_2 eğimi) artış PH için karakteristik parametrelerden biridir. Artmış VE/VCO_2 eğimi, ventilatuvar verimsizliği ve artmış fizyolojik ölü boşluğu yansıtarak pulmoner vasküler hastalık lehine yorumlanmaktadır. Benzer şekilde, egzersiz sırasında end-tidal parsiyel karbondioksit basıncının ($PETCO_2$) düşük olması veya artış göstermemesi, pulmoner kan akımındaki yetersizliği ve/veya alveolokapiller membranda difüzyon bozukluğunu düşündürmektedir (53).

CPET, PH açısından risk faktörü bulunan hasta gruplarında da kullanılabilmektedir. Sistemik Skleroz hasta popülasyonunda yapılan CPET'nde VO_2 peak değeri normal sınırlarda saptanan hastalarda, Sistemik Skleroz hastalığına PH'un eşlik etme olasılığının düşük olduğu bildirilmiştir (54).

CPET, PH'un ayırıcı tanısında da önemli bir role sahiptir. Sol kalp hastalıkları, primer akciğer hastalıkları ve periferik kas disfonksiyonu gibi egzersiz intoleransına yol açabilen durumlar, CPET aracılığıyla pulmoner vasküler hastalıktan ayrılabilmektedir. Bu yönüyle CPET; özellikle istirahatte belirgin semptomu olmayan, sınırda bulguları olan ve belirgin hemodinamik bozukluk saptanmayan hastalarda tanısal süreci destekleyici bilgiler sunmaktadır.

Sonuç olarak CPET sonuçlarının tek başına tanı koydurucu olmadığı, klinik değerlendirme, ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte bütüncül olarak birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. CPET PH tanı sürecinde tamamlayıcı ve fonksiyonel bir değerlendirme yöntemi olarak kullanılmaktadır.

2.4.1.12. Sağ Kalp Kateterizasyonu

Sağ Kalp Kateterizasyonu (SKK), PH tanısında altın standart yöntem olup, pulmoner hemodinamik verilerin doğrudan ve güvenilir biçimde ölçülmesini sağlamaktadır.

Non-invaziv yöntemlerle PH şüphesi saptanan hastalarda, tanının kesinleştirilmesi, hemodinamik sınıflamanın yapılması ve uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi amacıyla SKK yapılması gerekmektedir. SKK standardize edilmiş protokoller doğrultusunda uzmanlık ve titiz metodoloji gerektirmektedir. PH'da kardiyopulmoner hemodinaminin değerlendirilebilmesi için tüm ölçümlerin yapılması ve ölçümler üzerindeki verilerden de hesaplamaların yapılması gerekmektedir. SKK ile elde edilen hemodinamik verilerin, hastanın semptomları, muayene bulguları, ekokardiyografi başta olmak üzere diğer tanı yöntemleriyle birlikte bütüncül olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (7).

Çizelge 2.12. SKK parametreleri

Ölçülen Değişkenler	**Normal Aralık**
RA Basıncı	2-6 mmHg
Pulmoner Arter Basıncı, sistolik (sPAB)	15-30 mmHg
Pulmoner Arter Basıncı, diyastolik (dPAB)	4-12 mmHg
Pulmoner Arter Basıncı, ortalama (mPAB)	8-20 mmHg
Pulmoner Arter Wedge Basıncı (PAWB)	≤ 15 mmHg
Kalp Debisi (CO)	4-8 l/dk
Karışık Venöz Oksijen Satürasyonu (SvO_2)[a]	%65-80
Arteriyal Oksijen Satürasyonu ($SatO_2$)	%95-100
Sistemik Kan Basıncı	120/80 mmHg
Hesaplanmış Parametreler	
Pulmoner Vasküler Rezistans (PVR)[b]	0,3-2 WU
Pulmoner Vasküler Rezistans İndeksi (PVRI)	3-3,5 WU*m^2
Total Pulmoner Rezistans (TPR)[c]	< 3 WU
Kardiyak İndeks (CI)	2,5-4 l/dk* m^2
Atım Hacmi (SV)	60-100 ml
Atım Hacmi İndeksi (SVI)	33-47 ml/ m^2
Pulmoner Arteriyal Kompliyans (PAC)[d]	> 2,3 ml/mmHg

- WU: Wood Ünitesi

[a] SvO_2 > %75 olduğunda intrakardiyak şant olasılığını dışlamak için oksimetrik çalışma yapılması önerilir.

[b] PVR = (mPAB – PAWB)/CO

[c] TPR = mPAB/CO

[d] PAC = SV/(sPAB – dPAB)

* 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

SKK öncesinde hasta hazırlığı, işlem kadar önemlidir. İşlem öncesinde başta nabız ve tansiyon olmak üzere hastanın vital bulgularının stabil aralıkta olması ve hastanın volüm durumunun övolemik olması gerekmektedir. SKK sırasında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar şunlardır;

- Referans seviyesi olarak supin pozisyonda yatan bir hasta için LA seviyesi kullanılmalıdır. Bu seviye supin pozisyonda yatan bir hasta için mid-aksiller çizgi hizasında bulunmakta olup sternum ile yatak yüzeyinin orta noktasının hizasındadır. Bu seviye referans seviyesi olarak kullanılmalıdır ve harici basınç transdüserleri bu seviyede konumlandırılmalı ve sıfırlanmalıdır (55).
- Sağ atriyum, sağ ventrikül, pulmoner arter ve pulmoner arter uç konumundan tekrarlayan basınçlar alınmalıdır.
- Tüm basınç kayıtları ekspiryum sonunca (nefes tutma manevrası olmaksızın) alınmalıdır. Solunum döngüsü esnasında büyük intratorasik basınç değişiklikleri olan hastalarda (örneğin KOAH, Obezite …) en az üç ila dört solunum döngüsü üzerinden alınan ortalamaların kullanılması da yapılabilir.
- Yüksek doğruluğa sahip basınç traseleri kullanılmalıdır.
- Hastaların SvO_2 ve $SatO_2$ değerlerine bakılmalı ve SvO_2 > %75 olan ve sol-sağ şanttan şüphelenilen hastalarda oksimetrik çalışma da yapılmalıdır.
- Oksimetrik çalışma için kan örnekleri IVC'dan, SVC'dan ve PA'den alınmalı ve basamaklı olarak değerlendirilmelidir.
- Kardiyak debi, termodilüsyon ya da doğrudan Fick yöntemi kullanılarak ölçülmelidir. İntrakardiyak şantlı hastalarda, enjektatın erken dönemde yeniden dolaşıma girmesi nedeniyle termodilüsyon yöntemi ile debi hesaplanması hatalı olabilir. Doğrudan Fick yöntemi, O_2 alımının doğrudan ölçümünü gerektirmesi nedeniyle yaygın kullanıma uygun bir teknik değildir. O_2 alımının tahmini değerlerini kullanan dolaylı (indirekt) Fick yöntemi ise kabul edilebilir bir yöntem olmakla birlikte yeterince güvenilir değildir (56).
- PAWB trasesi kaydı mümkünse üç ölçüm alınmalı ve ekspiryum sonu basınçların ortalaması kaydedilmelidir. Doğru bir PAWB ölçümünün teyidi amaçlı balon uç pozisyonda şişirilmiş durumdayken kan örneği alınması

düşünülebilir çünkü PAWB sol atriyal basıncının indirekt göstergesi olduğundan bu kan sistemik kanla aynı satürasyona sahiptir.

- Optimal PAWB trasesi kaydı alınamamışsa, LV basınç trasesi kaydı alınarak LVEDP ölçümü yapılabilir.

SKK'nun standart protokollere sahip olması ve uzmanlık gerektirmesi nedeniyle PH merkezlerinde yapılması önerilir. PH merkezlerinde yapıldığı takdirde ciddi majör advers olay ve işlemle ilgili mortalite sıklığı düşük olarak bildirilmiştir. Her ne kadar nadir de olsa SKK'nun en korkulan komplikasyonu pulmoner arter perforasyonudur (57).

SKK'nun kontrendikasyonları RV veya RA'da bilinen trombüs veya tümöral yapı varlığı, yakın zamanda (< 1 ay) implante edilmiş kalp pili varlığı, mekanik sağ kalp kapakçığı varlığı, TriClip varlığı ve akut enfeksiyondur.

2.4.1.13. Vazoreaktivite Testi

Vazoreaktivite testi, Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon'un (PAH) tanısal değerlendirilmesinde seçilmiş hasta gruplarında kullanılan invaziv bir yöntemdir ve SKK sırasında yapılmaktadır. Testin temel amacı, pulmoner vasküler yatakta akut ve geri dönüşümlü vazodilatasyon yanıtı gösteren hastaların belirlenmesidir. Bu yanıtın saptanması, özellikle İdiopatik, Herediter veya İlaç/Toksin İlişkili PAH olgularında tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından klinik önem taşımaktadır (7).

Vazoreaktivite testi, SKK esnasında inhale nitrik oksit (NO), inhale ilioprost veya intravenöz epoprostenol aracılığıyla yapılmaktadır. İntravenöz adenozin ise sık görülen yan etkileri olması nedeniyle artık vazoreaktivite testinde önerilmemektedir (7,58).

Çizelge 2.13. PAH hastalarında vazoreaktivite testi ajanları

Bileşik	Uygulama Yolu	Yarı ömür	Doz	Süre
Nitrik Oksit	İnhalasyon	15-30 sn	10-20 p/dk	5-10 dk
İlioprost	İnhalasyon	30 dk	5-10 µg	10-15 dk
Epoprostenol	İntravenöz	3 dk	2-12 ng/kg/dk	10 dk

* 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır

Kardiyak debinin artmış veya değişmemiş olduğu durumda mPAB değerinin 40 mmHg ve altında düşmesi ve ≥ 10 mmHg değerinden daha fazla düşüş olması vazoreaktivite testine pozitif yanıt olarak tanımlanmaktadır. Bu kriterler, pulmoner vasküler yatakta belirgin ve klinik olarak anlamlı bir vazodilatör yanıtı tanımlamaktadır. Pozitif vazoreaktivite testi saptanan hastalar, uzun dönem yüksek doz kalsiyum kanal blokeri tedavisinden fayda görebilecek sınırlı bir hasta grubunu oluşturmaktadır.

Vazoreaktivite testi ek olarak HFrEF hastalarında kalp nakli öncesinde değerlendirmede ve şantlı konjenital kalp hastalarında defekt kapatılması öncesi değerlendirmede kullanılabilmektedir.

Sonuç olarak vazoreaktivite testi, sınırlı ancak doğru seçilmiş hasta grubunda prognostik ve terapötik açıdan yol gösterici bir değerlendirme aracı olup, PAH yönetiminde bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımına katkı sağlamaktadır.

2.4.1.14. Egzersiz Sağ Kalp Kateterizasyonu

Egzersiz SKK, egzersiz sırasındaki kardiyopulmoner hemodinaminin değerlendirilmesinde ve egzersiz PH'un değerlendirilmesinde altın standart tanı yöntemidir. Egzersiz SKK, istirahat halinde hemodinamik ölçümlerin normal veya sınırda olduğu ancak eforla ortaya çıkan dispne gibi semptomların pulmoner vasküler hastalık veya sol kalp hastalığı kaynaklı olabileceğinden şüphelenilen olgularda tanısal değere sahiptir. Ayrıca PAH ve CTEPH riski taşıyan bireylerde egzersiz SKK sırasında elde edilen hemodinamik veriler, fonksiyonel kapasite ve prognoz hakkında ek bilgiler de sağlayabilmektedir. Tanısal verimliliği artırmak amacıyla egzersiz SKK, kardiyopulmoner egzersiz testi (CPET) ile kombine edilebilmektedir (7,59,60).

Egzersiz SKK'nda, kademeli artan (adım veya rampa) egzersiz protokolleri sırasında tekrarlayan hemodinamik ölçümler yapılması, pulmoner dolaşımın egzersize verdiği yanıtın ayrıntılı olarak değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Her egzersiz düzeyinde ölçülmesi gereken temel parametreler arasında mPAB, sPAB, dPAB, PAWB, CO, kalp hızı ve sistemik kan basıncı yer almaktadır. Buna ek olarak RA basıncı, SvO_2 ve $SatO_2$ en azından istirahat ve zirve egzersiz aşamasında değerlendirilmesi önerilmektedir. Egzersiz TPR, PVR ve CI

hesaplanmalı; zirve egzersizde arteriyovenöz oksijen farkı belirlenmelidir. mPAB/CO ve PAWB/CO eğimlerinin hesaplanması, egzersize bağlı hemodinamik anormalliklerin yorumlanmasında kritik öneme sahiptir (7,61,62).

Erken evre pulmoner vasküler hastalığı olan bireylerde, istirahatte PVR normal veya hafif artmış olabilir ve egzersiz sırasında pulmoner arter basıncında orantısız bir artış gözlenebilir. Bu durum, mPAB/CO eğiminin 3 mmHg/l/dk'nın üzerinde olması ile karakterizedir ve genellikle PAWB/CO eğimi 2 mmHg/l/dk'nın altında kalır. Buna karşılık istirahatte normal mPAB değerine sahip olan HFpEF ve/veya dinamik MY gibi sol kalp disfonksiyonu olan hastalarda istirahatte normal olan PAWB değerinin egzersiz sırasında belirgin şekilde yükselmesi dikkat çekmektedir. Bu hastalarda hem mPAB değeri hem de PAWB değerinin kardiyak debiye göre belirgin olarak artar (hem mPAB/CO eğiminde hem de PAWB/CO eğiminde artış saptanmaktadır) ve postkapiller mekanizmayı düşündürmektedir (7).

Güncel veriler, PAWB/CO eğiminin 2 mmHg/l/dk'nın üzerinde olmasının, özellikle istirahatte PAWB değerleri sınırda olan (12-15 mmHg) hastalarda egzersiz sırasında patolojik sol kalp dolum basıncı artışını ve kardiyak egzersiz kısıtlılığını saptamada yararlı olabileceğini göstermektedir (63–65). Supin egzersiz sırasında PAWB değerinin 25 mmHg'nın üzerine çıkması, HFpEF tanısı açısından destekleyici kabul edilmektedir (66). Akciğer hastalığı bulunan bireylerde ise egzersizle artan intratorasik basınçlar pulmoner arter basıncındaki yükselmeye katkıda bulunabilir; bu durum eş zamanlı sağ atriyal basınç artışı ile ayırt edilebilir (67).

Ayrıca egzersiz hemodinamik yanıtlarının yaşa bağımlı olduğu ve sağlıklı yaşlı bireylerde mPAB/CO ve PAWB/CO eğimlerinin sağlıklı gençlere kıyasla daha dik olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (4,68).

Mevcut veriler ışığında, egzersiz SKK'nun, istirahat kateterizasyonu ve CPET'ne kıyasla ek bir komplikasyon riski taşımadığı bildirilmektedir. Bununla birlikte yöntem, standardizasyon gereksinimi ve invaziv doğası nedeniyle rutin tanısal algoritmada yer almamakta; seçilmiş hastalarda, deneyimli merkezlerde ve dikkatli klinik değerlendirme eşliğinde uygulanması önerilmektedir. Elde edilen bulgular mutlaka klinik tablo, muayene bulguları, diğer tanı yöntemleri ve istirahat SKK ile elde edilen hemodinamik veriler ile birlikte değerlendirilmelidir.

2.4.1.15. Sıvı Yükleme Testi

Sıvı yükleme testi, istirahat SKK'nda PAWB normal veya sınırda saptanan (≤ 15 mmHg), ancak klinik olarak sol kalp hastalığı şüphesi bulunan hastalarda gizli postkapiller pulmoner hipertansiyonun ortaya konulmasında kullanılan tamamlayıcı bir invaziv değerlendirme yöntemidir. Bu testin temel amacı, istirahatte normal görünen sol kalp dolum basınçlarının, volüm yüklenmesi sonrasında patolojik düzeylere yükselip yükselmediğini değerlendirmektir (7).

Test sırasında genellikle izotonik salin solüsyonu (yaklaşık 500 ml – 7/10 ml/kg), kısa sürede (5-10 dakikada) intravenöz olarak uygulanır ve sıvı yüklemesi öncesi ve sonrasında sağ kalp kateterizasyonu ile hemodinamik ölçümler tekrarlanır. Özellikle PAWB değerinde meydana gelen değişiklikler testin yorumlanmasında belirleyicidir. Sağlıklı bireylerde ve izole prekapiller pulmoner vasküler hastalıkta, sıvı yüklemesi sonrasında PAWB değeri sınırlı düzeyde artış gösterirken, sol kalp fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda belirgin bir PAWB yükselmesi izlenmektedir (7).

Güncel veriler, sıvı yüklemesini takiben PAWB değerinin18 mmHg'nin üzerine çıkmasının, istirahatte normal PAWB değerlerine rağmen sol kalp kaynaklı dolum basıncı artışını düşündürdüğünü ortaya koymaktadır. Bu bulgu, HFpEF olan hastalarda klinik açıdan önemlidir ve postkapiller pulmoner hipertansiyon tanısını destekler. Bu yönüyle sıvı yükleme testi, prekapiller pulmoner arteriyel hipertansiyon ile sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonun ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır (69,70).

PAH hasta gruplarında ise sıvı yükleme testi sonuçlarına ait yeterli veri bulunmamaktadır. Çünkü mevcut sıvı yükleme testiyle ilgili veriler Grup 2 PH ve HFpEF çalışmalarından elde edilmiştir.

Sıvı yükleme testi, egzersiz SKK'na alternatif veya tamamlayıcı bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir. Egzersiz SKK sırasında elde edilen dinamik verilerle karşılaştırıldığında, sıvı yükleme testinin teknik olarak daha kolay uygulanabilir olduğu; ancak egzersizin fizyolojik stresini tam olarak yansıtmayabileceği bilinmektedir. Bu nedenle sıvı yükleme testi sonuçları mutlaka klinik, muayene bulguları, ekokardiyografi, egzersiz testleri ve diğer invaziv/noninvaziv verilerle birlikte yorumlanmalıdır.

Mevcut kılavuzlar, sıvı yükleme testinin rutin tanısal algoritmanın bir parçası olarak değil, seçilmiş olgularda ve deneyimli merkezlerde uygulanmasını önermektedir. Uygun hasta seçimi yapıldığında, bu test gizli sol kalp hastalığının saptanmasına katkı sağlayarak yanlış prekapiller pulmoner hipertansiyon tanısını ve buna bağlı uygunsuz tedavi yaklaşımlarını önleyebilmektedir.

2.4.1.16. Genetik Danışmanlık ve Test

Genetik danışmanlık ve genetik testler, özellikle Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon'un (PAH) belirli alt tiplerinde tanısal değerlendirme ve risk sınıflamasının önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. PAH ile ilişkili gen mutasyonları; İdiyopatik PAH, Kalıtımsal PAH, Pulmoner Veno-oklüzif Hastalık / Pulmoner Kapiller Hemanjiyomatozis (PVOH/PCH) ve anoreksijen kullanımına bağlı PAH olgularında tanımlanmıştır. Bu nedenle genetik değerlendirme, halihazırda PAH tanısı almış hastalar için önerilmekte olup; asemptomatik ancak PAH riski altındaki bireylerin taranmasından ziyade tanısı kesinleşmiş olgulara yöneliktir. PAH tanısı bulunan tüm hastalar, hastalığın genetik bir zemine sahip olabileceği ve aile bireylerinde mutasyon taşıyıcılığına bağlı artmış PAH riski bulunabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu yaklaşım, aile bireylerinde erken farkındalık, tarama ve zamanında tanı konulmasına olanak sağlamaktadır (7,71).

Genetik test yapılmasa dahi, hastaların birinci derece akrabalarının pulmoner hipertansiyonun erken belirti ve semptomları konusunda bilgilendirilmesi önerilmektedir. Böylece olası bir hastalık gelişiminde tanısal gecikmelerin önüne geçilmesi hedeflenmektedir. Genetik test öncesinde, uygun şekilde eğitim almış PH uzmanları veya tıbbi genetik uzmanları tarafından genetik danışmanlık verilmesi kritik öneme sahiptir. Bu süreçte genetik penetransın değişkenliği, aile bireylerinin taşıyıcılık riski, üreme planlaması, genetik ayrımcılık olasılığı ve psikososyal etkiler ayrıntılı biçimde ele alınmalıdır. Özellikle asemptomatik aile bireylerinde genetik test planlanıyorsa, kapsamlı danışmanlık süreci vazgeçilmez kabul edilmektedir (7,71).

Ailesel genetik mutasyonun tanımlandığı durumlarda, ilgili mutasyon açısından negatif bulunan aile bireylerinin PAH gelişim riskinin genel popülasyon ile benzer olduğu kabul edilmektedir. Bu bilgi, gereksiz ileri tetkiklerin ve kaygının önlenmesi açısından önem taşımaktadır (7,71).

Kalıtımsal PAH olgularının büyük çoğunluğunda, BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor type 2) geninde heterozigot patojenik varyantlar saptanmaktadır. BMPR2 gen mutasyonları, hücresel proliferasyon ve apoptoz dengesinin bozulmasına yol açarak pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte, otozomal dominant BMPR2 gen mutasyonu taşıyıcılarının yalnızca bir kısmında klinik hastalık gelişmesi, genetik penetransın eksik olduğunu ve çevresel veya ek genetik faktörlerin hastalık fenotipini etkilediğini düşündürmektedir. Kadın cinsiyet, BMPR2 gen mutasyon taşıyıcılarında daha yüksek hastalık penetransı ile ilişkilendirilmiştir (71,72).

BMPR2 geni dışında, ATP13A3, AQP1, ABCC8, KCNK3, SMAD9, Sox17, CAV1, TBX4, EIF2AK4, KDR, ENG, ACVRL1 (ALK1), GDF2 gibi genlerdeki patojenik varyantların da PAH gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle biallelik EIF2AK4 mutasyonları, PVOH/PKH ile güçlü şekilde ilişkili olup, bu olgularda erken tanı ve uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından genetik testler kritik öneme sahiptir. TBX4 mutasyonları ise çocukluk çağında başlayan PAH ve gelişimsel akciğer anomalileri ile ilişkili bulunmuştur (7,71,72).

Öte yandan PAH ile ilişkili daha nadir genetik varyantların bir kısmı, ek sendromik özelliklerle birlikte seyredebilir. Bu nedenle klinisyenlerin ayrıntılı öykü alma ve fizik muayene yapması; gerektiğinde hedefe yönelik ek incelemeler planlaması önerilmektedir. Sendromik PAH formları, yeterli klinik sorgulama yapılmadığında gözden kaçabilmektedir.

Geniş hasta serilerinde yapılan genetik çalışmalar, TBX4, ALK1 ve ENG gibi genlerdeki mutasyonların, daha önce İdiyopatik PAH tanısı almış erişkin hastalarda en sık saptanan genetik bulgular arasında yer aldığı gösterilmiştir. Bu durum, söz konusu sendromların fenotipik olarak heterojen seyredebildiğini veya tanı anında karakteristik klinik özelliklerin fark edilmemiş olabileceğini düşündürmektedir. PAH ile ilişkili gen sayısının giderek artması, tek tek gen analizlerini pratik olmaktan çıkarmış; bunun yerine çoklu genlerin eş zamanlı olarak

değerlendirilebildiği yeni nesil sekanslama temelli gen panellerinin kullanımını ön plana çıkarmıştır. Bununla birlikte, gen panellerinin içeriğinin zamanla değişebileceği göz önünde bulundurularak, test öncesinde analiz edilen genlerin güncelliğinin kontrol edilmesi gerekmektedir (7,72,73).

Genetik danışmanlık, yalnızca test sonuçlarının yorumlanmasıyla sınırlı olmayıp, hastaya ve aile bireylerine hastalığın kalıtım paterni, olası klinik seyri ve tarama stratejileri hakkında bilgi verilmesini de kapsar. Özellikle Kalıtımsal PAH tanısı alan hastaların birinci derece akrabalarında, semptom varlığından bağımsız olarak klinik ve ekokardiyografik tarama önerilmektedir. Bununla birlikte, asemptomatik taşıyıcılarda rutin invaziv testler önerilmemekte; izlem stratejileri bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesine göre belirlenmesi önerilmektedir.

2.4.2. Tanısal Algoritma

Pulmoner Hipertansiyon (PH), heterojen etiyolojiye ve klinik seyire sahip bir hastalık grubu olup, erken tanı ve doğru sınıflama prognoz açısından belirleyici öneme sahiptir. Bu nedenle tanısal yaklaşım, sistematik ve basamaklı bir algoritma çerçevesinde ele alınmalıdır. 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu; tanı sürecini şüphe (Adım 1), tespit (Adım 2) ve teyit (Adım 3) olmak üzere üç ana basamakta tanımlamaktadır. PH açısından riske sahip hastaların tanısal değerlendirilmesi bu tanısal algoritma üzerinden değil, bireyselleştirilmiş olarak yapılmalıdır.

2.4.2.1. Adım 1 (Şüphe)

Tanısal sürecin ilk basamağını, PH'u düşündüren klinik bulguların fark edilmesi oluşturur. Hastalar sıklıkla eforla artan dispne, yorgunluk, egzersiz kapasitesinde azalma, göğüs ağrısı, presenkop veya senkop gibi özgül olmayan semptomlarla başvurmaktadır. Hastalık ilerledikçe periferik ödem, hepatomegali ve asit gibi sağ kalp yetmezliği temelinde bulgular tabloya eklenebilir. Bu nedenle yapılacak ilk değerlendirme; ayrıntılı tıbbi ve ailesel öykü alınmasını, kapsamlı bir fizik muayeneyi ve temel vital bulguların (kan basıncı, kalp hızı ve periferik oksijen satürasyonu) ölçülmesini içermelidir. İlk değerlendirme sırasında, semptomların

kardiyak veya solunumsal bir hastalığa bağlı olabileceği yönünde klinik ipuçları ortaya çıkabilmektedir.

Başlangıç değerlendirmesine ek olarak, biyokimyasal incelemeler ve istirahat elektrokardiyografisi tanısal süreci yönlendirebilir. Bu basamakta amaç, PH olasılığını değerlendirmek ve eşlik eden veya alternatif bir kardiyak ya da pulmoner patolojinin varlığını ortaya koymaktır. Eğer yapılan değerlendirmede PH dışında bir neden saptanırsa veya PH olasılığı düşük bulunursa, hasta saptanan nedene yönelik olarak yönetilmelidir.

Bu aşamada aynı zamanda kötü prognoz ile ilişkili alarm bulguların fark edilmesi büyük önem taşımaktadır. Hızla ilerleyen veya şiddetli semptomlar, ileri fonksiyonel sınıf (WHO-FC III–IV), RV yetmezliği bulguları, senkop, düşük kardiyak debi belirtileri, güçlükle tolere edilen aritmiler ve hemodinamik instabilite (hipotansiyon, taşikardi) acil değerlendirme gerektiren durumlardır.

Bu aşamada amaç, PH olasılığını göz önünde bulundurarak hastayı uygun ileri değerlendirmeye yönlendirmektir.

2.4.2.2. Adım 2 (Tespit)

Tanısal algoritmanın ikinci basamağında amaç, noninvaziv kardiyak ve pulmoner testler kullanılarak PH olasılığı belirlemektir. Bu aşamada transtorasik ekokardiyografi temel inceleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Ekokardiyografi, TRV değeri üzerinden Bernoulli eşitliği kullanılarak sPAB değerinin tahmini, RV boyut ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve eşlik eden kalp hastalıklarının saptanması açısından kritik bilgiler sunmaktadır.

Ekokardiyografik bulgulara ek olarak, akciğer fonksiyon testleri, göğüs radyografisi ve kardiyak biyobelirteç düzeyleri tanısal değerlendirmeye katkı sağlamaktadır. Bu incelemeler aynı zamanda sol kalp hastalığı, akciğer hastalıkları veya kronik tromboembolik hastalık gibi PH'nun olası nedenlerinin ön değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Orta veya yüksek PH olasılığı saptanan hastalar, ileri tanısal değerlendirme için uzman PH merkezlerine yönlendirilmelidir.

Bu aşamada ekokardiyografik olarak RV disfonksiyonu saptanması, kardiyak biyobelirteçlerin yükselmesi veya klinik/hemodinamik instabilitenin

varlığı alarm bulgular olup ileri tanısal değerlendirme için hastanın uzman PH merkezlerine yönlendirilmesi gerekmektedir.

2.4.2.3. Adım 3 (Teyit)

PH olasılığı orta veya yüksek olarak değerlendirilen hastalar ile PAH için risk faktörleri bulunan veya PE öyküsü olan bireyler, ileri değerlendirme amacıyla bir PH merkezine yönlendirilmelidir. Bu merkezlerde amaç, kapsamlı bir tanısal inceleme yaparak PH'un kesin tanısını koymak ve altta yatan etiyolojiyi belirlemektir.

Tanının doğrulanmasında SKK temel yöntemdir ve invaziv hemodinamik değerlendirme, klinik senaryoya göre uzman merkezler tarafından gerçekleştirilmelidir. Bu süreçte prekapiller ve postkapiller PH ayrımı yapılır ve hasta güncel klinik sınıflamaya göre uygun PH grubuna yerleştirilir. Tanısal algoritmanın bu son basamağı, doğru tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Bu aşamada hızla ilerleyen veya şiddetli semptomlar, ileri fonksiyonel sınıf (WHO-FC III–IV), RV yetmezliği klinik bulguları, senkop, düşük kardiyak debi belirtileri, güçlükle tolere edilen aritmiler ve kötüleşmiş hemodinamik durum (hipotansiyon, taşikardi) varlığı alarm bulgular olup hastaların hastane yatışı önerilmektedir.

2.4.3. Tarama ve Erken Tespit

PH, klinik belirtilerinin özgül olmaması ve hastalığın erken evrelerinde semptomların hafif seyretmesi nedeniyle sıklıkla geç tanı alan bir hastalık grubudur. Tanıdaki gecikme, hastalığın ilerlemiş evrede saptanmasına ve prognozun olumsuz etkilenmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle güncel yaklaşım, PH açısından yüksek risk taşıyan bireylerde tarama ve erken tespit stratejilerinin uygulanmasını ön plana çıkarmaktadır.

Tarama programlarının temel amacı, semptomlar belirginleşmeden önce hastalığın saptanması ve uygun tedaviye erken dönemde başlanabilmesidir.

PAH ve CTEPH için klinik kötüleşmeyi önleyebilen tedavilerin ve etkili girişimsel yöntemlerin geliştirilmiş olmasına rağmen, semptomların başlangıcı ile

PH tanısı arasındaki sürenin günümüzde hâlen iki yılın üzerinde olduğu bildirilmektedir (74,75). Bu gecikme nedeniyle hastaların önemli bir bölümü ileri evrede tanı almakta ve bu durum prognozu olumsuz etkilemektedir. Tanı süresinin kısaltılması, tedavilerin hastalığın daha erken evrelerinde başlanabilmesine ve hastalığın prognozunun iyileştirilmesine olanak sağlayabilmektedir (7).

Erken tanıyı kolaylaştırmak amacıyla çok yönlü bir yaklaşım önerilmektedir. Bu yaklaşımın ilk basamağını, PH prevalansının yüksek olduğu veya tanının klinik yönetimi belirgin biçimde etkilediği durumlarda, asemptomatik ancak yüksek riskli bireylerde tarama yapılması oluşturmaktadır. Sistemik Skleroz tanılı hastalar, BMPR2 gen mutasyon taşıyıcıları, Kalıtımsal PAH tanılı bireylerin birinci derece akrabaları ve karaciğer transplantasyonu değerlendirmesi yapılan hastalar bu gruplar arasında yer almakta olup, bu popülasyonlarda PH'un erken dönemde saptanması klinik açıdan anlamlı kabul edilmektedir (7).

İkinci basamakta amaç, asemptomatik taramanın önerilmediği ancak riskin tamamen göz ardı edilemeyeceği hasta gruplarında, semptom geliştiği anda erken tanının hedeflenmesidir. Portal Hipertansiyon, HIV enfeksiyonu ve Sistemik Skleroz dışı bağ dokusu hastalıkları bu gruba örnek teşkil etmektedir. Bu olgularda PH prevalansı daha düşük olmakla birlikte, açıklanamayan dispne veya egzersiz intoleransı gibi bulguların erken dönemde değerlendirilmesi, tanısal gecikmenin önlenmesi açısından önemlidir (7).

Üçüncü basamakta amaç ise popülasyon temelli erken tespit stratejilerinin uygulanmasıdır. Pulmoner emboli sonrası izlem klinikleri, dispne poliklinikleri veya sağlık hizmeti kullanım paternleri üzerinden riskli olarak tanımlanan bireylerde erken tanı yaklaşımlarının kullanılması, PH'un daha erken evrede saptanmasına katkı sağlayabilmektedir. Bu tür stratejiler, hastaların semptomları nedeniyle doğrudan başvurmadığı durumlarda dahi tanı sürecini başlatmayı hedeflemektedir (7).

Tarama kavramı, PH açısından risk taşıyan ancak henüz semptomu olmayan bireylerde hastalığı ortaya koymak amacıyla testlerin sistematik biçimde uygulanması olarak tanımlanmaktadır. Tarama araçlarının etkinliği en çok Sistemik Skleroz tanılı hastalarda değerlendirilmiştir (76–78). Fakat bu tarama yöntemleri farklı risk gruplarında da kullanılabilmektedir. Kan biyobelirteçleri (BNP veya NT-

proBNP), EKG, ekokardiyografi (öncelikle istirahatteki sPAB değerinin hesaplanması, şüpheli olgularda egzersizle de değerlendirmenin yapılması), SFT (DLCO ve FVC/DLCO oranı) ve CPET dahil olmak üzere egzersiz testleri tarama amaçlı kullanılabilmektedir (7).

Sonuç olarak PH'da tarama ve erken tespit, genel popülasyona yönelik bir uygulamadan ziyade, seçilmiş risk gruplarına odaklanan ve çok yönlü bir yaklaşımı gerektirmektedir. Bu stratejilerin etkin biçimde uygulanması, tanı gecikmesini azaltarak hastaların daha erken evrede uygun tedavilere erişmesini ve uzun dönem klinik sonuçların iyileştirilmesini hedeflemektedir.

2.4.3.1. Sistemik Skleroz

Sistemik Skleroz (SSc), PAH gelişimi açısından en yüksek risk taşıyan bağ dokusu hastalıklarından biridir. SSc'ye bağlı PAH, hastalığın en önemli mortalite nedenlerinden biri olup, çoğu zaman non-spesifik semptomlar nedeniyle geç evrelerde tanı almaktadır. Bu nedenle SSc tanılı hastalarda pulmoner hipertansiyonun erken evrede saptanması, hastalığın doğal seyrini ve prognozu belirgin biçimde etkileyebilecek kritik bir klinik hedef olarak kabul edilmektedir (7).

SSc tanılı hastalarda PAH prevalansı %5–19 arasında, yıllık PAH insidansı ise %0,7–1,5 arasında bildirilmektedir (78–81). SSc tanılı hastalarda PAH gelişiminin sıklığı ve hastalığın prognoz üzerindeki belirgin olumsuz etkisi, bu hasta grubunda erken tanının önemini ön plana çıkarmaktadır. Nitekim tarama programlarının değerlendirildiği çalışmalarda, PAH tanısı tarama yoluyla konulan hastalarda hemodinamik bozulmanın daha hafif olduğu ve sağkalımın, tarama uygulanmayan eş zamanlı hasta gruplarına kıyasla daha iyi seyrettiği gösterilmiştir (82,83). Bu bulgular, SSc tanılı hastalarda PAH için düzenli taramanın güçlü bir gerekçesini oluşturmaktadır (7).

SSc tanılı hastaların PAH taramasında ekokardiyografinin veya diğer tanısal testlerin tek başına kullanımı yeterli değildir. Bu nedenle, klinik özellikler, ekokardiyografik bulgular, solunum fonksiyon testleri ve biyokimyasal belirteçlerin birlikte değerlendirildiği çok parametreli tarama algoritmaları geliştirilmiştir. Bu çok parametreli tarama algoritmaları yalnızca ekokardiyografi,

NT-proBNP veya solunum fonksiyon testlerinin tek başına kullanımına kıyasla birlikte algoritmanın parçası olarak kullanımının tanısal doğruluğu artırdığı ve hastaların daha erken PAH evrelerinde saptanmasına olanak sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle, SSc tanılı hastaların PAH taramasında çok parametreli tarama algoritmalarının kullanılması önerilmektedir (7,77,84,85).

SSc tanılı hastaların taramanın ne sıklıkla yapılması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği bulunmamakla birlikte, mevcut kanıtlar doğrultusunda asemptomatik SSc tanılı hastaların yıllık taramanın yeterli olduğu kabul edilmektedir. Yıllık taramanın önerildiği bir çalışmada SSc tanılı hastaların PAH taramasında tanının çoğunlukla ilk taramada konulduğu, ancak sonraki taramalarda tanı alan hastalarda mPAB değeri, PVR değeri ve WHO-FC sınıfının daha iyi olduğu ve sağkalımın daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Bu durum düzenli taramanın yalnızca erken tanıda değil, aynı zamanda daha iyi klinik sonuçlarla da ilişkili olduğunu göstermektedir (7,86).

SSc tanılı hastalarda PAH gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri arasında klinik ve demografik özellikler (nefes darlığı, uzun hastalık süresi, sikka semptomları, dijital ülserler, ileri yaş ve erkek cinsiyet) ile laboratuvar ve fonksiyonel bulgular (anti-sentromer antikor pozitifliği, hafif interstisyel akciğer hastalığı, düşük DLCO, artmış FVC/DLCO oranı ve yüksek NT-proBNP düzeyleri) yer almaktadır. Ayrıca, yakın zamanda yapılan bir meta-analizde video-kapillaroskopi ile saptanan dijital kapiller yoğunluğunda azalma veya ciddi vasküler paternlerin varlığı da PAH gelişimi açısından ek bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (7,78,87,88).

Buna ek olarak, semptomlar, DLCO ve NT-proBNP düzeyinin birlikte değerlendiren basit prediktif modellerin, PAH gelişme olasılığı çok düşük olan hastaları ayırt edebildiği ve bu hasta grubunda ileri tetkik gereksinimini azaltabileceği gösterilmiştir. Ayrıca SSc tanılı hastalarda düşük PAH olasılığına sahip hastaların taranmasında CPET de kullanılabilmektedir (7,54,79).

Sonuç olarak SSc tanılı hastalarda PAH gelişimi için tarama ve erken tespit, mortaliteyi azaltma ve tedaviye erken dönemde başlama açısından vazgeçilmez bir klinik yaklaşımdır. Çok parametreli tarama algoritmalarının kullanılması, semptom

gelişimini beklemeden PAH tanısının konulmasına olanak sağlayarak uzun dönem klinik sonuçları iyileştirebilmektedir.

2.4.3.2. BMPR2 Gen Mutasyonu Taşıyıcıları

BMPR2 gen mutasyonları, Kalıtımsal PAH'un en sık tanımlanan genetik nedenini oluşturmakta olup, İdiyopatik PAH olgularının da önemli bir kısmında saptanmaktadır. BMPR2 gen mutasyonu taşıyıcılarında PAH gelişme riski belirgin olarak artmış olmakla birlikte, hastalığın penetransı tam değildir ve mutasyonu taşıyan bireylerin yalnızca bir kısmında yaşam boyu klinik olarak anlamlı PAH gelişmektedir. BMPR2 gen mutasyonu taşıyıcılarında yaşam boyu PAH gelişme riski yaklaşık %20 düzeyinde olup, bu riskin cinsiyete göre belirgin farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Kadın taşıyıcılarda penetransın %42'ye kadar yükseldiği, erkek taşıyıcılarda ise yaklaşık %14 düzeyinde kaldığı gösterilmiştir. Bu durum, genetik yatkınlığın çevresel, hormonal ve ek genetik faktörlerle etkileşim içinde hastalığın ortaya çıkmasına yol açtığını düşündürmektedir (7,71,89,90).

BMPR2 gen mutasyonu taşıyıcılarında PAH, genellikle daha genç yaşta ortaya çıkmakta ve tanı anında daha ağır hemodinamik bozukluklarla seyretme eğilimi göstermektedir. Ayrıca bu hasta grubunda hastalığın daha hızlı progresyon gösterebildiği ve sağ ventrikül fonksiyonlarının daha erken dönemde bozulabildiği bildirilmiştir. Bu özellikler, mutasyon taşıyıcılarında henüz semptomlar belirginleşmeden önce hastalığın erken evrede saptanmasının klinik önemini artırmaktadır (71,90).

Tarama stratejileri açısından, BMPR2 gen mutasyonu taşıyıcıları yüksek riskli bir popülasyon olarak kabul edilmekte ve bu bireylerde asemptomatik dönemde düzenli klinik izlem önerilmektedir. Günümüzde BMPR2 gen mutasyonu taşıyıcılarında PAH taramasına yönelik evrensel olarak kabul edilmiş, standart bir tarama stratejisi bulunmamaktadır. Mevcut uygulamalar büyük ölçüde uzman görüşlerine dayanmaktadır. Bu kapsamda, asemptomatik olup BMPR2 gen mutasyonu veya PAH ile ilişkili gen mutasyon taşıdığı saptanan bireylere genellikle yıllık ekokardiyografik değerlendirme önerilmektedir. Ancak taramada tek başına ekokardiyografik değerlendirmenin PAH'u erken evrelerde saptamadaki duyarlılığının sınırlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tarama programında EKG,

NT-proBNP, ekokardiyografi, DLCO ve seçilmiş olgularda CPET'nin birlikte kullanılması gerektiği önerilmektedir (7,90).

Sonuç olarak BMPR2 gen mutasyonu taşıyan kişilerin PAH taramasında çok yönlü değerlendirme yapılması önerilmektedir. Fakat ideal tarama stratejisi, test kombinasyonu ve tarama aralıklarına ait bilgiler henüz netlik kazanmamıştır.

2.4.3.3. Portal Hipertansiyon

Portal Hipertansiyon, PAH'un nadir fakat klinik açıdan önemli nedenlerinden biri olan Portopulmoner Hipertansiyon (PoPH) ile ilişkili bir durumdur. Çalışmalarda karaciğer hastalığı ve Portal Hipertansiyon bulunan hastaların yaklaşık %1–2'sinde PoPH geliştiğini bildirilmiştir. Altta yatan hastalığa ek olarak PoPH varlığının prognozu kötüleştirdiği gösterilmiştir (91,92).

Portal Hipertansiyon tanılı hastalarda PoPH sıklıkla asemptomatik veya non-spesifik yakınmalarla seyrettiğinden ve semptomların altta yatan hastalığa atfedilebilmesinden ötürü yalnızca klinik bulgulara dayalı tarama yaklaşımı yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle, semptom varlığından bağımsız olarak ekokardiyografi ile tarama yapılması önerilmektedir. Portal hipertansiyon tanılı hastalar ve özellikle karaciğer yetmezliği nedeniyle transplantasyon planlanan bireylerde ekokardiyografik değerlendirme ile tarama yapılması ilk basamak tarama yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ekokardiyografik değerlendirme ile yapılan taramada ekokardiyografik PH olasılığının değerlendirilmesi önerilmektedir. Portal Hipertansiyon tanılı hastalar ve özellikle karaciğer yetmezliği nedeniyle transplantasyon planlanan bireylerde her yıl ekokardiyografik değerlendirme ile tarama yapılması önerilmekte olup ideal tarama aralığı ve süreleri ile ilgili veriler yeterli değildir (7).

Sonuç olarak, Portal Hipertansiyon tanılı hastalar, özellikle karaciğer yetmezliği nedeniyle transplantasyon planlanan bireyler PH açısından yüksek riskli bir popülasyon oluşturmaktadır. Tarama yaklaşımları, PoPH'nun erken evrede saptanmasını sağlayarak uygun tedavi stratejilerinin planlanmasına ve transplantasyonla ilişkili risklerin azaltılmasına katkıda bulunmaktadır.

2.4.3.4. Pulmoner Emboli

Akut pulmoner embolinin (PE) geç dönem komplikasyonlarından biri olan CTEPH, nadir görülmesine rağmen klinik olarak önemli ve sıklıkla tanısı gecikebilen bir hastalık tablosudur. CTEPH'un akut PE sonrası insidansı, çalışılan popülasyona ve izlem yöntemlerine bağlı olarak geniş bir aralıkta bildirilmektedir. Mevcut veriler, akut semptomatik PE sonrası CTEPH gelişme riskinin %0,1 ile %11,8 arasında değişebildiğini göstermektedir. Sistematik derlemeler ve meta-analizlerde, CTEPH insidansı tüm akut PE olgularında yaklaşık %0,6 olarak bildirilirken, hayatta kalan hastalarda bu oranın %3,2'ye yükseldiği; majör komorbiditesi olmayan PE sağ kalanlarında ise yaklaşık %2,8 düzeyinde olduğu gösterilmiştir (93,94).

Akut PE tanısından sonraki 3–6 ay içinde devam eden veya açıklanamayan dispnesi olan hastalarda CTEPH açısından ileri değerlendirme yapılması önerilmektedir. Tarama sürecinde ilk basamak değerlendirme; klinik semptomların sorgulanması, fizik muayene ve ekokardiyografik değerlendirme yer almaktadır. Ekokardiyografi ile orta veya yüksek PH olasılığı saptanan hastalarda ileri tetkiklere geçilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda V/Q Sintigrafisi, CTEPH taramasında yüksek duyarlılığı nedeniyle temel görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Normal veya normale yakın V/Q Sintigrafisi bulguları CTEPH tanısını büyük ölçüde dışlarken, persistan perfüzyon defektlerinin varlığı ileri incelemeyi gerektirmektedir.

Akut PE sonrası tarama amacıyla değerlendirilme için en uygun zaman aralığı, antikoagülan tedavinin rutin kontrolüyle de örtüşen akut PE sonrası 3–6 ay olarak kabul edilmekle birlikte, ağır semptomları olan veya klinik durumu kötüleşen hastalarda daha erken değerlendirme gerekebilmektedir. Sonuç olarak, akut PE öyküsü bulunan hastalar, özellikle kalıcı dispnesi olanlar, CTEPH gelişimi açısından riskli bir grubu oluşturmaktadır. PE sonrası tarama ve erken tespit stratejisi; tanı gecikmesini azaltarak prognozu iyileştirme ve küratif tedavilere erişimi artırma potansiyeline sahiptir.

2.5. Grup 1, Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon

Grup 1 PH (PAH), pulmoner vasküler yatakta çeşitli patolojik yolakların (Endotelin yolağı, NO-sGS-cGMP yolağı, Prostasiklin yolağı) aktivasyonu sonucu meydana gelen intimal proliferasyon, vasküler remodelling, mediyal hipertrofi, pleksiform lezyonlar, vazokonstriksiyon ve tromboz gibi patolojiler sonucunca ortaya çıkan progresif pulmoner vaskülopatidir. PAH heterojen bir hastalık grubu olup İdiyopatik PAH, Kalıtımsal PAH, İlaç/Toksin İlişkili PAH, Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH, KKH İlişkili PAH, PVOH/PKH tutulum özelliklerinin eşlik ettiği PAH başta olmak üzere çeşitli alt tiplerine sahiptir. Heterojen bir hastalık grubu olması nedeniyle her bir alt tipin kendi içerisinde değerlendirilmesi ve takibinin yapılması gerekmektedir. Heterojen hastalık grubu içermesine ek olarak, kötü seyirli olabilmesi, kompleks doğası, oluşumunda birden fazla hastalığın ve patolojik mekanizmanın yer alabilmesi nedeniyle PAH tanısı, yönetimi ve tedavisi zor olabilen bir hastalık grubudur (7).

Hemodinamik olarak ise PAH, istirahat SKK ile ölçülen mPAB > 20 mmHg, PAWB ≤ 15 mmHg ve PVR > 2 WU olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım, prekapiller pulmoner hipertansiyonun ayırt edilmesini ve sol kalp hastalığına bağlı basınç artışlarının dışlanmasını amaçlamaktadır (7).

2.5.1. Klinik Özellikler

PAH, klinik olarak sinsi başlangıçlı ve progresif seyirli bir hastalık olup, erken evrelerde non-spesifik semptomlarla ortaya çıkmaktadır. Klinik bulguların temelini, artmış pulmoner vasküler direnç sonucu gelişen sağ ventrikül basınç yüklenmesi ve buna sekonder sağ kalp disfonksiyonu oluşturmaktadır. Semptomların şiddeti ve çeşitliliği, hastalığın evresi, hemodinamik yükün derecesi ve sağ ventrikülün adaptasyon kapasitesi ile yakından ilişkilidir.

PAH hastalarında semptomlar spesifik değildir. Erken dönemlerde non-spesifik semptomlarla ortaya çıkmakta iken, ileri evrelerde efor dispnesi ve sağ kalp yetmezliğinin semptomlarına ek olarak pulmoner arter genişlemesine bağlı şikayetler de ortaya çıkabilmektedir. PAH hastalarında semptomlar hastalığın alt tipine ve ek hastalığın varlığına göre değişkenlik gösterebilmektedir.

2.5.2. Şiddet ve Risk Tayini

PAH hastalarında hastalığın şiddet ve risk tayinin belirlenmesi, hastalığın prognozu, hastanın tedavi stratejisinin seçilmesi ve izlem sürecinin yönlendirilmesi açısından önemli bir basamaktır. Şiddet ve risk tayini tek bir parametre üzerinden değil, hastanın kliniği, muayene bulguları, biyokimyasal parametreler, görüntüleme yöntemleriyle elde edilen parametreler ve SKK ile elde edilen hemodinamik verilerin kapsamlı olarak değerlendirilmesi üzerinden yapılmaktadır (7).

2.5.2.1. Klinik Parametreler

Klinik parametreler, bu şiddet ve risk tayininin belirlenmesinde ilk basamakta yer almaktadır. Bu basamakta PAH hastalarının semptomları niteliği ve şiddeti değerlendirilmelidir. Özellikle dispnenin derecesi, egzersiz intoleransının varlığı ve günlük aktivitelerin kısıtlanma düzeyi hastalık şiddeti ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda WHO-FC sınıflaması kullanılmaktadır. WHO-FC I-II sınıfındaki hastalar genellikle düşük risk ile, WHO-FC III sınıfındaki hastalar genellikle orta risk ile ve WHO-FC IV sınıfındaki hastalar ise genellikle yüksek risk kategorisi ile ilişkilendirilmektedir. WHO-FC III-IV sınıfındaki hastalarda mortalitenin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle WHO-FC sınıflama hem tanı esnasında hem de izlemde güçlü ve bağımsız bir prognostik faktörlerden biridir. Bir diğer klinik parametre senkop varlığıdır. Senkop semptomunun varlığı PAH hastalarında ileri evrelerde karşımıza çıkmakta olup, özellikle eforla ilişkili senkop varlığı düşük kardiyak debi ve ileri sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. Senkop varlığı PAH hastalarında orta ya da yüksek risk kategorisini göstermekte olup kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir. Klinik parametreler kapsamında değerlendirilen bir diğer önemli unsur, sağ kalp yetmezliği bulgularının varlığıdır. Periferik ödem, hepatomegali, asit, juguler venöz dolgunluk ve kilo artışı gibi sistemik konjesyon bulguları, yüksek risk kategorisini düşündürmektedir. Bu bulguların ortaya çıkması, genellikle sağ ventrikülün adaptasyonun bozulduğunu ve hastalığın yüksek risk kategorisine geçtiğini göstermektedir. Kalp hızı ve kan basıncı gibi temel vital bulgular da şiddet ve risk tayininde kullanılan klinik parametrelerden olup dikkate alınmalıdır. İstirahatte

taşikardi, düşük sistemik kan basıncı veya hipotansiyon eğilimi, azalmış kardiyak debi ile ilişkili olup kötü prognoz göstergeleri arasında kabul edilmektedir (7,95–99).

Çizelge 2.14. PH tanılı hastalarda Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel durum sınıflaması

WHO-FC I	Fiziksel aktivite kısıtlanmamış PH hastaları. Olağan fiziksel aktivite nefes darlığı, bitkinlik, göğüs ağrısı veya presenkopa yol açmaz.
WHO-FC II	Fiziksel aktivitesi hafifçe kısıtlanmış PH hastaları. Bu kişiler istirahat halinde rahattır. Olağan fiziksel aktivite nefes darlığı, bitkinlik, göğüs ağrısı veya presenkopa yol açar.
WHO-FC III	Fiziksel aktivitesi belirgin bir biçimde kısıtlanmış PH hastaları. Bu kişiler istirahat halinde rahattır. Ancak olağandan daha düşük düzeyde fiziksel aktivite nefes darlığı, bitkinlik, göğüs ağrısı veya presenkopa yol açar.
WHO-FC IV	Tüm fiziksel aktivitelerinde semptom geliştiren PH hastaları Bu kişiler, sağ kalp yetersizliği bulguları sergiler. İstirahat halinde dahi nefes darlığı ve/veya bitkinlik mevcuttur. Rahatsızlık herhangi bir fiziksel aktivite ile artar.

- PH: Pulmoner Hipertansiyon, WHO-FC: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Kapasite Sınıfı,

* 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

2.5.2.2. Görüntüleme

Görüntüleme yöntemleri ve elde edilen bulgular şiddet ve risk tayininin belirlenmesinde ikinci basamağında yer almaktadır. Görüntüleme yöntemleri ve elde edilen bulgular, hastalığın şiddetinin belirlenmesi, sağ ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi ve prognozun öngörülmesi açısından merkezi bir role sahiptir (7).

Ekokardiyografi, PAH hastalarında şiddet ve risk değerlendirmesinde ilk basamak ve en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir. Ekokardiyografi ile elde edilen bulgular şiddet ve risk değerlendirilmesi önemli bilgiler verebilmektedir. Sağ ventrikül ve sağ atritum dilatasyonu, interventriküler septumda yassılaşma ve D septum bulgusu en sık saptanan ekokardiyografik bulgular arasında olup ileri evrelerde hastalığın şiddetindeki artış ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,100).

Ekokardiyografi görüntülemede değerlendirilen bir diğer parametre TRV değeridir. Fakat ekokardiyografik görüntülemede TRV değeri üzerinden hesaplanan sPAB değerindeki her artışın hastalığın ilerlemesini yansıtmadığı, her

azalmanın da hastalığın şiddetinin azalmasını yansıtmadığı bilinmelidir (97,98,101).

Ayrıca sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde RAA, TAPSE, RV-FAC, TDI ile değerlendirilen triküspit lateral S' hızı sık kullanılan parametrelerdir. Azalmış TAPSE ve RV-FAC değerleri, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş olup yüksek risk grubunu düşündürmektedir. Ayrıca, TAPSE/sPAB oranı gibi kombine parametreler, RV–PA eşleşmesini yansıtarak risk değerlendirmesinde ek prognostik bilgi sağlayabilmektedir (7,102,103).

Perikardiyal efüzyon varlığı, PAH hastalarında ileri sağ kalp yetmezliğinin bir göstergesi olup bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle orta ve ileri derecede perikardiyal efüzyon saptanan hastaların genellikle yüksek risk kategorisinde değerlendirilmesi önerilmektedir (7,104,105).

PAH hastalarının şiddet ve risk değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi Kardiyak MR görüntülemedir. KMR görüntüleme sağ ventrikül hacimlerinin, kütlesinin ve ejeksiyon fraksiyonunun doğru ve tekrarlanabilir şekilde ölçülmesine olanak tanıması nedeniyle PAH'da altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. KMR görüntülemede RVEF'nda azalma, sağ ventrikül end-sistolik ve end-diyastolik hacimlerinde artış, RVESVI değerinde artış, sağ ventrikül kütlesinde artış ve SVI değerinde azalma bulgularının varlığı hastalık progresyonu ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle KMR görüntülemede RVEF, SVI ve RVESVI değerleri PAH hastalarında tanıda kapsamlı risk değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca PAH hastalarının takiplerinde KMR görüntüleme ile risk değerlendirilmesinin, SKK verilerine dayanarak yapılan risk değerlendirmesine göre en azından eşdeğer olduğu gösterilmiştir (7,106–108).

2.5.2.3. Hemodinami

PAH hastalarında hemodinamik değerlendirme, hastalığın tanısının doğrulanmasının yanı sıra hastalığın şiddet ve risk değerlendirilmesinde, prognozun öngörülmesi ve tedavi stratejisinin yönlendirilmesinde merkezi bir role sahiptir. Bu hemodinamik şiddet ve risk değerlendirilmesi SKK ile yapılabilmektedir. RA Basıncı, CI, SVI ve SVO_2 değerleri, PAH tanısında kapsamlı

risk değerlendirmesinde kullanılan hemodinamik parametrelerdir. Yüksek RA Basıncı değerleri, sağ ventrikül doluş basınçlarında artışı ve sağ kalp yetmezliğinin gelişimini yansıtarak kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, CI azalması, yetersiz sistemik perfüzyonun ve ileri evre sağ ventrikül disfonksiyonunun göstergesi olup, artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pulmoner vasküler yatakta yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin nicel bir göstergesi olarak kullanılan PVR değerinin hastalık şiddeti ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek PVR değerleri, sağ ventrikül artyükünün artışına yol açarak zaman içinde sağ ventrikül adaptasyonunun bozulmasına, sağ ventrikül disfonksiyonuna ve klinik kötüleşmeye neden olmaktadır. Bu nedenle PVR hem tanıda hem de risk ve şiddet değerlendirilmesinde bir parametre olarak kullanılmaktadır. Ek olarak SvO_2 değeri de risk ve şiddet değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Düşük SvO_2 değerleri, ileri evre hastalık ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak PAH hastalarında SKK ile hemodinamik değerlendirme yalnızca tanısal bir araç değil, risk ve şiddet değerlendirilmesinde, prognozun öngörülmesinde kullanılabilen bir tanı yöntemidir (7,96,98,109,110).

2.5.2.4. Egzersiz Kapasitesi

PAH hastalarında egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi, hastalığın risk ve şiddetinin değerlendirilmesinde ve prognozun öngörülmesinde temel bileşenlerden biridir. Egzersiz kapasitesi, sağ ventrikül fonksiyonlarını ve kardiyopulmoner rezervi yansıtmakta olup PAH hastalarında klinik sonuçlarla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle risk ve şiddet değerlendirmesinde egzersiz kapasitesini değerlendiren testler önemli yer tutmaktadır (7).

Altı dakika yürüme testi (6DYT), PAH hastalarında en yaygın kullanılan egzersiz kapasitesi değerlendirme testidir. Testin kolay uygulanabilir olması ve klinik pratiğe uygunluğu nedeniyle hem tanı anında başlangıç değerlendirmesinde hem de takipte izlem sürecinde tercih edilmektedir. 6DYT sonuçları, tahmin edilen değer üzerinden yüzde yerine mutlak katedilen mesafe olarak verilmektedir. 6DYT sonuçları yaş, boy, kilo, eşlik eden hastalıklar, oksijen ihtiyacı başta olmak üzere çeşitli nedenlerden etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük 6DYT mesafeleri,

PAH hastalarında ileri fonksiyonel kapasite kaybını gösterdiği ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Güncel çalışmalarda, PAH hastalarında 1 yıllık ölüm ve 1 yıllık sağkalım için en iyi mutlak eşik değerler gösterilmiş olup sırasıyla 165 metre ve 440 metre olduğu bildirilmiştir. PAH hastalarında güncel risk ve şiddet değerlendirme yaklaşımlarında, yüksek risk grubundaki hastalar genellikle belirgin derecede azalmış 6DYT mesafelerine sahipken, düşük risk grubundaki hastalar daha uzun 6DYT mesafelerine sahiptir. Yalnızca tanı anındaki değerlendirmede değil takipte izlem sürecinde de kullanılan 6DYT, tedavi sonrası yürüme mesafesindeki artışların daha iyi klinik seyir ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,111–116).

6DYT sonuçlarında mesafe dışında pulse oksimetri cihazı ile hastanın oksijen satürasyonu ($SatO_2$) ve kalp hızı da değerlendirilebilmektedir. Bazı çalışmalarda 6DYT sonucuna mesafe dışında hastanın oksijen satürasyonu ($SatO_2$) ve kalp hızının da eklenmesinin testin prognostik gücünü arttırabileceği öne sürülmüştür. 6DYT sonucunda gözlenen hipokseminin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir fakat büyük çaplı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (7,117,118).

PAH hastalarında egzersiz kapasitesi değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer test kardiyopulmoner egzersiz testi (CPET)'dir. CPET daha ayrıntılı ve daha objektif sonuçlar verebilmektedir. CPET; maksimal oksijen tüketimi (VO_2 peak), ventilatuvar eşik ve ventilatuvar verimlilik gibi parametreler aracılığıyla kardiyak debi artışı, pulmoner dolaşımın rezerv kapasitesi ve periferik oksijen kullanımına ilişkin kapsamlı bilgiler sağlayabilmektedir. Özellikle VO_2 peak (Oksijen tüketimi) ve VE/VCO_2 eğimi (karbondioksit ventilasyon eşdeğerleri) değerlerinin PAH hastalarında güçlü prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir. VO_2 peak değerinin azalması ve VE/VCO_2 eğiminin artması, PAH hastalarında ileri evre hastalığı ve kötü prognozu yansıttığı gösterilmiştir (7,119–122).

2.5.2.5. Biyokimyasal Belirteçler

PAH hastalarının değerlendirilmesinde biyokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. Başta BNP veya NT-proBNP olmak üzere kardiyak troponinler, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve ürik asit gibi çeşitli

biyokimyasal belirteçler kullanılabilmektedir. Ek olarak kemik morfogenik proteinleri 9 ve 10, eksozomal translasyon kontrollü tümör proteinleri, CXCL4, TGFα, SCF, büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15) gibi sayısız biyokimyasal belirteçler de araştırılmıştır. Fakat söz konusu biyokimyasal belirteçlerin hiçbirisi risk ve şiddet değerlendirilmesinde kullanılamamakta olup klinik pratikte yeri bulunmamaktadır. Sadece BNP veya NT-proBNP düzeylerinin PAH hastalarının şiddet ve risk değerlendirilmesinde kullanılabileceği ve prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek BNP veya NT-proBNP düzeyleri artmış sağ ventrikül duvar gerilimi, miyokardiyal stres, sağ ventrikül disfonksiyonu ve ileri hemodinamik bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Çok sayıda çalışmada, yüksek BNP veya NT-proBNP düzeylerinin artmış mortalite riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tedavi sürecinde daha düşük BNP veya NT-proBNP düzeylerinin daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak BNP veya NT-proBNP düzeyleri PAH hastalarının tanı anında risk ve şiddet değerlendirilmesinde kullanılabildiği gibi, tedavi izlem sürecinde risk değerlendirilmesinde de kullanılabilmektedir (7,51,123–129).

2.5.2.6. Kapsamlı Prognoz Değerlendirmesi, Risk Belirlenmesi

PAH tanısı sonrası hastaların risk ve şiddetinin değerlendirilmesi ve prognozunun belirlenmesi takip ve tedavi açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle hasta bazında risk değerlendirmeleri yapılması gerekmektedir. Bu doğrultuda, ulusal kayıt çalışmaları ile elde edilen prognostik belirteçlerden risk kategorileri oluşturulmuştur. Prognostik belirteçler üzerinden hastaların varsayılan 1 yıllık mortalite oranları tespit edilmiştir. 1 yıllık mortalite oranları <%5 olanlar düşük risk, %5-20 olanlar orta risk, >%20 olanlar yüksek risk olarak tanımlanmıştır. Sonuç olarak PAH hastaları, tanı anında risk değerlendirilmesiyle hastaların 1 yıllık mortalite oranları göz önünde bulunarak düşük, orta ve yüksek risk grubu olmak üzere üç kategoriye atanmıştır. İlk tanı anında düşük veya orta risk grubuna atanan hastalara başlangıç tedavide endotelin reseptör antagonisti + oral fosfodiesteraz 5 inhibitörü kullanılmaktadır. Yüksek risk grubuna atanan hastaların başlangıç tedavide endotelin reseptör antagonisti + oral fosfodiesteraz 5 inhibitörü + intravenöz veya subkutan prostasiklin analoğu kullanılmaktadır (7).

Çizelge 2.15. PAH hastalarının tanı anındaki kapsamlı risk değerlendirilmesi (Üç gruplu model)

Prognoz belirleyici faktörler	Düşük risk (<%5)	Orta risk (%5-20)	Yüksek risk (>%20)
Klinik gözlemler ve değiştirilebilir faktörler			
Kalp yetersizliği bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların ve klinik tablonun ilerlemesi	Hayır	Yavaş	Hızlı
Senkop	Hayır	Zaman zaman senkop[a]	Tekrarlayan senkop[b]
WHO-FC Sınıfı	I, II	III	IV
6DYT mesafesi [c]	>440 m	165-440 m	<165 m
CPET	VO_2 peak>15 ml/dk/kg (>%65 tahmini değer) VE/VCO_2 eğimi<36	VO_2 peak:11-15 ml/dk/kg (%35-65 tahmini değer) VE/VCO_2 eğimi:36-44	VO_2 peak<11 ml/dk/kg (<%35 tahmini değer) VE/VCO_2 eğimi>44
Biyobelirteçler: BNP veya NT-proBNP	BNP<50 ng/l NT-proBNP<300 ng/l	BNP:50-800 ng/l NT-proBNP: 300-1100 ng/l	BNP>800 ng/l NT-proBNP>1100 ng/l
Ekokardiyografi	RA Alanı<18 cm^2 TAPSE/sPAB>0,32 mm/mmHg Perikardiyal efüzyon yok	RA Alanı: 18-26 cm^2 TAPSE/sPAB:0,19-0,32 mm/mmHg Minimal perikardiyal efüzyon	RA Alanı>26 cm^2 TAPSE/sPAB<0,19 mm/mmHg Orta veya geniş perikardiyal efüzyon
KMR görüntüleme	RVEF>%54 SVI>40 ml/m^2 RVESVI<42 ml/m^2	RVEF: %37-54 SVI: 26-40 ml/m^2 RVESVI: 42-54 ml/m^2	RVEF<%37 SVI<26 ml/m^2 RVESVI>54 ml/m^2
Hemodinamik durum	RA Basıncı<8 mmHg CI≥2.5 $l/dk/m^2$ SVI>38 ml/m^2 Svo_2>%65	RA Basıncı: 8-14 mmHg CI: 2,0-2,4 $l/dk/m^2$ SVI: 31-38 ml/m^2 Svo_2: %60-65	RA Basıncı>14 mmHg CI<2,0 $l/dk/m^2$ SVI<31 ml/m^2 Svo_2<%60

- 6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, BNP: Beyin Natriüretik Peptid, CI: Kardiyak İndeks, CPET: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi, KMR: Kardiyak MR, NT-proBNP: N-terminal Pro(Beyin Natriüretik Peptid), PAH: Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon, RA: Sağ Atriyum, RVEF: Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, RVESVI: Sağ Ventrikül End Sistolik Volüm İndeksi, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, SVI: Atım hacmi indeksi, SVO_2: Karışık Venöz Oksijen Satürasyonu, TAPSE: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Sapması, VE/VCO_2: Karbondioksit Ventilasyon Eşdeğerleri, VO_2: Oksijen Tüketimi, WHO-FC: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Kapasite Sınıfı

[a] Ağır egzersiz sırasında bazen senkop veya durumu kararlı olan bir hastada bazen ortostatik senkop gelişimi

[b] Çok az veya düzenli fiziksel aktivite ile dahi tekrarlayan senkop epizotları

[c] 6DYM'nin yaş, boy ve eşlik eden hastalık yüküne bağlı olduğu bilinmelidir.

* 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

PAH hastalarının tanı anında olduğu gibi takiplerinde de hasta bazlı değerlendirme gereksinimi duyulmaktadır. Hastaların takip süreçlerinde de etkin bir risk değerlendirmesinin yapılabilmesi için geniş kapsamlı çok merkezli PAH çalışmalarının sağkalım üzerinde ortak noktada birleştiği gösterilen en prognostik üç parametreye başvurulmaktadır. Dolayısıyla, tanı konulmuş, risk skoru tayin edilmiş ve tedavi süreci başlatılmış hastaların takip süreçlerinde, WHO-FC, 6DYT ve NT-proBNP değerlerinin dikkate alınması klinik işleyişte hem pratik hem de etkin kabul edilmiştir. PAH hastalarının takiplerinde risk grubuna göre, tedavi devamlılığı veya değişiklikleri gündeme gelmektedir (7).

Çizelge 2.16. PAH hastalarının izlem sırasındaki basitleştirilmiş risk değerlendirilmesi (Dört gruplu model)

Prognostik faktörler	Düşük risk	Düşük-Orta risk	Orta-Yüksek risk	Yüksek risk
Atfedilen puan	1	2	3	4
WHO-FC	I veya II	-	III	IV
6DYM	>400 m	320-440m	165-319m	<165m
BNP veya NT-proBNP (ng/l)	<50 <300	50-199 300-649	200-800 650-1100	>800 >1100

- 6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, BNP: Beyin Natriüretik Peptid, NT-proBNP: N-terminal Pro(Beyin Natriüretik Peptid), WHO-FC: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Kapasite Sınıfı

* Risk toplam puanın değişken sayısına bölünüp bir sonraki tam sayıya yuvarlanmasıyla hesaplanır.

** 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

2.6. Grup 2, Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH (Grup 2 PH), Pulmoner Hipertansiyon (PH)un en sık görülen formu olup tüm PH olgularının yaklaşık %65–80'ini oluşturmaktadır HFpEF, HFmrEF, HFrEF, sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyonu, kalp kapak hastalıkları ve konjenital/edinsel kardiyovasküler patolojiler Grup 2 PH etiyolojisinde yer almaktadır. Sol kalp hastalığına sahip olgularda da PH ve eşlik eden RV disfonksiyonu yaygın olarak karşımıza çıkmakta olup, PH ve eşlik eden RV disfonksiyonu varlığının artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,22,24,130).

2.6.1. Tanım, Prognoz ve Patofizyoloji

Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH (Grup 2 PH), sol kalp kaynaklı dolum basınçlarının artışı sonucu gelişen ve pulmoner venöz sistemden pulmoner arterlere yansıyan basınç yükselmesi ile karakterize bir pulmoner hipertansiyon alt grubudur. Grup 2 PH, pulmoner hipertansiyonun en sık görülen etiyolojisini oluşturmakta olup, altta yatan sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyonu ile sol kalp kapak hastalıklarının bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır (7).

Hemodinamik olarak Grup 2 PH, SKK ile ölçülen mPAB değeri > 20 mmHg olması ve buna eşlik eden PAWB değeri > 15 mmHg olarak ölçülmesi ile tanımlanmaktadır. Bu bulgular, pulmoner hipertansiyonun temel mekanizmasının sol kalp kaynaklı artmış dolum basınçları olduğunu göstermektedir. Grup 2 PH, pulmoner vasküler direncin durumuna göre İzole postkapiller PH (İpK-PH) ve Kombine postkapiller ve prekapiller PH (KpK-PH) olmak üzere iki alt fenotipte değerlendirilmektedir. İpK-PH pulmoner vasküler direnç artışı olmaması ve PVR ≤ 2 WU olarak tanımlanmaktadır. KpK-PH ise pulmoner vasküler direnç artışının olması ve PVR > 2 WU olarak tanımlanmaktadır. Bu ayrım, hastalığın patofizyolojisi, prognozu ve tedavi yaklaşımı açısından klinik olarak önem taşımaktadır (7).

Grup 2 PH patofizyolojisi, temel olarak sol kalp kaynaklı dolum basınçlarının artmasının pulmoner dolaşıma pasif olarak iletilmesine dayanmaktadır. Sol ventrikül diyastolik veya sistolik disfonksiyonu ile sol kalp kapak hastalıklarında, sol atriyum basıncı yükselir ve bu basınç artışı pulmoner venler ve kapiller yatak aracılığıyla pulmoner arterlere yansır. Bu süreç, başlangıçta pulmoner arter basınçlarında pasif bir artışa neden olur ve izole post-kapiller pulmoner hipertansiyon tablosu ortaya çıkmaktadır. Zamanla pulmoner venöz hipertansiyonun kronikleşmesi, pulmoner kapiller yatakta mekanik gerilim ve streste artışına ve endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Bu aşamada nitrik oksit biyoyararlanımında azalma, endotelin-1 ekspresyonunda artış ve vazokonstriktör–vazodilatör denge bozulması gelişir. Bu değişiklikler, pulmoner arteriyollerde vazokonstriksiyon ve artmış pulmoner damar tonusu ile sonuçlanır. Zaman içinde, yalnızca pasif basınç artışı ile açıklanamayan bir pulmoner vasküler komponent ortaya çıkmaktadır. İleri evrelerde pulmoner arterlerde yapısal remodelling gelişir.

Mediyal hipertrofi, intimal fibrozis ve elastik liflerde bozulma gibi değişiklikler pulmoner vasküler direncin artmasına neden olur. Bu durum, izole post-kapiller pulmoner hipertansiyondan kombine postkapiller ve prekapiller pulmoner hipertansiyona geçişi temsil etmektedir. En sonunda pulmoner vasküler yatak artık sol kalp basınçlarındaki değişikliklerden bağımsız olarak basınca ve yüksek dirence sahip olur ve hemodinamik bozukluk sonucunca sağ ventrikül disfonksiyonu daha belirgin hâle gelir (7,24,131).

Sol kalp hastalığı bulunan hastalarda hastalığa pulmoner hipertansiyon komponentinin eklenmesi, mPAB ve PVR değerlerindeki artış hastalık yükünün artmasına ve daha kötü prognozla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. HFpEF, HFmrEF ve HFrEF olgularında PH gelişimi daha sık hastaneye yatış, egzersiz kapasitesinde belirgin azalma ve daha kötü uzun dönem sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70,130,132).

Hemodinamik alt sınıflama da Grup 2 PH hastalarında prognoz açısından önemli bilgiler sunabilmektedir. İpK-PH hastalarına kıyasla KpK-PH hastalarında pulmoner vasküler direnç daha yüksek olması nedeniyle, sağ ventrikül disfonksiyonu ve mortalite riski belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca mPAB, PVR değerlerine ek olarak düşük CI de kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70,130,132).

Ekokardiyografik ve ileri görüntüleme bulguları da Grup 2 PH hastalarında prognostik açıdan önemli bilgiler sunabilmektedir. Sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve belirgin triküspit yetmezliği, artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24).

Grup 2 PH hastalarında prognoz, aynı zamanda eşlik eden komorbiditelere de bağlıdır. İleri yaş, atriyal fibrilasyon, kronik böbrek hastalığı ve obezite gibi durumlar, Grup 2 PH hastalarında klinik seyri olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. Bu nedenle prognoz değerlendirmesi, yalnızca pulmoner basınçlara veya hemodinamik verilere odaklanmamalı; hastanın genel kardiyovasküler ve sistemik durumu bütüncül bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

2.6.2. Tanı

Grup 2 PH tanısı, pulmoner hipertansiyonun varlığının gösterilmesi ve bu durumun altta yatan sol kalp patolojisine sekonder olduğunun ortaya konulmasına dayanmaktadır.

Tanısal değerlendirme genellikle klinik şüphe ile başlar. Sol kalp hastalığı olgularında PH semptomları ve fizik muayene bulguları altta yatan sol kalp hastalığı ile örtüşmektedir. Bu nedenle şüphe tanı aşamasında ilk basamakta yer almaktadır (7).

Transtorasik ekokardiyografi, Grup 2 PH tanısında ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Ekokardiyografi ile PH olasılığı değerlendirilirken, eş zamanlı olarak sol kalp yapısal ve fonksiyonel bozuklukları araştırılabilmektedir. Sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyonu, sol atriyum dilatasyonu, mitral ve aort kapak hastalıkları gibi bulgular, Grup 2 PH lehine güçlü ipuçları vermektedir. Bununla birlikte ekokardiyografi, pulmoner arter basınçlarını dolaylı olarak tahmin ettiğinden kesin tanıda değil, tanı sürecinde PH olasılığında ve SKK ile kesin tanı sonrası sağ ventrikül disfonksiyonu değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (7,133).

Grup 2 PH tanısında SKK, hemodinamik doğrulama açısından altın standarttır. Tanı, mPAB değeri > 20 mmHg olması ve buna eşlik eden PAWB değeri > 15 mmHg ölçülmesi ile konmaktadır. Bu ölçümler, pulmoner hipertansiyonun post-kapiller kökenli olduğunu göstermektedir. Ayrıca pulmoner vasküler direnç hesaplanarak İpK-PH ile KpK-PH ayrımı yapılabilir. Bu ayrım, hastalığın ciddiyeti ve prognozu açısından önemlidir (7).

Bazı hastalarda istirahat hemodinamik verileri sınırda olabilmektedir. Özellikle HFpEF olgularında, sol ventrikül dolum basınçları istirahatte normal iken egzersiz veya sıvı yüklemesi sırasında belirgin şekilde artabilir. Bu nedenle hastanın klinik fenotipinin belirlenmesi önemlidir. Klinik fenotip ile istirahat SKK verileri uyumlu olmayan seçilmiş olgularda egzersiz sırasında veya sıvı yükleme sonrası yapılan hemodinamik değerlendirme, sol kalp kaynaklı basınç artışının ortaya konmasında yardımcı olabilmektedir (7).

Çizelge 2.17. Hasta fenotipleri ve Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH olasılığı

Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH Olasılığı	Düşük	Orta	Yüksek
Yaş	<60	60-70	>70
Obezite, Hipertansiyon, Dislipidemi, Glukoz intoleransı, DM	Yok	1-2 faktör	>2 faktör
Bilinen sol kalp hastalığı varlığı	Yok	Var	Var
Kardiyak girişim öyküsü	Yok	Yok	Var
Atriyal Fibrilasyon	Hayır	Paroksismal	Permenant/Persistant
Yapısal sol kalp hastalığı	Yok	Yok	Var
EKG	Normal veya RV strain bulguları	Hafif LVH	LBBB veya LVH
Ekokardiyografi	* LA genişlemesi yok * E/e′<13	* LA genişlemesi yok * Mitral giriş akımlarına göre evre<2 diyastolik disfonksiyon	* LA genişlemesi var (LAVI>34 ml/m^2) * LVH * Mitral giriş akımlarına göre evre ≥ 2 diyastolik disfonksiyon
CPET	* Yüksek VE/VCO_2 eğimi * EOV yok	* Artmış VE/VCO_2 eğimi * EOV var	* Hafifçe artmış * VE/VCO_2 eğimi * EOV var
KMR	Sol kalp anormalliği yok		* LVH * LA genişlemesi (LA/RA oranı>1)

- CPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi, DM: Diyabetes Mellitus, EKG: Elektrokardiyogram, EOV: Egzersiz osilatör ventilasyon, KMR: Kardiyak manyetik rezonans, LA: Sol atriyum, LAVI: Sol atriyum volüm indeksi, LBBB: Sol dal bloğu, LVH: Sol ventrikül hipertrofisi, PH: Pulmoner Hipertansiyon, RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül, VE/VCO_2: Karbondioksit ventilasyon eşdeğerleri

* 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

2.7. Grup 3, Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı Pulmoner Hipertansiyon (Grup 3 PH), kronik akciğer patolojileri ve uzun süreli hipoksik maruziyet sonucu gelişen pulmoner vasküler değişikliklerle karakterize bir pulmoner hipertansiyon alt grubudur. Bu grup, kronik solunum hastalıklarının yaygınlığı nedeniyle klinik pratikte sık karşılaşılan bir PH nedenidir ve özellikle ileri yaş popülasyonda önemli bir morbidite ve mortalite yükü oluşturmaktadır. Grup 3 PH'un en sık nedenleri arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), interstisyel akciğer hastalıkları (İAH), kombine pulmoner fibrozis ve amfizem, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, alveoler hipoventilasyon sendromları ve yüksek irtifa maruziyeti yer almaktadır. Bu hastalıklarda pulmoner hipertansiyon genellikle hafif–orta dereceli seyretmekle birlikte, özellikle ileri evre parankimal hastalıkta veya yaygın fibrotik tutulum varlığında daha belirgin hemodinamik bozulma gelişebilmektedir (7,27,134–136).

Patofizyolojik olarak Grup 3 PH'nun temel mekanizması kronik alveoler hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyondur. Hipoksi, pulmoner arteriyollerde vazokonstriktif yanıtı tetikleyerek pulmoner vasküler direnci artırır. Bu süreç başlangıçta adaptif bir mekanizma olarak ventilasyon-perfüzyon uyumunu sağlamaya yönelikken, uzun süreli hipoksik maruziyet pulmoner vasküler yatakta yapısal yeniden şekillenmeye yol açar. Mediyal hipertrofi, intimal kalınlaşma ve kapiller yatak kaybı, zamanla pulmoner arter basınçlarında kalıcı artışa neden olmaktadır. Parankimal akciğer hastalıklarında ise alveoler hasar ve fibrozis, pulmoner kapiller yüzey alanını azaltarak pulmoner vasküler yatağının efektif kesitsel yüzey alanını azalması Grup 3 PH gelişmesine neden olmaktadır (7,137).

Klinik olarak Grup 3 PH hastalarının tanınması güç olabilmektedir. Dispne, egzersiz intoleransı ve yorgunluk gibi semptomlar çoğunlukla altta yatan akciğer hastalığına atfedilebilmektedir. Semptomlarda olduğu gibi bulgular da spesifik değildir. Bu nedenle pulmoner hipertansiyon sıklıkla geç evrede tanı almaktadır. Tanı sürecinde klinik şüphe büyük önem taşımaktadır (7).

Grup 3 PH, hemodinamik özelliklerine göre şiddetli olmayan ve şiddetli olarak ikiye ayrılmaktadır. Önceki kılavuzlarda şiddetli Grup 3 PH tanımı mPAB ve CI değerleri üzerinden yapılmışken, güncel veriler PVR değerinin prognostik açıdan daha güçlü bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle güncel sınıflamaya göre PVR değeri ≤ 5 WU olması şiddetli olmayan Grup 3 PH, PVR değeri > 5 WU ise şiddetli Grup 3 PH olarak tanımlamaktadır. Şiddetli olmayan Grup 3 PH, ileri evre KOAH ve İAH hastalarında sık görülmekte olduğu bildirilmiştir. Şiddetli Grup 3 PH, KOAH tanılı hastaların yalnızca %1–5'inde ve ileri İAH olgularının %10'undan azında saptandığı bildirilmiştir (7,135,136,138,139).

Akciğer hastalığı olan bireylerde PH varlığı semptom yükünü artırdığı, hastaneye yatış sıklığını arttırdığı ve sağkalımı olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Bununla birlikte şiddetli Grup 3 PH tanılı hastaların prognozu, şiddetli olmayan PH tanılı hastalar sahip olanlara kıyasla belirgin şekilde daha kötü olduğu gösterilmiştir (7,26,136,138–142).

Ekokardiyografi, PH olasılığını değerlendirmede ilk basamak tanı yöntemi olmakla birlikte, akciğer hastalıklarına bağlı ekojenite sorunlarından ve görüntüleme optimizasyonu sorunlarından etkilenebilmektedir. Etiyolojide yatan hastalıkların akut alevlenmelerinde ekokardiyografi ile değerlendirme yaparken sPAB değeri olduğundan daha yüksek ölçülebileceğinden dolayı, hastaların klinik stabilizasyon olduğu dönemde ekokardiyografi ile değerlendirme yapılması önerilmektedir (7).

Ekokardiyografi ile Grup 3 PH hastalarını değerlendirilmede; TRV değerinin ölçülemediği durumlarda dahi RAA, RV/LV oranı ve LV egzantrisite indeksi gibi ekokardiyografik parametreleri içeren basamaklı ve bileşik ekokardiyografik skorların şiddetli Grup 3 PH'u tanımlamada yararlı olabileceğine dair güncel veriler tespit edilmiştir (143).

Grup 3 PH'dan şüphelenilen olgularda, ekokardiyografinin başta Kontrastlı BT görüntüleme olmak üzere diğer görüntüleme yöntemleriyle birlikte değerlendirmenin tanısal doğruluğu arttırdığı ve hastalığın sınıflandırılmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (7,42,144).

Kesin tanı ve hemodinamik değerlendirme için SKK gerekmektedir. Ek olarak EKG, göğüs radyografisi, SFT, arteriyal kan gazı, V/Q Sintigrafisi, KMR ve CPET tanı sürecinde kullanılabilmektedir (7).

Şiddetli Grup 3 PH hastalarının prognozunun kötü olması nedeniyle bu hastaların tanı ve takibi önemlidir. Tanı sürecinde kullanılan çeşitli tanı yöntemleri ile elde edilen bazı bulgular şiddetli Grup 3 PH hastalarında sıklığının arttığı gösterilmiş. Akciğer hastalığı zemininde şiddetli Grup 3 PH gelişimi çoğu zaman spirometrik bozulmanın derecesinden bağımsız olup; genellikle belirgin hipoksemi, düşük $PaCO_2$ düzeyi ve ileri derecede azalmış DLCO ile birliktelik gösterdiği tespit edilmiştir (7,26,135,140,141).

2.8. Grup 4, Kronik Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

Kronik Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon, PH'un nadir ancak potansiyel olarak küratif tedavi edilebilir bir alt grubunu oluşturmaktadır. Patofizyolojik temel, akut pulmoner emboli sonrası pulmoner arterlerde tam olarak rezorbe olmayan trombotik materyalin organize olarak kalıcı vasküler obstrüksiyona yol açmasıdır (7).

CTEPH gelişimi çoğu zaman daha önce geçirilmiş semptomatik pulmoner emboli öyküsü ile ilişkilidir. CTEPH tanımı, en az üç aylık etkin antikoagülasyon tedavisine rağmen devam eden semptomlarla birlikte, V/Q sintigrafisinde uyumsuz perfüzyon defektlerinin varlığı ve BTPA veya DSA görüntülemede halka tarzında daralmalar, web'ler/yarıklar ve kronik total tıkanıklıklar gibi kronik organize fibrotik tromboz bulgularının gösterilmesini gerektirmektedir. CTEPH hastalarında patofizyoloji yalnızca büyük pulmoner arterlerin mekanik obstrüksiyonuna bağlı olmadığı, ek olarak pulmoner distal vasküler yatakta sekonder mikrovasküler remodelling sonucu gelişen fibrotik tıkanıklıkların ve mikrovaskülopatinin de eşlik ettiği gösterilmiştir (7,30,35,43).

CTEPH hastalarında semptomlar özgül olmamakla birlikte efor dispnesi en sık semptomdur. Fizik muayene bulguları da çoğunlukla spesifik değildir. Bu nedenle tanı sıklıkla gecikebilmekte ve hastalar ileri evrede değerlendirilebilmektedir. Tanı sürecinde şüphe büyük önem taşımaktadır. Öyküde pulmoner emboli geçirilmiş olması veya pulmoner emboli için risk faktörlerinin tespit edilmesi, V/Q Sintigrafisi taramasında ventilasyon/perfüzyon defektlerinin saptanması CTEPH tanısına yaklaştırmaktadır (7).

CTEPH kendine özgül tanı yaklaşımları içeren ve tedavi edilebilen bir PH alt grubudur. Bu nedenle hastalarda CTEPH olasılığı sistematik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Akut pulmoner emboli tanısı sırasında yapılan BTPA görüntülemede kronik tromboembolik hastalık lehine radyolojik bulguların saptanması veya ekokardiyografide TRV değeri üzerinden hesaplanan tahmini sPAB değerinin 60 mmHg'nın üzerinde olması CTEPH şüphesini artıran önemli göstergeler olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra, akut pulmoner emboli sonrası klinik takipte nefes darlığının veya fonksiyonel kısıtlılığın devam etmesinin CTEPH açısından ileri değerlendirme yapılması önerilmektedir (7,94,145).

Tanısal değerlendirme sürecinde bazı durumların ve hastalıkların varlığının CTEPH riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Bunlar CTEPH risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. CTEPH risk faktörleri kalıcı intravasküler cihazlar (kalp pili, uzun süreli santral kateterler, ventriküloatriyal şantlar), inflamatuvar barsak hastalıkları, esansiyel trombositemi, polisitemi vera, splenektomi, antifosfolipid sendromu, yüksek doz tiroid hormon replasmanı ve malignite gibi klinik durumlardır. Bu risk faktörlerinin varlığında da CTEPH açısından hastalara ileri değerlendirme yapılması önerilmektedir (7,30,146,147).

Akut pulmoner emboli tanısı esnasında CTEPH riskini değerlendirmek için prediktif CTPEH skoru geliştirilmiştir. Bu skorlamaya göre yüksek riske sahip hastalara CTPEH açısından ileri değerlendirme yapılması önerilmektedir (7,146).

Grup 4 PH sınıflaması kapsamında, pulmoner arter obstrüksiyonuna yol açabilen tromboembolik olmayan nadir nedenler de ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. Pulmoner arter sarkomları, çeşitli malign ve benign tümörler, bağ dokusu hastalığı olmaksızın gelişen arteritler, konjenital veya edinsel pulmoner

arter darlıkları, paraziter enfeksiyonlar (kist hidatik) ve yabancı cisim embolileri bu tablolar arasında yer almaktadır (7,148).

Tanısal yaklaşımda V/Q Sintigrafisi, CTPEH'un dışlanmasında halen en duyarlı yöntem olarak kabul edilmektedir. Alternatif perfüzyon görüntüleme teknikleri teorik avantajlara sahip olmakla birlikte, teknik zorluklar, sınırlı erişilebilirlik ve yeterli çok merkezli doğrulama verilerinin bulunmaması nedeniyle rutin kullanımda yer almamaktadır. BTPA görüntüleme hem tanı koymada hem de cerrahi veya girişimsel tedaviye uygunluğun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat özellikle distal damar yatağı tutulumu olan olgularda hastalığı dışlamak için tek başına yeterli olamayabilmektedir. Bu gibi durumlarda DSA görüntüleme ve ileri düzey anjiyografik teknikler tedavi planlamasında tamamlayıcı rol oynamaktadır (7,35,41–43,149).

2.9. Grup 5, Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Pulmoner Hipertansiyon

Grup 5 PH, patofizyolojisi net olarak tanımlanamayan veya birden fazla mekanizmanın eş zamanlı rol oynadığı heterojen hastalık gruplarını kapsamaktadır. Bu grup, diğer PH sınıflarına uymayan klinik tabloları içermesi nedeniyle tanısal ve terapötik açıdan önemli zorluklar barındırmaktadır. Pulmoner vasküler yatakta gelişen değişikliklerin altta yatan hastalığın doğrudan bir sonucu mu yoksa eşlik eden sekonder faktörlere mi bağlı olduğu çoğu zaman net olarak ayırt edilememektedir (7).

Grup 5 PH kapsamında çeşitli hastalıklar yer almaktadır. Bu hastalıklarda PH gelişimi; kronik inflamasyon, endotel disfonksiyonu, mikrovasküler tromboz, hipoksi, artmış kardiyak debi veya ekstravasküler damar basısı gibi farklı mekanizmalarla veya bu mekanizmaların kombinasyonu ile ilişkilidir (7).

Çizelge 2.18. Grup 5, Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Pulmoner Hipertansiyon etiyolojisi

1) Hematolojik bozukluklar	Kalıtımsal ve edinsel kronik hemolitik anemi • Orak hücreli hastalığı • Beta talasemi • Sferositoz • Stomatostoz • Otoimmün bozukluklar Kronik miyeloproliferatif bozukluklar • Kronik miyeloid lösemi • Polisitemi vera • İdiyopatik miyelofibroz • Esansiyel trombositopeni • Diğer
2) Sistemik bozukluklar	Sarkoidoz Pulmoner Langerhans hücre histiyositozu Nörofibromatozis tip 1
3) Metabolik bozukluklar	Glikojen depo hastalığı Gaucher hastalığı
4) Hemodiyalizin eşlik ettiği ve etmediği kronik böbrek yetmezliği	
5) Pulmoner tümör trombotik mikroanjiyopatisi	
6) Fibroz mediastiniti	

* 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır.

Etiyopatoloji altta yatan hastalığa göre değişmektedir. Sarkoidozda PH gelişimi multifaktöriyel olup, parankimal akciğer tutulumu, fibrotik değişiklikler, granülomatöz vaskülit, ekstrinsik pulmoner arter basısı ve sol kalp tutulumu gibi etkenler birlikte rol oynayabilmektedir. Benzer şekilde kronik hemolitik anemilerde sürekli hemoliz sonucu ortaya çıkan nitrik oksit tüketimi, endotel hasarı ve hiperkoagülabilite pulmoner vasküler yeniden yapılanmaya katkıda bulunmaktadır. Miyeloproliferatif hastalıkların patolojisinde ise artmış trombotik eğilim ve mikrosirkülatuvar bozukluklar ön plandadır (7).

Grup 5 PH'da klinik tablo genellikle altta yatan hastalığın semptomları ile iç içe geçtiğinden, Pulmoner Hipertansiyon'a özgü bulguların tanınması gecikebilir. Dispne, egzersiz intoleransı ve yorgunluk gibi belirtiler sıklıkla primer hastalığa atfedildiğinden, pulmoner vasküler tutulum gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle

tanı sürecinde ekokardiyografi, biyokimyasal belirteçler ve ileri görüntüleme yöntemleri ile çok yönlü bir değerlendirme gerekmektedir (7).

2.10. Pulmoner Hipertansiyon'da PVR ile Biyoviskozite, Hemoglobin ve Hematokrit Arasındaki İlişki

Vasküler rezistans, silindirik ve rijit bir tüp içinde laminer akım koşullarında akıma karşı gösterilen direnç olarak tanımlanmaktadır. Vasküler rezistans akışkanlar mekaniğinde Hagen–Poiseuille yasası ile tanımlanmıştır.

$R = \Delta P / Q = (8 \eta L) / (\pi r^4)$

R: Rezistans

ΔP: Basınç Farkı

Q: Hacimsel Debi

η: Dinamik Viskozite

L: Boru uzunluğu

R: Boru yarıçapı

Bu yasa, direncin sıvının viskozitesi ile doğru, damar yarıçapının dördüncü kuvveti ile ters orantılı olduğunu ifade etmektedir.

Pulmoner vasküler direnç (PVR) ise, pulmoner hipertansiyonun (PH) tanımlanması ve sınıflandırılmasında temel hemodinamik parametrelerden biri olup, pulmoner dolaşımdaki akıma karşı direncin kantitatif bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Pulmoner dolaşım, sistemik dolaşımdan farklı olarak düşük basınçlı, yüksek kompliyanslı ve belirgin şekilde distansible (genişleyebilme – ekspanse olabilme kapasitesi) bir vasküler yataktan oluşur. Bu özellikler, pulmoner damarların transmural basınç değişikliklerine duyarlılığını artırmakta ve akım–basınç ilişkisini doğrusal olmaktan uzaklaştırmaktadır. Ayrıca akciğer parankimi içindeki damarların çapı, intratorasik basınç değişimleri ve solunum döngüsü boyunca değişkenlik gösterebilmektedir. Bu dinamik yapı, pulmoner vasküler direncin yalnızca damar çapı ve uzunluğu ile değil, aynı zamanda kanın reolojik özellikleriyle de belirlendiğini desteklemektedir.

Vasküler rezistans hesaplanması her ne kadar akışkanlar mekaniğinde belirtilmiş olsa da silindirik ve rijit bir tüp içinde laminer akım koşullarında hesaplanan vasküler rezistans, klinik pratikte pulmoner dolaşımdaki akıma karşı gösterilen direnci tam anlamıyla yansıtmamaktadır. PVR değerinin klinik hesaplanma biçimi, pulmoner dolaşımın karmaşık biyofiziksel özelliklerini, kanın yoğunluğu ve viskozitesini tam olarak yansıtmayan bir dizi varsayıma dayanmaktadır. Bu varsayımların başında, kanın sabit viskoziteli Newtonyen bir akışkan olarak kabul edilmesi gelmektedir. Oysa kanın biyoviskozitesi; hematokrit, hemoglobin konsantrasyonu, eritrosit deformabilitesi, plazma protein içeriği ve akım hızına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Ayrıca pulmoner dolaşımda damarların distansible olması ve kanın non-Newtonyen özellik göstermesi nedeniyle Hagen–Poiseuille yasası doğrudan uygulanamamaktadır. Ancak viskozitenin direnç üzerindeki belirleyici rolü Hagen–Poiseuille yasasına göre geçerliliğini korumaktadır. Özellikle küçük pulmoner arteriyoller ve kapiller düzeyinde, viskozitedeki değişiklikler pulmoner vasküler direnci anlamlı ölçüde etkileyebilmektedir.

Tüm bu varsayımlar neticesinde klinik pratikte PVR, ortalama pulmoner arter basıncı (mPAB), pulmoner arter wedge basıncı (PAWB) ve kardiyak output (CO) değerlerinden türetilmektedir ve pulmoner vasküler yatağın yapısal ve fonksiyonel durumunu yansıttığı kabul edilmektedir.

PVR hesaplamasında önemli etkiye sahip olan kan biyoviskozitesi esas olarak hematokrit düzeyi tarafından belirlenmektedir. Hematokrit arttıkça eritrositler arası temas ve agregasyon arttığı, eritrosit deformabilitesinin azaldığı ve viskozitenin doğrusal olmayan parabolik şekilde arttığı gösterilmiştir. Hemoglobin düzeyi, hematokritle yakın ilişkili olmakla birlikte oksijen taşıma kapasitesi ve nitrik oksit biyoyararlanımı üzerinden vasküler tonusu da etkileyebilmektedir. Ayrıca plazma proteinleri (özellikle fibrinojen), eritrosit agregasyonu yoluyla düşük akım hızlarında viskoziteyi daha da artırmaktadır. Kanın sahip olduğu bu biyoreolojik özellikler, pulmoner vasküler yatakta akıma karşı direnci doğrudan etkileyen faktörlerdendir.

Hematokrit değerlerinde artış, pulmoner dolaşımda direnç artışına yol açarak ölçülen PVR değerlerinin yükselmesine neden olabilir. Polisitemik hastalarda,

pulmoner vasküler yatakta belirgin yapısal hastalık olmaksızın PVR yüksek ölçülebilir. Buna karşılık, anemik hastalarda düşük viskozite nedeniyle pulmoner vasküler direnç olduğundan düşük hesaplanabilir. Bu durum, pulmoner vasküler hastalığın gerçek şiddetinin yanlış değerlendirilmesine ve hastalığın yanlış sınıflandırılabilmesine yol açabilir. Bu nedenle biyoviskozite ve biyoviskoziteye göre düzeltilmiş pulmoner vasküler direnç ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

Hoffman (2011), viskozitenin etkisini denklemden çıkardığımızda geriye kalan saf geometrik vasküler engele (hindrance) odaklanılması gerektiğini vurgulamaktadır. Hematokrit (Hct) değerini %45 (veya Hemoglobin [Hb] 14 g/dL) olarak standardize edip hesaplanan düzeltilmiş PVR değerinin, pulmoner vasküler yatağın gerçek anatomik vasküler rezistans durumunu yansıttığını vurgulamaktadır.

Vanderpool ve Naeije (2018) tarafından geliştirilen hematokrit-düzeltilmiş PVR kavramı, bu sorunu sistematik biçimde ele almıştır. Bu yaklaşımda ölçülen PVR, referans bir hematokrit düzeyine normalize edilerek pulmoner vasküler yatağın gerçek rezistif yükü daha doğru biçimde yansıtılmaya çalışılmıştır. Çalışmalar, özellikle uç hematokrit değerlerine sahip hastalarda, ham PVR ölçümlerinin klinik olarak anlamlı sapmalara yol açabileceğini göstermiştir.

PH'un bazı alt gruplarında hemoglobin ve hematokrit düzeylerindeki değişikliklerin belirgin klinik sonuçlara yol açabileceği düşünülmektedir. Kronik hemolitik anemilerde, sürekli hemoliz sonucu nitrik oksit biyoyararlanımının azalması ve eşlik eden düşük viskozite durumu, PVR değerinin klasik eşik değerlerin altında kalmasına rağmen belirgin pulmoner vasküler hastalık bulgularının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu durum, özellikle orak hücreli anemi gibi hastalıklarda prekapiller PH tanısının gecikmesine yol açabilmektedir. Yüksek irtifa ilişkili pulmoner hipertansiyon olgularında ise kronik hipoksiye sekonder gelişen sekonder polisitemi, artmış viskozite yoluyla pulmoner vasküler dirençte ek bir artışa neden olabilmektedir. Bu olgularda PVR değeri artışı yalnızca vasküler yeniden yapılanmaya değil, aynı zamanda kanda meydana gelen biyoreolojik değişikliklere de bağlıdır. Benzer şekilde, konjenital kalp hastalıklarında gelişen eritrositoz, pulmoner dolaşımda ölçülen PVR değerinin klinik anlamını değiştirebilmektedir.

Xu ve ark. (2024)'nın pediatrik PAH popülasyonunda gerçekleştirdiği çalışmada, viskozite-düzeltilmiş pulmoner vasküler direnç indeksinin (cPVRI), klasik PVRI değerine kıyasla klinik sonuçlarla daha güçlü ilişki gösterdiği ortaya konmuştur. Bu bulgu, biyoviskozitenin PVR üzerindeki etkisinin yalnızca teorik değil, aynı zamanda prognostik açıdan da anlamlı olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular özellikle anemik veya polisitemik hastalarda, ham PVR değerleri tedavi yanıtını ve hastalık progresyonunu yeterince yansıtamayabileceğini düşündürmektedir.

PVR değerinin klinik hesaplamasında kullanılan kardiyak output ölçüm yöntemleri (Termodilüsyon, Fick yöntemi) de hematokrit ve hemoglobin düzeylerinden etkilenebilmektedir. Özellikle oksijen tüketiminin tahmini olarak kullanıldığı durumlarda, hemoglobin düzeyindeki değişiklikler CO hesaplamasını ve dolayısıyla PVR değerini dolaylı olarak etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu durum, PVR değerinin klinik hesaplamasında da değerin biyoviskoziteden etkilenebileceğini desteklemektedir.

Ancak mevcut kanıtlar, viskozite-düzeltilmiş PVR hesaplamalarının rutin klinik uygulamaya girmesi için henüz yeterli olmadığı çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bu nedenle bu yaklaşım, günümüzde daha çok araştırma amaçlı veya seçilmiş hasta gruplarında yorumlayıcı bir araç olarak değerlendirilmektedir (7,9–14,150,151).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Amacı

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner vasküler yatakta artmış direnç ve buna bağlı gelişen sağ ventrikül disfonksiyonu ile karakterize kronik ve progresif seyirli hemodinamik bir bozukluktur. PH'un hemodinamik değerlendirilmesinde sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen pulmoner vasküler direnç (PVR), hem tanısal sınıflandırmada hem de prognoz belirlenmesinde temel parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir. Vasküler rezistans hesaplanması her ne kadar akışkanlar mekaniğinde belirtilmiş olsa da silindirik ve rijit bir tüp içinde laminer akım koşullarında hesaplanan vasküler rezistans, klinik pratikte pulmoner dolaşımdaki akıma karşı gösterilen direnci tam anlamıyla yansıtmamaktadır. Bu nedenle son yıllarda PVR'nin biyoviskoziteye göre düzeltilmiş biçimleri olan düzeltilmiş pulmoner vasküler direnç (adjusted pulmonary vascular resistance; aPVR) gibi parametrelerin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu çalışmanın temel amacı, PH tanısı ile takip edilen hastalarda klasik geleneksel yöntemlerle hesaplanan pulmoner vasküler direnç (PVR) ile biyoviskoziteye göre düzeltilmiş pulmoner vasküler direnç (aPVR) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve bu iki parametrenin klinik ve hemodinamik özelliklerle olan korelasyonunu araştırmaktır. Bu kapsamda, PVR ile aPVR arasındaki uyumun belirlenmesi, biyoviskozite düzeltmesinin PVR ölçümlerini ne ölçüde değiştirdiğinin ortaya konması ve farklı hasta gruplarında bu parametreler arasındaki olası farklılıkların incelenmesi hedeflenmektedir. Çalışmanın bir diğer amacı, aPVR değerlerinin klinik pratikte kullanılan klasik geleneksel yöntemlerle hesaplanan PVR ölçümleri ile karşılaştırıldığında pulmoner hipertansiyonun hemodinamik değerlendirilmesine ek katkı sağlayıp sağlamadığını araştırmaktır. Bu doğrultuda, PVR ve aPVR değerleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak analiz edilmesi, bu parametrelerin farklı klinik alt gruplarda gösterdiği değişkenliğin değerlendirilmesi ve biyoviskozitenin pulmoner vasküler direnç ölçümlerinin yorumlanmasına olan potansiyel etkisinin ortaya konması amaçlanmaktadır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.10.2024 tarih ve TBAEK-731 sayılı onayı doğrultusunda gerçekleştirilmiştir (Ek-1).

3.3. Çalışma Grubu, Veri Toplama ve Çalışmaya Dahil Edilen Bilgiler

Çalışmamıza 01/01/2015 – 31/12/2025 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran ve ardından Ekokardiyografi Polikliniği tarafından pulmoner hipertansiyon açısından transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildikten sonra ekokardiyografik olarak PH olasılığı orta ve yüksek olasılıklı olan 18 yaşından büyük 312 farklı hasta dahil edilmiş olup bu hastalara ait toplam 350 sağ kalp kateterizasyon raporları ve sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Sağ Kalp Kateterizasyonu raporlarında PH hemodinamisine sahip hastalar (mPAB > 20 mmHg) çalışmamıza dahil edilmiş olup nihayetinde 267 SKK raporuna sahip hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, boy, kilo, vücut kitle indeksi, demografik özellikleri, Pulmoner Hipertansiyon (PH) tanı grubu, Vazoreaktivite özellikleri, NYHA sınıflamasına göre hastaların fonksiyonel kapasiteleri, Tam Kan Sayımı, Hemogram ve Hematokrit düzeyleri, eGFR ve PRO-BNP/BNP düzeyleri, 6 dakika yürüme testi verileri (6 dakika yürüme testi mesafeleri ve Borg Skalaları), Transtorasik Ekokardiyografi verileri (Triküspit Yetmezlik tepe hızı (TRV) , Sistolik Pulmoner Arter Basıncı (sPAB), Pulmoner Arter Çapı, RAA ölçümleri, RV End-diyastolik Çapı, TAPSE ölçümleri), Koroner Anjiyografi ve Hemodinami Laboratuvarı'mızda yapmış olduğumuz sağ kalp kateterizasyonu verileri (Oksimetrik SvO2 ve mix venöz kan gazı oksijen satürasyonu (mVO2), Oksijen Satürasyonu, Sistolik Pulmoner Arter Basıncı (PA(s)), Diyastolik Pulmoner Arter Basıncı (PA(d)), Ortalama Pulmoner Arter Basıncı (mPAB), Pulmoner Kapiller Uç Basınç (PCWP), Kardiyak Debi (CO), Kardiyak İndeks (CI), Transpulmoner Gradiyent (TPG), Sistemik Vasküler Rezistans (SVR), Pulmoner Vasküler Rezistans (PVR) incelenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar Dünya Sağlık Örgütü'nün hemoglobin değerleri kriterlerine göre Anemi, Normal ve Eritrositoz / Polisitemi olmak üzere aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır.

Çizelge 3.1. Hemoglobin değerlerine göre hastaların sınıflandırılması

	Erkek Hemoglobin (Hb)	**Kadın Hemoglobin (Hb)**	
Anemi	< 13 g/dL	< 12 g/dL	Yaş ve cinsiyete göre normal Hb değerlerinin altında olması
Normositemi	13 – 16.5 g/dL	12 – 16 g/dL	Fizyolojik
Eritrositoz / Polisitemi	> 16.5 g/dL	> 16 g/dL	Yaş ve cinsiyete göre normal Hb değerlerinin üzerinde olması

* Polisitemi için ayrıca hematokrit eşik değerleri de kullanılmalıdır (Erkek >49%, Kadın >48%).

Çalışmamıza dahil edilen hastalar 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na uygun olacak şekilde PH tanı grupları ve subgruplarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır.

1) Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon
   A) İdiyopatik PAH
   B) Kalıtımsal (Herediter) PAH
   C) Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH
   D) Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH
      Da) Simple Şantlı KKH-PAH
      Db) Kapatılmış Defektli KKH-PAH
      Dc) Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH
      Dd) Kompleks KKH-PAH
   E) Portal Hipertansiyon İlişkili PAH (PoPHT)
   F) Venöz/Kapiller (PVOH/PKH) Tutulum Özelliklerinin Eşlik Ettiği PAH
2) Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH
   A) İzole Postkapiller PH (İpK-PH)
   B) Kombine Prekapiller ve Postkapiller PH (KpK-PH)
3) Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH
   A) Parankimal Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH

B) Parankim Dışı Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH

4) Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH

5) Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH

Çalışmaya dahil edilen hastaların SKK raporlarında klasik geleneksel yöntemlerle hesaplanan PVR değerleri ile, Kempny ve ark. (2019) tarafından biyoviskozite ile düzeltilmiş hemoglobin değerlerine göre aPVR değerleri karşılaştırılmıştır (9).

3.4. Dışlama Kriterleri

Ekokardiyografik olarak düşük olasılıklı PH tanımına uyan hastalar (TRV 2,8'in altında olup, eşlik eden ekokardiyografik bulgusu olmayan hastalar), 18 yaşından küçük hastalar, terminal dönem malignitesi olan hastalar, son dönem karaciğer hastalığı olan hastalar, son dönem böbrek hastalığı olan hastalar, aktif enfeksiyonu mevcut olan hastalar ve akut Hb ve/veya Htc düşüklüğü olabilecek aktif kanaması mevcut olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerden (nicel) elde edilen basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir (152). Sonuçlara göre ölçümlerin bazılarının normal dağılım gösterdiği (çarpıklık ve basıklık katsayıları sınır içerisinde) bazılarının normal dağılım göstermediği görülmüştür. Buna göre analizlerde parametrik ve parametrik olmayan yöntemler birlikte kullanılmıştır.

Verilerin analizi SPSS 27.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama (Ort), standart sapma (ss), minimum, maksimum ve medyan (M) istatistikleri verilmiştir.

Çalışmada hipotezlerin sınanmasında test tekniklerinden Kikare, bağımsız gruplar t ve Mann Whitney, tek yönlü ANOVA ve Kruskal Wallis, Spearman korelasyon testi ve Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kikare; kategorik/gruplu iki

değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesi için bağımsız gruplar t ve Mann Whitney ise; iki grubun sayısal bir değişken bakımından karşılaştırılmasında kullanılmıştır.

Tek yönlü ANOVA ve Kruskal Wallis; ikiden fazla grubun sayısal bir değişken bakımından karşılaştırılmasında, Spearman korelasyon testi ise; iki nicel (sayısal) değişken arasındaki ilişkinin yönünün ve gücünün belirlenmesinde kullanılmıştır. PVR ve aPVR değerleri arasındaki monoton ilişkinin yönünü ve gücünü değerlendirmek amacıyla Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Spearman korelasyon katsayısı (ρ) −1 ile +1 arasında değişmekte olup; $\rho > 0$ olması iki değişken arasında pozitif ilişkiyi, $\rho < 0$ olması negatif ilişkiyi, $\rho \approx 0$ olması ise anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermektedir. Spearman korelasyon katsayısının mutlak değeri arttıkça ilişkinin gücü de artmaktadır. Bu çalışmada PVR ve aPVR arasındaki korelasyon katsayısı kullanılarak PVR ve aPVR değerlerinin korelasyonu ve korelasyon eğimleri değerlendirilmiştir. Wilcoxon testi; iki nicel değişkenin karşılaştırılmasında kullanılan test tekniği olarak PVR-aPVR değerleri arasındaki medyan farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirmek, PVR ve aPVR değerlerinin mutlak büyüklükleri açısından birbirinden farklı olup olmadığını ortaya koymak amacıyla kullanılmıştır. Wilcoxon testi sonucunda elde edilen p değerinin 0,05'ten küçük olması, iki ölçüm yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğunu göstermektedir. Buna karşılık p değerinin 0,05'ten büyük olması, iki yöntem arasında anlamlı bir fark olmadığını düşündürmektedir. Kısacası Spearman korelasyon testi ve Wilcoxon testleriyle PVR-aPVR değerleri arasında iki değişkenin birlikte değişme derecesi değerlendirilmiştir. Spearman korelasyon testi ve Wilcoxon testleriyle korelasyon olup olmadığı incelenmiştir.

Korelasyon analizleri sonucunda iki yöntem birbiriyle yüksek korelasyon gösterse bile aralarında klinik kararları değiştirebilecek sistematik farklar bulunabilir. Bu nedenle çalışmamızda, PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyum ayrıca Bland-Altman analizi ile de değerlendirilmiştir. Korelasyon gösteren PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki yöntem uyumu Bland–Altman analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu yöntem iki farklı ölçüm tekniğinin aynı parametreyi ölçüp ölçmediğini değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bland–Altman analizinde her hasta için PVR ve aPVR değerleri arasındaki fark

hesaplanmış ve bu farklar iki ölçümün ortalamasına karşı grafiğe aktarılmıştır. Bu analiz kapsamında yöntemler arasındaki ortalama fark (bias) ve %95 uyum sınırları (limits of agreement, LoA) hesaplanmıştır. Bias değerinin sıfırdan farklı olup olmadığı tek örneklem t-testi ile değerlendirilmiş, ayrıca yöntemler arasında orantısal yanlılığın varlığı regresyon analizi ile incelenmiştir. Ortalama farkın sıfıra yakın olması ve farkların büyük bölümünün uyum sınırları içinde yer alması iki yöntem arasında iyi düzeyde **uyum olduğunu** göstermektedir. Buna karşılık ortalama farkın yüksek olması veya farkların geniş bir dağılım göstermesi ise yöntemler arasında **uyumsuzluk** veya **sistematik fark bulunduğunu** düşündürmektedir.

Ayrıca çalışmamızda; PVR ve aPVR ölçümlerinin birbirlerine ne kadar katıldığını göstermek için Cohen's Kappa (κ) Uyum Testi, alt gruplar arasında bu uyumsuzluk oranlarının tesadüfi olup olmadığını kanıtlamak için Ki-Kare (Chi-Square) Testi kullanılmıştır.

Çizelge 3.2. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin, ekokardiyografik ve hemodinamik parametrelerinin normal dağılım varsayımının sınanması

Değişkenler	Çarpıklık	Basıklık
Yaş (yıl)	-0,259	-1,042
Boy (cm)	0,420	-0,072
Kilo (kg)	0,279	-0,378
BSA (m^2)	0,202	-0,324
BMI (kg/m^2)	0,378	-0,060
6DYM (metre)	-0,485	-0,370
Borg Skalası	0,821	0,897
Hemoglobin (g/dl)	0,239	0,327
Hematokrit (%)	0,327	0,907
GFR ($mL/dk/1,73\ m^2$)	-0,326	-0,082
PRO-BNP (ng/L)	**7,531**	**75,216**
EKO'da TRV (m/sn)	0,407	-0,653
EKO'da sPAB (mmHg)	0,733	-0,196
EKO'da Pulmoner arter çapı (cm)	0,755	1,143
A4C'de RAA (cm^2)	1,581	**3,739**
RVEDD (mm)	0,339	-0,219
TAPSE (mm)	0,079	-0,071
Oksimetri SvO2(teo) (%)	-0,384	0,184
Oksimetri MvO2 (%)	-0,273	0,360
SatO2 (%)	-2,620	**16,672**
PA(s) (mmHg)	1,035	0,375
PA(d) (mmHg)	1,555	2,438
PA(m) (mmHg)	1,243	1,019
PAWB (mmHg)	1,595	**3,414**
RV(s) (mmHg)	1,043	0,423
RV(d) / RVEDP (mmHg)	1,622	**4,705**
LV(s) (mmHg)	0,810	0,474
LV(d) / LVEDP (mmHg)	**3,256**	**22,678**
SKB (mmHg)	0,680	0,340
DKB (mmHg)	0,362	0,533
OAB (mmHg)	0,435	0,350
CO (L/dk)	1,817	**8,737**
CI ($L/dk/m^2$)	1,209	**3,092**
TPG (mmHg)	1,265	0,968
SVR (WU)	0,284	0,541
Qp/Qs	2,957	**8,297**
PVR (WU)	1,563	2,059
aPVR (WU)	2,212	**8,908**
Fark PVR (WU)	0,279	**10,105**
Fark büyüklüğü PVR (WU)	**3,178**	**15,882**

4. BULGULAR

Çizelge 4.1. Hastaların PH sınıflamasına göre dağılımı

Değişkenler		n	%
PH'un Klinik Sınıflaması	Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon	156	58,4
	Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH	39	14,6
	Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH	17	6,4
	Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH	40	15,0
	Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH	15	5,6
PH'un Klinik Sınıflaması	**Grup 1 PH**		
	İdiyopatik PAH	36	23
	Kalıtımsal PAH	7	4
	Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH	39	25
	Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH (KKH-PAH)	66	42
	Portal Hipertansiyon İlişkili PAH	4	3
	Venöz/Kapiller Tutulum Özelliklerinin Eşlik Ettiği PAH	4	3
	Grup 2 PH		
	İzole Postkapiller PH	11	28
	Kombine Prekapiller ve Postkapiller PH	28	72
	Grup 3 PH		
	Parankimal Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH	14	82
	Parankim Dışı Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH	3	18
	Grup 4 PH		
	Grup 5 PH		
KKH-PAH Sınıflaması	Simple Şantlı KKH-PAH	30	45,5
	Kapatılmış Defektli KKH-PAH	9	13,6
	Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH	15	22,7
	Kompleks KKH-PAH	12	18,2

Çalışmaya dahil edilen hastaların genel PH gruplamasına göre dağılımları incelendiğinde, en yüksek oranın Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon (PAH) grubunda olduğu görülmektedir. Bu grupta 156 hasta (%58,4) yer almaktadır. Bunu sırasıyla Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH grubunda 40 hasta (%15,0) ve Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubunda 39 hasta (%14,6) izlemektedir. Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH grubunda 17 hasta (%6,4) bulunurken, Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH grubunda 15 hasta (%5,6) yer almaktadır.

Grup 1 PH grubu incelendiğinde, en yüksek oranın Konjenital Kalp Hastalıkları İle İlişkili PAH grubunda olduğu görülmektedir (66 hasta, %42).

Takiben Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH grubunda (39 hasta, %25), İdiyopatik PAH grubunda (36 hasta, %23), Kalıtımsal PAH grubu (7 hasta, %4), Portal Hipertansiyon İlişkili PAH grubu (4 hasta, %3) ve Venöz/Kapiller Tutulum Özelliklerinin Eşlik Ettiği PAH grubu (4 hasta, %3) izlemektedir.

Grup 2 PH grubu incelendiğinde Kombine Prekapiller ve Postkapiller PH grubunda 28 hasta (%72), İzole Postkapiller PH grubunda 11 hasta (%28) saptanmıştır.

Grup 3 PH grubu incelendiğinde Parankimal Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH grubunda 14 hasta (%82), Parankim Dışı Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH grubunda 3 hasta (%18) saptanmıştır

Konjenital Kalp Hastalığı İlişkili PAH (KKH-PAH) alt grupları incelendiğinde, en yüksek oranın Simple Şantlı KKH-PAH grubunda olduğu görülmektedir (30 hasta, %45,5). Bunu Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH grubu (15 hasta, %22,7) ve Kompleks KKH-PAH grubu (12 hasta, %18,2) izlemektedir. Kapatılmış Defektli KKH-PAH grubunda ise 9 hasta (%13,6) bulunmaktadır.

Çizelge 4.2. Hastaların dağılımı

Değişkenler		n	%
Cinsiyet	Erkek	89	33,3
	Kadın	178	66,7
Vazoreaktivite	Yok	262	98,1
	Var	5	1,9
WHO-FC	1-2	216	80,9
	3	45	16,9
	4	6	2,2
Hemoglobin (g/dL)	Anemi	79	29,6
	Normositemi	162	60,7
	Polisitemi	26	9,7
PAWB (mmHg)	≤ 15	229	85,8
	> 15	38	14,2
PVR (WU)	≤ 2	59	22,1
	> 2	208	77,9
aPVR (WU)	≤ 2	45	16,9
	> 2	222	83,1
Bland-Altman analizinde PVR-aPVR uyumu	Yok	24	9,0
	Var	243	91,0

- PAWB: Pulmoner Arter Wedge (Kama) Basıncı, WHO-FC: Dünya Sağlık Örgütü-Fonksiyonel Kapasite Sınıfı

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik ve hemodinamik özelliklerine ait dağılımlar incelendiğinde, hastaların 178'inin (%66,7) kadın, 89'unun (%33,3) erkek olduğu görülmektedir. Vazoreaktivite sonuçları değerlendirildiğinde hastaların büyük çoğunluğunda vazoreaktivite saptanmadığı görülmektedir. Buna göre 262 hastada (%98,1) vazoreaktivite negatif iken, yalnızca 5 hastada (%1,9) akut vazoreaktivite yanıtı pozitif olarak saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü-Fonksiyonel Kapasite Sınıfı (WHO-FC) dağılımı incelendiğinde hastaların büyük kısmının düşük fonksiyonel sınıfta olduğu görülmektedir. Hastaların 216'sı (%80,9) NYHA sınıf 1–2, 45'i (%16,9) NYHA sınıf 3 ve 6'sı (%2,2) NYHA sınıf 4 olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgu çalışma grubundaki hastaların büyük bölümünün fonksiyonel kapasite açısından daha düşük semptom düzeyinde olduğunu göstermektedir.

Hemoglobin düzeylerine göre dağılım incelendiğinde hastaların 162'sinin (%60,7) normal hemoglobin düzeyine sahip olduğu, 79 hastada (%29,6) anemi, 26 hastada (%9,7) ise polisitemi bulunduğu görülmektedir.

Prekapiller ile postkapiller PH ayrımı açısından PAWB dağılımı incelendiğinde hastaların 229'unda (%85,8) PAWB ≤15 mmHg, 38'inde (%14,2) PAWB >15 mmHg olduğu görülmektedir.

Yerleşik pulmoner vasküler hastalık gelişimi açısından PVR değerleri değerlendirildiğinde hastaların büyük kısmında PVR >2 olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde hesaplanan aPVR değerleri incelendiğinde 222 hastada (%83,1) aPVR >2 WU, 45 hastada (%16,9) aPVR ≤2 olduğu görülmektedir. PVR ve aPVR yöntemleri arasındaki uyum Bland-Altman analizi ile değerlendirildiğinde hastaların büyük çoğunluğunda iki ölçüm yöntemi arasında uyum olduğu görülmektedir. Buna göre 243 hastada (%91,0) PVR ve aPVR arasında uyum bulunurken, 24 hastada (%9,0) uyumsuzluk saptanmıştır.

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin, ekokardiyografik ve hemodinamik parametrelerinin betimsel istatistikleri aşağıdaki çizelgede verilmiştir.

Çizelge 4.3. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin, ekokardiyografik ve hemodinamik parametrelerinin betimsel istatistikleri

Değişken	Min–Maks (Medyan)	Ort±ss	Değişken	Min–Maks (Medyan)	Ort±ss
Yaş (yıl)	18,0–85,0 (55,0)	51,14 ± 17,38	PA(s) (mmHg)	20,0–155,0 (56,0)	64,32 ± 28,45
Boy (cm)	140,0–191,0 (162,0)	162,03 ± 9,58	PA(d) (mmHg)	5,0–75,0 (22,0)	25,76 ± 13,60
Kilo (kg)	35,0–126,0 (72,2)	71,85 ± 17,20	PA(m) (mmHg)	10,0–97,0 (34,0)	39,06 ± 18,32
BSA (m^2)	1,2–2,4 (1,7)	1,75 ± 0,22	PAWB (mmHg)	3,0–40,0 (10,0)	11,26 ± 5,99
BMI (kg/m^2)	12,8–46,8 (27,1)	27,36 ± 6,31	RV(s) (mmHg)	25,0–150,0 (60,0)	65,48 ± 28,60
6DYM (metre)	10,0–624,0 (360,0)	344,85 ± 116,90	RV(d) / RVEDP (mmHg)	1,0–30,0 (7,0)	7,96 ± 4,39
Borg Skalası	0,0–10,0 (3,0)	2,85 ± 1,93	LV(s) (mmHg)	84,0–205,0 (127,0)	131,38 ± 24,72
Hemoglobin (g/dL)	7,0–20,4 (13,1)	13,26 ± 2,32	LV(d) / LVEDP (mmHg)	2,0–70,0 (10,0)	11,30 ± 6,65
Hematokrit (%)	20,9–62,8 (40,1)	40,64 ± 6,64	SKB (mmHg)	70,0–200,0 (123,0)	127,79 ± 24,02
GFR ($mL/dk/1,73\ m^2$)	5,0–156,0 (93,0)	91,57 ± 26,16	DKB (mmHg)	38,0–105,0 (70,0)	69,97 ± 11,09
PRO-BNP (ng/L)	4,0–30000,0 (205,0)	888,98 ± 2496,54	OAB (mmHg)	51,0–135,0 (91,0)	92,64 ± 14,17
EKO'da TRV (m/sn)	2,0–5,9 (3,7)	3,76 ± 0,84	CO (L/dk)	2,2–14,1 (4,5)	4,65 ± 1,37
EKO'da sPAB (mmHg)	21,0–151,0 (63,0)	69,66 ± 27,49	CI **(**$L/dk/m^2$)	1,4–6,1 (2,6)	2,66 ± 0,71
EKO'da Pulmoner arter çapı (cm)	1,5–5,6 (2,8)	2,86 ± 0,64	TPG (mmHg)	5,0–90,0 (22,0)	27,68 ± 18,53
A4C'de RAA (cm^2)	7,0–60,0 (17,0)	19,49 ± 7,57	SVR (WU)	1,7–36,9 (18,6)	19,45 ± 5,61
RVEDD (mm)	25,0–60,0 (38,0)	38,19 ± 7,25	Qp/Qs	0,5–4,0 (1,0)	1,20 ± 0,58
TAPSE (mm)	8,0–29,0 (18,0)	18,28 ± 3,73	PVR (WU)	0,5–29,7 (4,3)	6,43 ± 5,79
Oksimetri SvO2(teo) (%)	39,3–83,2 (65,3)	65,12 ± 7,91	aPVR (WU)	0,6–42,6 (5,2)	6,71 ± 5,42
Oksimetri MvO2 (%)	40,1–91,6 (66,4)	65,68 ± 7,73	Fark PVR (WU)	-13,1–21,7 (0,4)	0,27 ± 3,18
SatO2 (%)	56,1–100,0 (95,0)	94,03 ± 4,59	Fark büyüklüğü PVR (WU)	0,0–21,7 (1,0)	1,93 ± 2,54

Çizelge 4.4. PH'un klinik sınıflaması temelinde hastaların hemoglobin ve hematokrit değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Değişkenler			Hemoglobin (g/dL)			Hematokrit (%)		
			Min–Maks (Medyan)	Ort±ss	p	Min–Maks (Medyan)	Ort±ss	p
PH'un Klinik Sınıflaması	Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon	156	7,0–20,4 (13,5)	13,72±2,25	0,000*	20,9–62,8 (41,2)	42,07±6,60	0,000*
	Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH	39	8,0–17,3 (12,2)	11,78±2,13		25,9–54,7 (36,3)	36,29±6,01	
	Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH	17	9,6–17,4 (12,9)	13,09±2,23		32,0–51,7 (39,7)	40,69±5,83	
	Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH	40	7,7–17,8 (13,3)	13,40±2,15		24,1–51,1 (40,1)	40,62±5,43	
	Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH	15	7,9–18,4 (12,1)	12,09±2,41		26,6–57,4 (36,1)	37,11±6,91	
PH'un Klinik Sınıflaması	**Grup 1 PH**							
	İdiyopatik PAH	36	10,9–20,3 (14,2)	14,35±1,98		34,4–62,8 (41,8)	43,24±6,17	
	Kalıtımsal PAH	7	12,0–14,1 (13,5)	13,19±0,79		36,0–43,3 (39,8)	39,74±2,26	
	Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH	39	9,5–16,0 (12,6)	12,62±1,63		27,6–51,0 (39,3)	39,77±5,14	
	Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH	66	8,8–20,4 (13,8)	14,25±2,28		29,5–62,0 (42,3)	43,70±6,59	
	Portal Hipertansiyon İlişkili PAH	*4*[x]	7,0–13,5 (9,2)	9,70±3,08		20,9–37,9 (28,5)	28,95±8,65	
	Venöz/Kapiller Tutulum Özelliklerinin Eşlik Ettiği PAH	*4*[x]	13,5–17,9 (16,5)	15,97±2,25		40,8–51,9 (48,3)	47,00±5,66	
	Grup 2 PH							
	İzole Postkapiller PH	11	8,0–13,0 (11,7)	11,05±1,62		27,6–40,7 (35,8)	34,76±4,37	
	Kombine Prekapiller ve Postkapiller PH	28	8,8–17,3 (12,7)	12,07±2,26		25,9–54,7 (37,0)	36,89±6,51	
	Grup 3 PH							
	Parankimal Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH	14	9,6–17,4 (12,9)	13,41±2,29		33,2–51,7 (40,0)	41,69±5,71	
	Parankim Dışı Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH	*3*[x]	10,8–13,2 (10,9)	11,63±1,36		32,0–41,0 (35,2)	36,07±4,56	
	Grup 4 PH							
	Grup 5 PH							
KKH-PAH Sınıflaması	Simple Şantlı KKH-PAH	30	10,4–16,5 (13,6)	13,57±1,45	0,000*	32,3–49,4 (41,5)	41,32±3,68	0,000*
	Kapatılmış Defektli KKH-PAH	9	8,8–14,9 (12,3)	12,22±1,68		29,5–44,5 (38,7)	38,32±4,87	
	Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH	15	13,3–20,4 (17,1)	17,01±1,82		42,8–62,0 (51,5)	51,83±5,00	
	Kompleks KKH-PAH	12	11,0–18,1 (14,1)	14,03±2,01		35,9–55,8 (41,9)	43,54±6,54	

**p<0,05 anlamlı ilişki var, Tek yönlü ANOVA testi (x: Analize dahil edilmemiştir, yetersiz hasta sayısı)*

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda hemoglobin değerleri 7,0–20,4 g/dL (13,1 g/dL), 13,26 g/dL ± 2,32'dir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda hematokrit değerleri %20,9–62,8 (%40,1), %40,64 ± 6,64'tür.

PH'un klinik sınıflaması temelinde değerlendirildiğinde hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (p = 0,000 < 0,05). En yüksek ortalama

Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon grubunda (13,72 g/dL ± 2,25), en düşük ortalama ise Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubunda (11,78 g/dL ± 2,13) belirlenmiştir.

PH'un klinik sınıflaması temelinde alt gruplar değerlendirildiğinde hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (p = 0,000 < 0,05). En yüksek ortalama İdiyopatik PAH grubunda (14,35 g/dL ± 1,98), en düşük ortalama ise İzole Postkapiller PH grubunda (11,05 g/dL ± 1,62) belirlenmiştir.

KKH-PAH sınıflaması temelinde değerlendirildiğinde hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (p = 0,000 < 0,05) belirlenmiştir. En yüksek ortalama Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH grubunda (17,01 g/dL ± 1,82), en düşük ortalama ise Kapatılmış Defektli KKH-PAH grubunda (12,22 g/dL ± 1,68) belirlenmiştir.

PH'un klinik sınıflaması temelinde değerlendirildiğinde hematokrit değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (p = 0,000 < 0,05). En yüksek ortalama Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon grubunda (%42,07 ± 6,60), en düşük ortalama ise Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubunda (%36,29 ± 6,01) belirlenmiştir.

PH'un klinik sınıflaması temelinde alt gruplar değerlendirildiğinde hematokrit değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (p = 0,000 < 0,05). En yüksek ortalama Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH grubunda (%43,70 ± 6,59), en düşük ortalama ise İzole Postkapiller PH grubunda (%34,76 ± 4,37) belirlenmiştir.

KKH-PAH sınıflaması temelinde hematokrit değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (p = 0,000 < 0,05). En yüksek ortalama Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH grubunda (%51,83 ± 5,00), en düşük ortalama ise Kapatılmış Defektli KKH-PAH grubunda (%38,32 ± 4,87) belirlenmiştir.

Çizelge 4.5. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda PVR-aPVR karşılaştırması

Değişken	**Min–Maks (Medyan)(WU)**	**Ort±ss (WU)**	**Değişim p**	**r**
PVR (WU)	0,45–29,70 (4,30)	6,43 ± 5,79	**0,000***	0.931*
aPVR (WU)	0,60–42,60 (5,20)	6,71 ± 5,42		
Fark PVR (WU)	-13,10–21,70 (0,41)	0,27 ± 3,18		
Fark büyüklüğü PVR (WU)	0,00–21,70 (1,02)	1,93 ± 2,54		

**p<0,05 anlamlı fark / ilişki var, Wilcoxon ve Spearman korelasyon*

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki fark Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda PVR ve aPVR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,000 < 0,05$). PVR değerlerinin ortalaması 6,43±5,79 WU, aPVR değerlerinin ortalaması ise 6,71±5,42 WU olarak bulunmuştur. Bu bulgu, iki yöntem arasında ölçüm değeri açısından anlamlı bir farklılık bulunduğunu göstermektedir.

İki yöntem arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendiğinde çok güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,931$; $p < 0,05$). Bu sonuç, PVR ve aPVR ölçümlerinin birbiriyle yüksek düzeyde ilişkili olduğunu ve yöntemler arasında güçlü bir doğrusal ilişki bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca iki ölçüm arasındaki farkın ortalama değeri 0,27±3,18 WU, mutlak fark büyüklüğünün ortalaması ise 1,93± 2,54 WU olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, iki yöntem arasında güçlü bir ilişki bulunmasına rağmen ölçümler arasında belirli düzeyde farkların da ortaya çıkabildiğini göstermektedir.

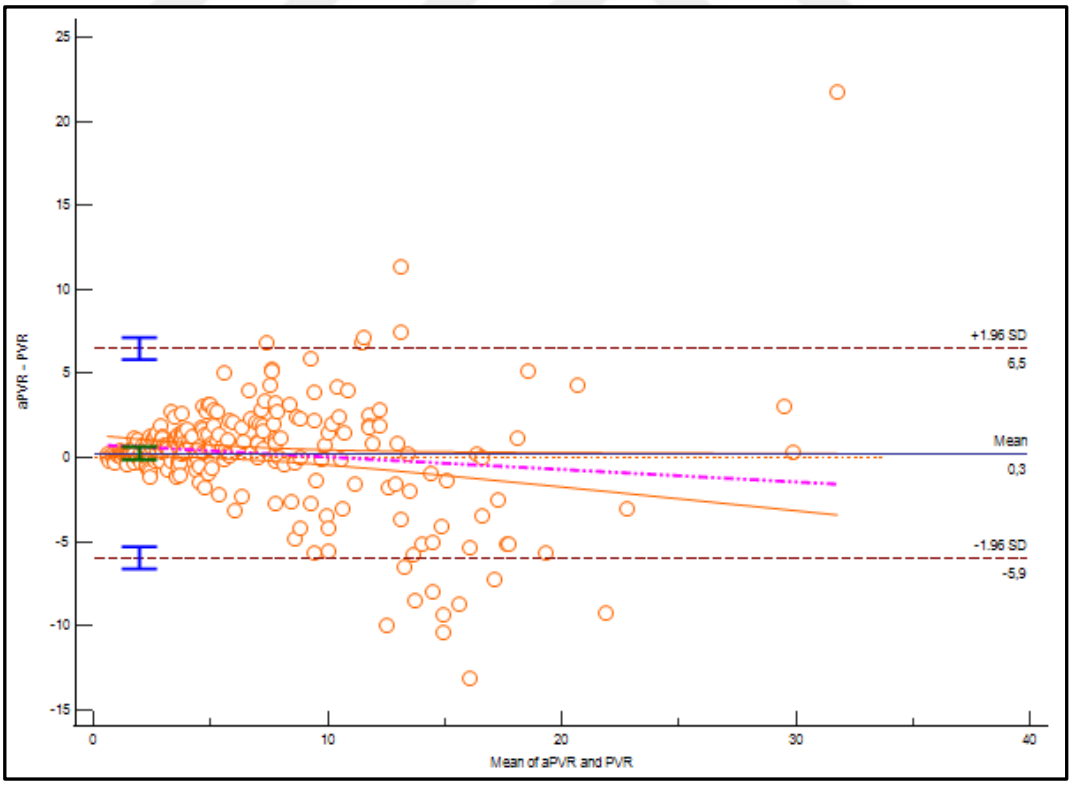
Çizelge 4.6. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda PVR-aPVR uyum analizi

Parametre	Değer
Ortalama fark (Bias)	0,274
%95 GA (Bias)	-0,109 – 0,657
p (H_0: Bias = 0)	0,160
Alt uyum sınırı (LoA)	-5,950
%95 GA (Alt LoA)	-6,604 – -5,295
Üst uyum sınırı (LoA)	6,498
%95 GA (Üst LoA)	5,843 – 7,152
Orantısal yanlılık (Slope)	-0,073
p (Slope)	**0,043***
%95 GA (Slope)	-0,144 – -0,002

**p<0,05 sistematik fark var, Bland-Altman*

PVR ve aPVR yöntemleri arasındaki uyum Bland–Altman analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda iki yöntem arasındaki ortalama farkın 0,274 WU olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,160 > 0,05$). Ortalama farkın sıfıra oldukça yakın olması, iki yöntem arasında belirgin bir sistematik yanlılık bulunmadığını göstermektedir.

Uyum sınırları (LoA) incelendiğinde alt ve üst uyum sınırlarının sırasıyla -5,950 ve 6,498 olduğu görülmektedir. Bu bulgu, iki yöntem arasındaki ölçüm farklarının büyük ölçüde bu sınırlar içerisinde dağıldığını göstermektedir. Grafik incelendiğinde ölçümlerin önemli bir kısmının ortalama fark çizgisi ve uyum sınırları içerisinde yer aldığı görülmekte olup, yöntemler arasında genel olarak kabul edilebilir düzeyde bir uyum bulunduğu anlaşılmaktadır. Regresyon analizi sonuçları değerlendirildiğinde orantısal yanlılık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (slope = -0,073; p = 0,043 < 0,05). Eğimin negatif olması, ölçüm ortalaması arttıkça aPVR ve PVR arasındaki farkın azalma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu durum, özellikle yüksek ölçüm değerlerinde iki yöntem arasındaki farkın değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde PVR ve aPVR yöntemleri arasında belirgin bir sistematik yanlılık bulunmamakla birlikte, ölçüm düzeyine bağlı sınırlı bir orantısal yanlılık olduğu görülmektedir.



Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Çizelge 4.7. PH'un klinik sınıflaması temelinde gruplar ile PVR-aPVR uyumluluk ilişkisi

Değişkenler		PVR-aPVR uyumluluk				p
		Yok (n=24)		Var (n=243)		
		n	%	n	%	
PH'un Klinik Sınıflaması	Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon	6	3,8	150	96,2	**0,001***
	Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH	8	20,5	31	79,5	
	Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH	0	0,0	17	100,0	
	Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH	8	20,0	32	80,0	
	Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH	2	13,3	13	86,7	
PH'un Klinik Sınıflaması	**Grup 1 PH**					**0,003***
	İdiyopatik PAH	2	5,6	34	94,4	
	Kalıtımsal PAH	0	0,0	7	100,0	
	Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH	1	2,6	38	97,4	
	Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH	3	4,5	63	95,5	
	Portal Hipertansiyon İlişkili PAH	0	0,0	4	100,0	
	Venöz/Kapiller Tutulum Özelliklerinin Eşlik Ettiği PAH	0	0,0	3	100,0	
	Grup 2 PH					
	İzole Postkapiller PH	6	54,5	5	45,5	
	Kombine Prekapiller ve Postkapiller PH	2	7,1	26	92,9	
	Grup 3 PH					
	Parankimal Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH	0	0,0	14	100,0	
	Parankim Dışı Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH	0	0,0	3	100,0	
	Grup 4 PH					
	Grup 5 PH					
KKH-PAH Sınıflaması	Simple Şantlı KKH-PAH	2	6,7	28	93,3	0,448
	Kapatılmış Defektli KKH-PAH	1	11,1	8	88,9	
	Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH	0	0,0	15	100,0	
	Kompleks KKH-PAH	0	0,0	12	100,0	

**p<0,05 anlamlı ilişki var, Kikare testi*

PH'un klinik sınıflaması temelinde PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyumsuzluk ile gruplar arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,001 < 0,05$). Uyumsuzluk oranının en yüksek olduğu grupların Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH (%20,5) ve Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH (%20,0) olduğu görülmektedir. Buna karşılık Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon (PAH) grubunda uyumsuzluk oranı daha düşük olup %3,8 olarak belirlenmiştir.

PH'un klinik sınıflaması temelinde alt gruplarda PVR–aPVR uyumsuzluğu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir (p = 0,003 < 0,05). Uyumsuzluk oranının özellikle İzole Postkapiller PH alt grubunda belirgin şekilde yüksek olduğu (%54,5) görülmektedir. Buna karşılık İdiyopatik PAH (%5,6), Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH (%2,6) ve Konjenital Kalp Hastalığı İlişkili PAH (%4,5) alt gruplarında uyumsuzluk oranlarının oldukça düşük olduğu belirlenmiştir.

Konjenital Kalp Hastalıklarına Bağlı PAH (KKH-PAH) alt grupları incelendiğinde ise PVR–aPVR uyumsuzluğu ile KKH-PAH alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p = 0,448 > 0,05).

Çizelge 4.8. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, ekokardiyografik ve hemodinamik parametreleri ile PVR-aPVR uyumluluk ilişkisi

Değişkenler		**PVR-aPVR uyum**				**p**
		Yok (n=24)		**Var (n=243)**		
		n	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet	Erkek	9	10,1	80	89,9	0,650
	Kadın	15	8,4	163	91,6	
Vazoreaktivite	Yok	24	9,2	238	90,8	1,000
	Var	0	0,0	5	100,0	
WHO-FC	1-2	20	9,3	196	90,7	1,000
	3	4	8,9	41	91,1	
	4	0	0,0	6	100,0	
Hemoglobin (g/dL)	Anemi	15	19,0	64	81,0	**0,002***
	Normositemi	8	4,9	154	95,1	
	Polisitemi	1	3,8	25	96,2	
PAWB (mmHg)	≤ 15	18	7,9	211	92,1	0,126
	> 15	6	15,8	32	84,2	

* *p<0,05 anlamlı ilişki var, Kikare testi*

- PAWB: Pulmoner Arter Wedge (Kama) Basıncı, WHO-FC: Dünya Sağlık Örgütü-Fonksiyonel Kapasite Sınıfı

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyum ile cinsiyet, vazoreaktivite, NYHA fonksiyonel kapasite ve PAWB düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p > 0,05). Buna karşılık hemoglobin düzeyi ile PVR–aPVR uyumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (p= 0,002 < 0,05). Uyumsuzluk oranının anemi grubunda (%19,0) daha yüksek olduğu görülmektedir. Buna karşılık normal hemoglobin düzeyine sahip hastalarda uyumsuzluk oranı %4,9, polisitemi grubunda ise %3,8 olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.9. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin, ekokardiyografik ve hemodinamik parametrelerinin PVR-aPVR uyumluluğuna göre karşılaştırılması

Değişkenler	PVR-aPVR uyumu				p
	Yok (n=24)		Var (n=243)		
	Min–Maks (Medyan)	Ort±ss	Min–Maks (Medyan)	Ort±ss	
Yaş (yıl)	27,0–78,0 (57,5)	55,63 ± 13,80	18,0–85,0 (55,0)	50,70 ± 17,66	0,115
Boy (cm)	149,0–180,0 (163,0)	163,19 ± 8,71	140,0–191,0 (161,0)	161,92 ± 9,67	0,537
Kilo (kg)	48,0–106,0 (80,2)	79,78 ± 16,02	35,0–126,0 (71,4)	71,07 ± 17,14	**0,018***
BSA (m^2)	1,5–2,2 (1,9)	1,85 ± 0,18	1,2–2,4 (1,7)	1,74 ± 0,22	**0,025***
BMI (kg/m^2)	19,0–46,8 (30,1)	30,18 ± 7,07	12,8–45,6 (26,9)	27,08 ± 6,18	**0,022***
6DYM (metre)	50,0–540,0 (360,0)	347,58 ± 110,26	10,0–624,0 (360,0)	344,58 ± 117,75	0,905
Borg Skalası	0,0–7,0 (2,0)	2,58 ± 1,95	0,0–10,0 (3,0)	2,87 ± 1,93	0,485
Hemoglobin (g/dL)	7,9–17,3 (11,3)	11,87 ± 2,42	7,0–20,4 (13,2)	13,39 ± 2,27	**0,002***
Hematokrit (%)	26,6–46,3 (36,5)	36,61 ± 5,61	20,9–62,8 (40,2)	41,04 ± 6,61	**0,002***
eGFR ($mL/dk/1,73\ m^2$)	18,0–124,0 (94,5)	91,04 ± 23,50	5,0–156,0 (92,0)	91,62 ± 26,45	0,918
PRO-BNP	31,0–30000,0 (170,5)	1903,54 ± 6386,71	4,0–15786,0 (216,0)	788,78 ± 1691,71	0,446
EKO'da TRV (m/sn)	2,2–4,7 (3,0)	3,18 ± 0,57	2,0–5,9 (3,8)	3,82 ± 0,84	**0,000***
EKO'da sPAB (mmHg)	30,0–100,0 (48,0)	51,92 ± 17,00	21,0–151,0 (66,0)	71,42 ± 27,73	**0,000***
EKO'da Pulmoner arter çapı (cm)	1,9–3,5 (2,7)	2,63 ± 0,51	1,5–5,6 (2,8)	2,88 ± 0,65	0,069
A4C'de RAA (cm^2)	11,0–60,0 (15,5)	18,67 ± 10,62	7,0–49,0 (18,0)	19,57 ± 7,23	0,099
RVEDD (mm)	25,0–47,0 (32,0)	33,50 ± 6,21	25,0–60,0 (39,0)	38,66 ± 7,19	**0,001***
TAPSE (mm)	13,0–25,0 (18,5)	19,17 ± 3,06	8,0–29,0 (18,0)	18,19 ± 3,79	0,224
Oksimetri SvO2(teo) (%)	50,7–75,4 (68,7)	67,30 ± 6,40	39,3–83,2 (65,2)	64,90 ± 8,03	0,156
Oksimetri MvO2 (%)	50,7–77,6 (70,1)	68,73 ± 6,51	40,1–91,6 (65,8)	65,38 ± 7,79	**0,043***
SatO2 (%)	86,7–100,0 (96,0)	95,20 ± 3,42	56,1–100,0 (95,0)	93,91 ± 4,68	0,168
PA(s) (mmHg)	26,0–82,0 (40,0)	42,79 ± 12,44	20,0–155,0 (60,0)	66,45 ± 28,71	**0,000***
PA(d) (mmHg)	10,0–45,0 (15,0)	17,67 ± 7,35	5,0–75,0 (23,0)	26,56 ± 13,82	**0,000***
PA(m) (mmHg)	19,0–57,0 (22,5)	26,13 ± 8,84	10,0–97,0 (35,0)	40,33 ± 18,52	**0,000***
PAWB (mmHg)	5,0–35,0 (10,0)	13,58 ± 7,81	3,0–40,0 (10,0)	11,03 ± 5,75	0,145
RV(s) (mmHg)	28,0–75,0 (41,0)	45,04 ± 13,19	25,0–150,0 (60,0)	67,50 ± 28,93	**0,000***
RV(d) / RVEDP (mmHg)	2,0–30,0 (5,0)	7,67 ± 6,65	1,0–30,0 (7,0)	7,98 ± 4,12	0,092
LV(s) (mmHg)	110,0–200,0 (135,0)	144,13 ± 28,49	84,0–205,0 (125,0)	130,12 ± 24,02	**0,008***
LV(d) / LVEDP (mmHg)	5,0–30,0 (11,0)	12,67 ± 6,49	2,0–70,0 (10,0)	11,16 ± 6,66	0,179
SKB (mmHg)	105,0–200,0 (132,5)	138,67 ± 26,48	70,0–200,0 (120,0)	126,71 ± 23,55	**0,020***
DKB (mmHg)	56,0–100,0 (65,0)	69,63 ± 9,98	38,0–105,0 (70,0)	70,00 ± 11,21	0,875
OAB (mmHg)	77,0–135,0 (95,5)	97,17 ± 14,26	51,0–131,0 (90,0)	92,19 ± 14,11	0,101
CO (/L/dk)	4,1–7,9 (5,5)	5,63 ± 1,04	2,2–14,1 (4,4)	4,55 ± 1,36	**0,000***
CI ($L/dk/m^2$)	2,1–4,7 (3,1)	3,06 ± 0,61	1,4–6,1 (2,5)	2,62 ± 0,71	**0,001***
TPG (mmHg)	7,0–22,0 (12,0)	12,54 ± 3,15	5,0–90,0 (24,0)	29,17 ± 18,75	**0,000***
SVR (WU)	4,0–21,3 (16,6)	15,91 ± 3,72	1,7–36,9 (19,1)	19,80 ± 5,65	**0,001***
Qp/Qs	1,0–1,3 (1,0)	1,02 ± 0,06	0,5–4,0 (1,0)	1,21 ± 0,60	0,457

**p<0,05 anlamlı ilişki var, bağımsız gruplar t ve Mann Whitney testi*

PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyumsuzluk ile sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler incelendiğinde yaş, boy, 6DYM, Borg skalası, eGFR, PRO-BNP, Paçap, A4C'de RAA, TAPSE, oksimetri SvO_2, $SatO_2$, PAWB,

RV(d)/RVEDP, LV(d)/LVEDP, DKB, OAB ve Qp/Qs değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Buna karşılık kilo, vücut yüzey alanı (BSA) ve vücut kitle indeksi (BMI) değerlerinin uyumsuzluk olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Benzer şekilde hemoglobin ve hematokrit düzeyleri de uyumsuzluk grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p= 0,002 < 0,05$).

Ekokardiyografik değerlendirme parametreleri incelendiğinde EKO'da TRV, PASB ve RVEDD değerlerinin uyumsuzluk grubunda anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Hemodinamik parametreler değerlendirildiğinde ise PA(s), PA(d), PA(m) ve RV(s) basınçlarının uyumsuzluk olan hastalarda anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Sistemik hemodinamik parametreler açısından LV(s) ve SKB değerlerinin uyumsuzluk olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülürken ($p < 0,05$), Oksimetri MvO_2 değerlerinin de uyumsuzluk grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0,043 < 0,05$).

Kardiyak fonksiyon göstergeleri incelendiğinde CO ve CI değerlerinin uyumsuzluk olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Buna karşılık TPG ve SVR değerlerinin uyumsuzluk grubunda anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Çizelge 4.10. PH'un klinik sınıflaması temelinde gruplar arasında PVR-aPVR karşılaştırması

Değişkenler	n	PVR[a]		aPVR		aPVR - PVR p	r
		Min–Maks (Medyan)	Ort±ss	Min–Maks (Medyan)	Ort±ss		
Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon	156	0,5–29,7 (5,4)	7,58±6,65	0,6–42,6 (5,9)	7,45±6,21	0,140	0.936*
Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH	39	0,7–11,5 (3,2)	3,56±2,34	1,0–15,1 (4,0)	4,96±3,13	**0,000***	0.896*
Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH	17	2,3–16,6 (4,7)	5,77±3,41	2,3–10,8 (5,8)	6,37±2,54	0,079	0.756*
Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH	40	0,9–20,0 (4,4)	5,80±4,74	1,1–21,2 (4,6)	6,14±4,67	0,202	0.923*
Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH	15	1,1–12,3 (2,7)	4,37±3,64	1,3–16,9 (4,3)	5,42±4,25	**0,012***	0.885*

**p<0,05 anlamlı fark / ilişki var, Wilcoxon ve Spearman korelasyon*

Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon (PAH) grubunda PVR ve aPVR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p = 0,140 > 0,05$). Bununla birlikte iki yöntem arasında çok güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,936$; $p < 0,05$).

Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,000 < 0,05$). Ayrıca iki ölçüm yöntemi arasında güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir ($r = 0,896$; $p < 0,05$).

Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,079 > 0,05$). Bununla birlikte iki yöntem arasında pozitif yönlü ve güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,756$; $p < 0,05$).

Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH grubunda da PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p = 0,202 > 0,05$). Buna karşın iki yöntem arasında çok güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,923$; $p < 0,05$).

Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH grubunda ise PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu tespit edilmiştir ($p = 0,012 < 0,05$). Bununla birlikte iki yöntem arasında güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,885$; $p < 0,05$).

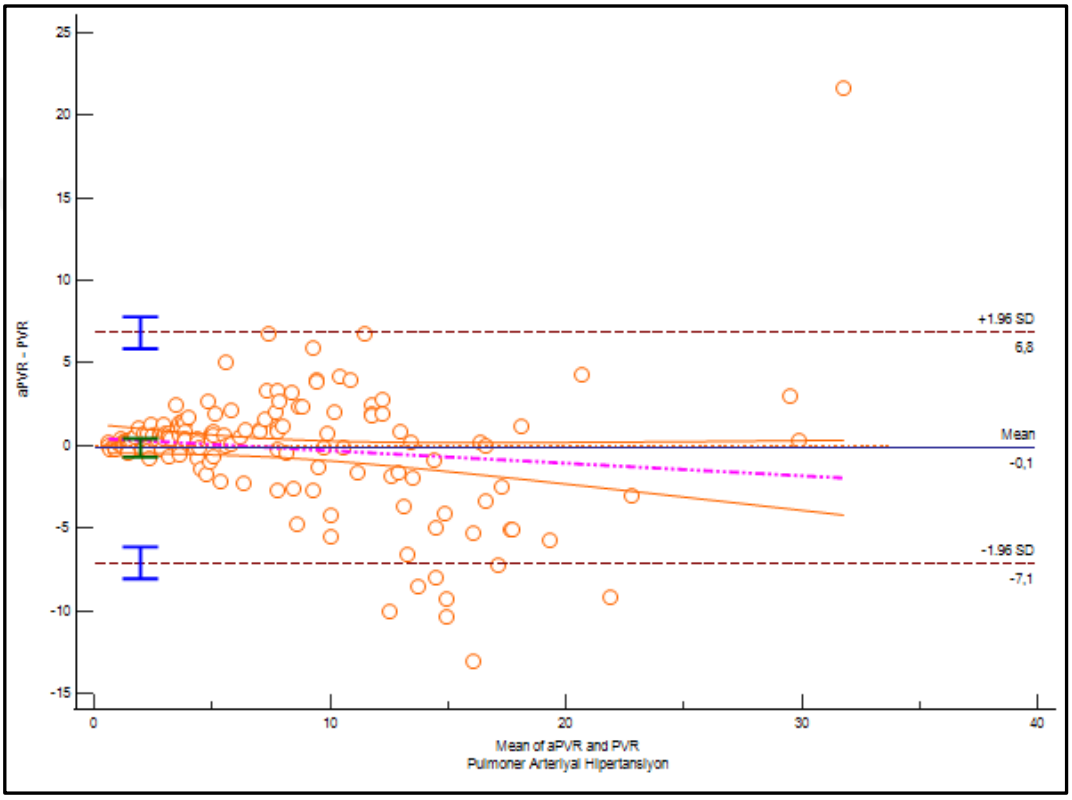
Genel olarak değerlendirildiğinde, tüm PH gruplarında PVR ve aPVR ölçümleri arasında güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki bulunmakla birlikte, yöntemler arasındaki farkın özellikle Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH ve Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH gruplarında daha belirgin olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.11. PH'un klinik sınıflaması temelinde gruplar arasında PVR-aPVR uyum analizi

Parametre	Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon	Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH	Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH	Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH	Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH
Ortalama fark (Bias)	-0,132	1,392	0,594	0,339	1,049
%95 GA (Bias)	-0,694 – 0,431	0,776 – 2,009	-0,501 – 1,689	-0,593 – 1,270	-0,414 – 2,513
p (H_0: Bias = 0)	0,645	**0,000***	0,267	0,467	0,146
Alt uyum sınırı (LoA)	-7,098	-2,334	-3,579	-5,369	-4,130
%95 GA (Alt LoA)	-8,061 – -6,135	-3,397 – -1,272	-5,487 – -1,670	-6,973 – -3,764	-6,689 – -1,571
Üst uyum sınırı (LoA)	6,835	5,189	4,767	6,046	6,229
%95 GA (Üst LoA)	5,872 – 7,798	4,057 – 6,181	2,858 – 6,676	4,441 – 7,650	3,670 – 8,788
Orantısal yanlılık (Slope)	-0,074	0,319	-0,327	-0,016	0,175
p (Slope)	0,107	**0,006***	0,084	0,878	0,374
%95 GA (Slope)	-0,165 – 0,016	0,099 – 0,538	-0,703 – 0,049	-0,230 – 0,197	-0,236 – 0,586

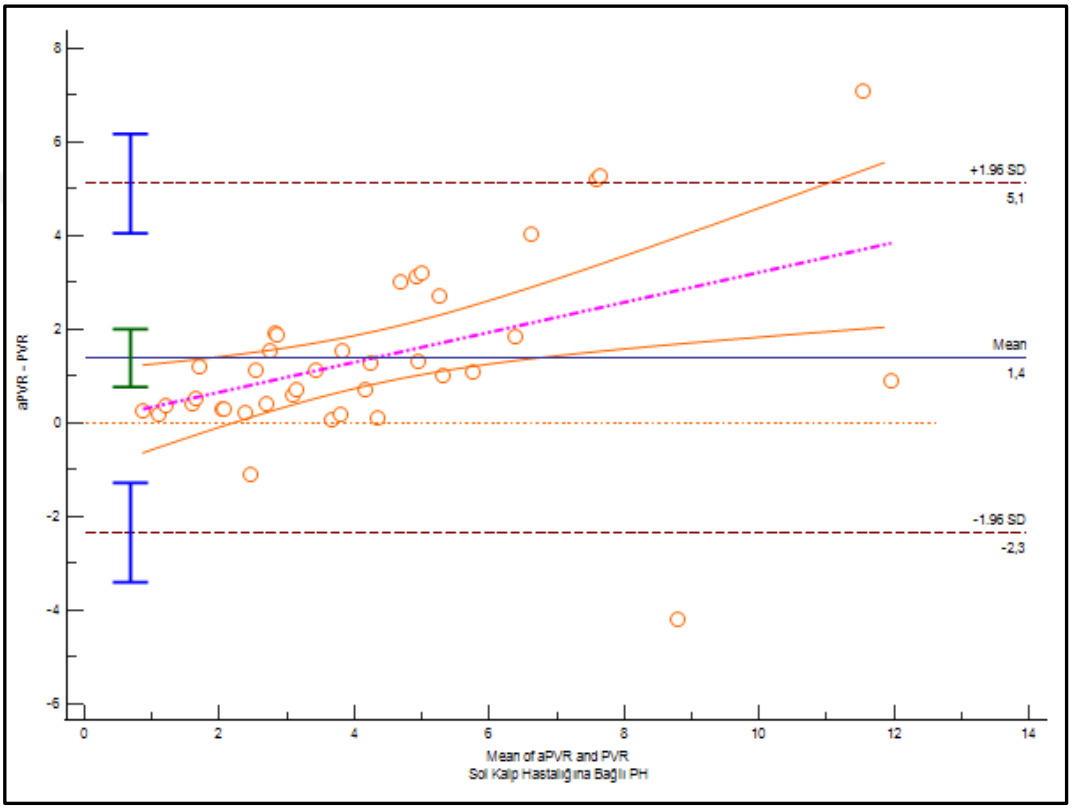
** p<0,05 sistematik fark var, Bland-Altman*

Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon (PAH) grubunda ortalama farkın -0,132 WU olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,645 > 0,05). Orantısal yanlılık açısından da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p = 0,107). Grafik incelendiğinde ölçümlerin büyük kısmının uyum sınırları içerisinde dağıldığı ve yöntemler arasında genel olarak iyi bir uyum olduğu görülmektedir.



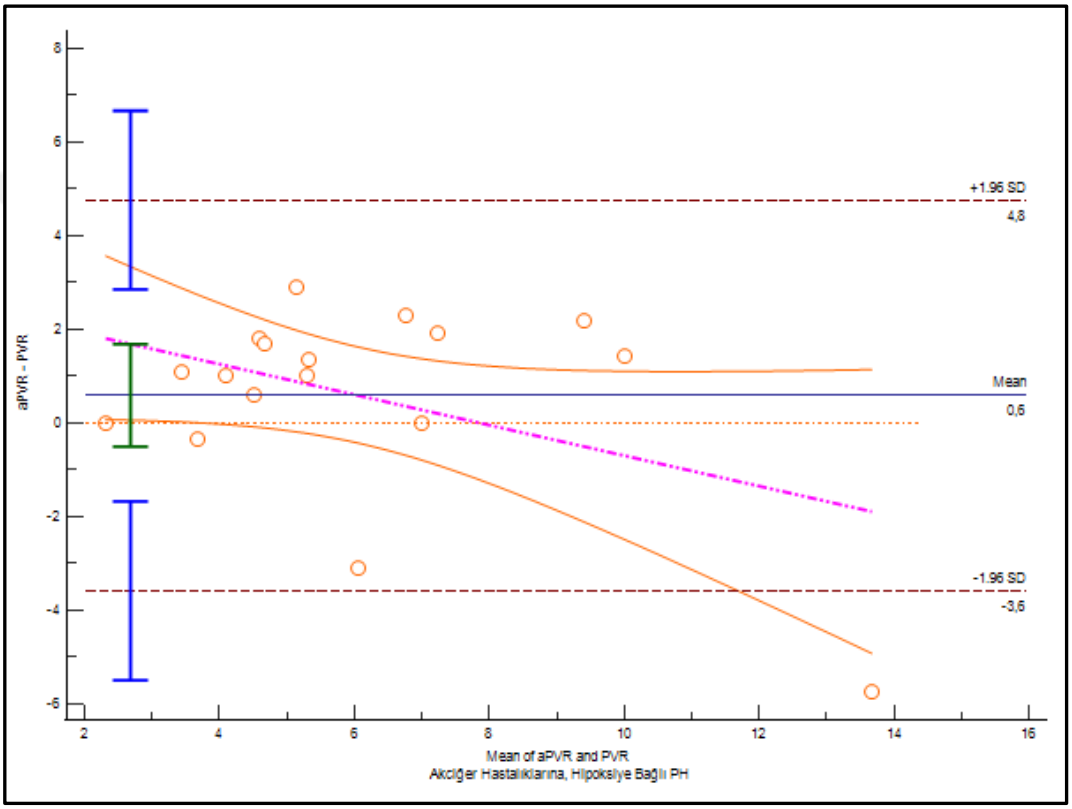
Şekil 4.2. Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubunda ortalama farkın 1,392 WU olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). Ayrıca regresyon analizi sonuçlarına göre anlamlı orantısal yanlılık tespit edilmiştir (slope = 0,319; $p = 0,006$). Bland–Altman grafiğinde farkların ölçüm ortalaması arttıkça artma eğiliminde olduğu görülmektedir.



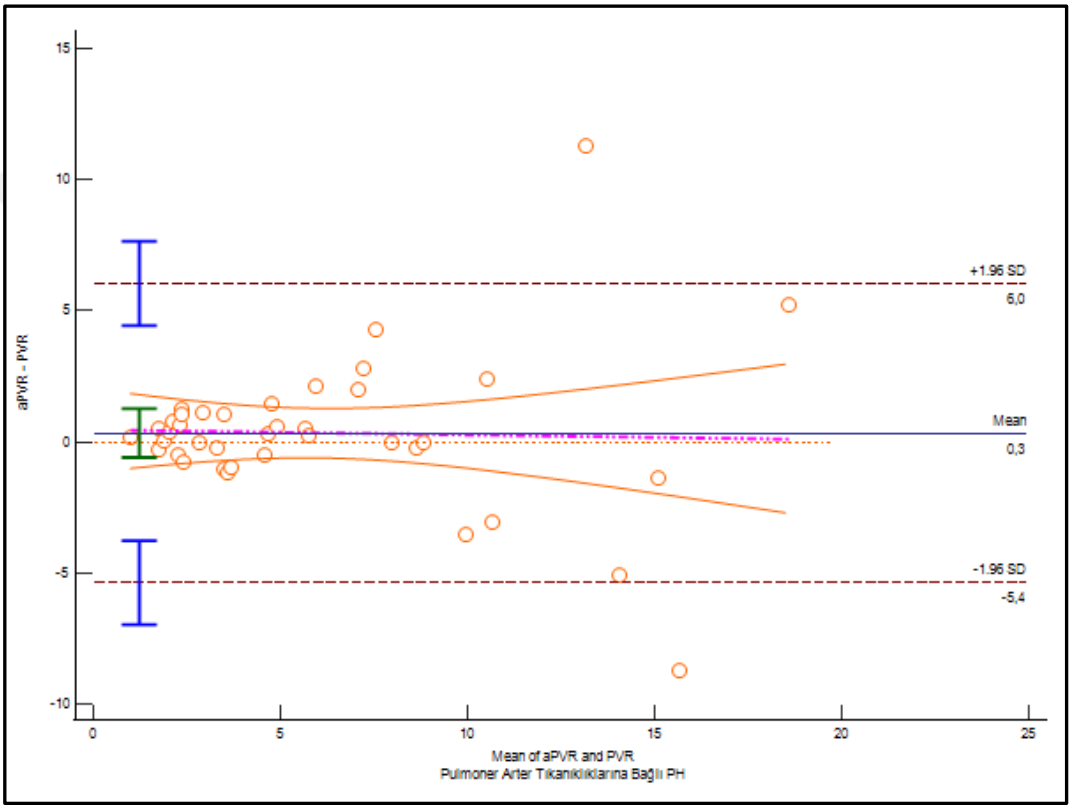
Şekil 4.3. Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubunda PVR ve Apvr değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH grubunda ortalama farkın 0,594 WU olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p = 0,267 > 0,05$). Orantısal yanlılık açısından da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0,084$). Grafik incelendiğinde ölçümlerin büyük kısmının uyum sınırları içerisinde yer aldığı görülmektedir.



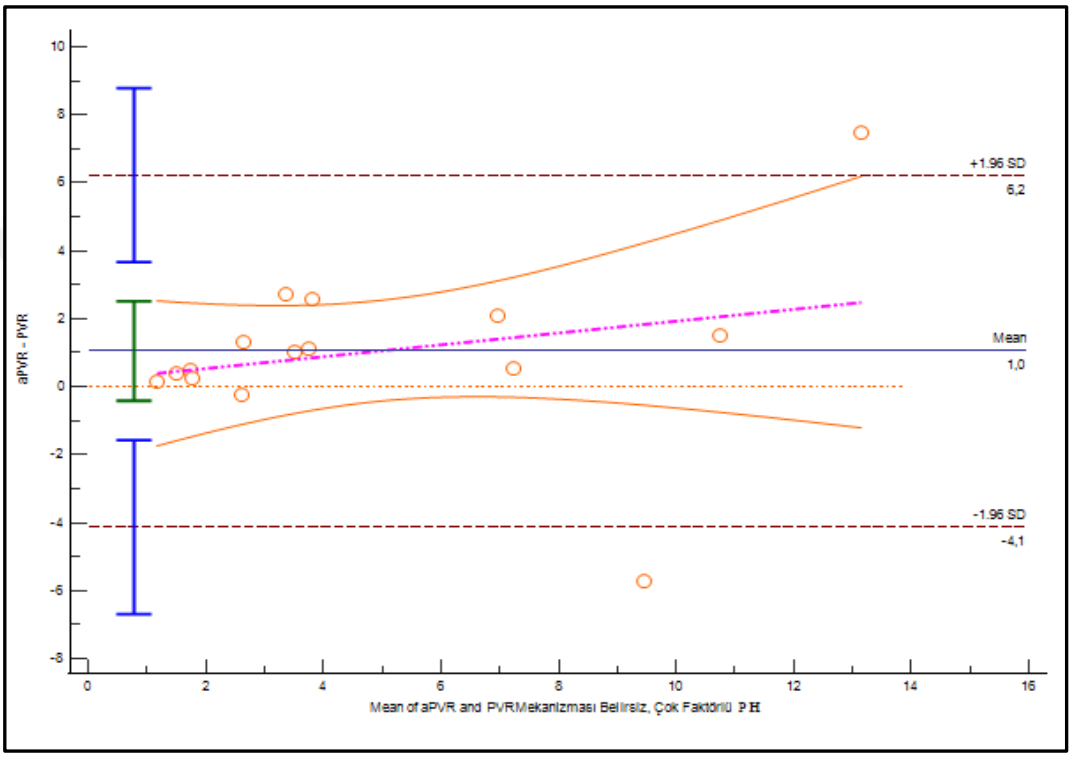
Şekil 4.4. Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH grubunda ortalama fark 0,339 WU olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,467 > 0,05). Ayrıca regresyon analizi sonuçlarına göre orantısal yanlılık bulunmamıştır (p = 0,878). Grafik dağılımı yöntemler arasında genel olarak iyi bir uyuma işaret etmektedir.



Şekil 4.5. Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH grubunda ortalama fark 1,049 WU olarak hesaplanmış olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p = 0,146 > 0,05). Orantısal yanlılık açısından da anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p = 0,374).



Şekil 4.6. Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Genel olarak değerlendirildiğinde PH alt gruplarının büyük bölümünde PVR ve aPVR değerleri arasında belirgin bir sistematik yanlılık bulunmadığı ve yöntemler arasında kabul edilebilir düzeyde uyum olduğu görülmektedir. Bununla birlikte Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubunda hem sistematik fark hem de orantısal yanlılık saptanmış olması, bu grupta iki yöntem arasındaki uyumun diğer PH gruplarına göre daha sınırlı olabileceğini göstermektedir.

Çizelge 4.12. PH'un klinik sınıflaması temelinde alt gruplarda PVR-aPVR karşılaştırması

Değişkenler	n	PVR[a]		aPVR		aPVR - PVR p	r
		Min–Maks (Medyan)	Ort±ss	Min–Maks (Medyan)	Ort±ss		
Grup 1 PH							
İdiyopatik PAH	36	1,5–24,4 (7,9)	8,86±5,43	1,9–21,3 (8,1)	8,39±4,59	0,621	0.871*
Kalıtımsal PAH	7	4,5–18,5 (9,5)	10,59±5,50	4,4–22,8 (10,2)	12,19±6,71	x	x
Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH	39	1,3–20,2 (4,7)	6,38±4,66	1,5–16,6 (6,2)	7,45±4,39	**0,000***	0.928*
Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH	66	0,5–29,7 (3,0)	7,45±8,38	0,6–42,6 (3,8)	6,42±7,77	0,341	0.968*
Portal Hipertansiyon İlişkili PAH	4	3,0–8,3 (5,0)	5,31±2,34	6,5–12,5 (9,5)	9,46±2,70	x	x
Venöz/Kapiller Tutulum Özelliklerinin Eşlik Ettiği PAH	3	6,6–11,0 (7,5)	8,35±2,33	5,2–7,5 (6,2)	6,30±1,15	x	x
Grup 2 PH							
İzole Postkapiller PH	11	0,7–2,0 (1,4)	1,48±0,46	1,0–3,8 (2,2)	2,36±1,03	**0,003***	0.811*
Kombine Prekapiller ve Postkapiller PH	28	1,9–11,5 (3,8)	4,38±2,28	1,9–15,1 (5,7)	5,97±3,09	**0,000***	0.829*
Grup 3 PH							
Parankimal Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH	14	2,3–16,6 (4,7)	5,81±3,57	2,3–10,8 (5,9)	6,18±2,52	0,221	0.749*
Parankim Dışı Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH	3	3,7–9,3 (3,8)	5,60±3,19	5,5–10,7 (5,5)	7,24±3,02	x	x
Grup 4 PH							
Grup 5 PH							

**p<0,05 anlamlı fark / ilişki var, Wilcoxon ve Spearman korelasyon*

İdiyopatik PAH alt grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p = 0,621 > 0,05$). Bununla birlikte iki ölçüm yöntemi arasında güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,871$; $p < 0,05$).

Kalıtımsal (Herediter) PAH alt grubunda yeterli hasta sayısı (7 hasta) olmaması nedeniyle bu alt grupta istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH alt grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Ayrıca iki yöntem arasında çok güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,928$; $p < 0,05$).

Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH alt grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,341 > 0,05$). Bununla birlikte iki ölçüm yöntemi arasında çok güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,968$; $p < 0,05$).

Portal Hipertansiyon İlişkili PAH alt grubunda yeterli hasta sayısı (4 hasta) olmaması nedeniyle bu alt grupta istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Venöz/Kapiller Tutulum Özelliklerinin Eşlik Ettiği PAH alt grubunda yeterli hasta sayısı (4 hasta) olmaması nedeniyle bu alt grupta istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

İzole Postkapiller PH alt grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p = 0,003 < 0,05$). Bununla birlikte iki yöntem arasında güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,811$; $p < 0,05$).

Kombine Prekapiller ve Postkapiller PH alt grubunda da PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Ayrıca iki yöntem arasında güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,829$; $p < 0,05$).

Parankimal Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH alt grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,221 > 0,05$). Bununla birlikte iki yöntem arasında güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,749$; $p < 0,05$).

Parankim Dışı Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH alt grubunda yeterli hasta sayısı (3 hasta) olmaması nedeniyle bu alt grupta istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

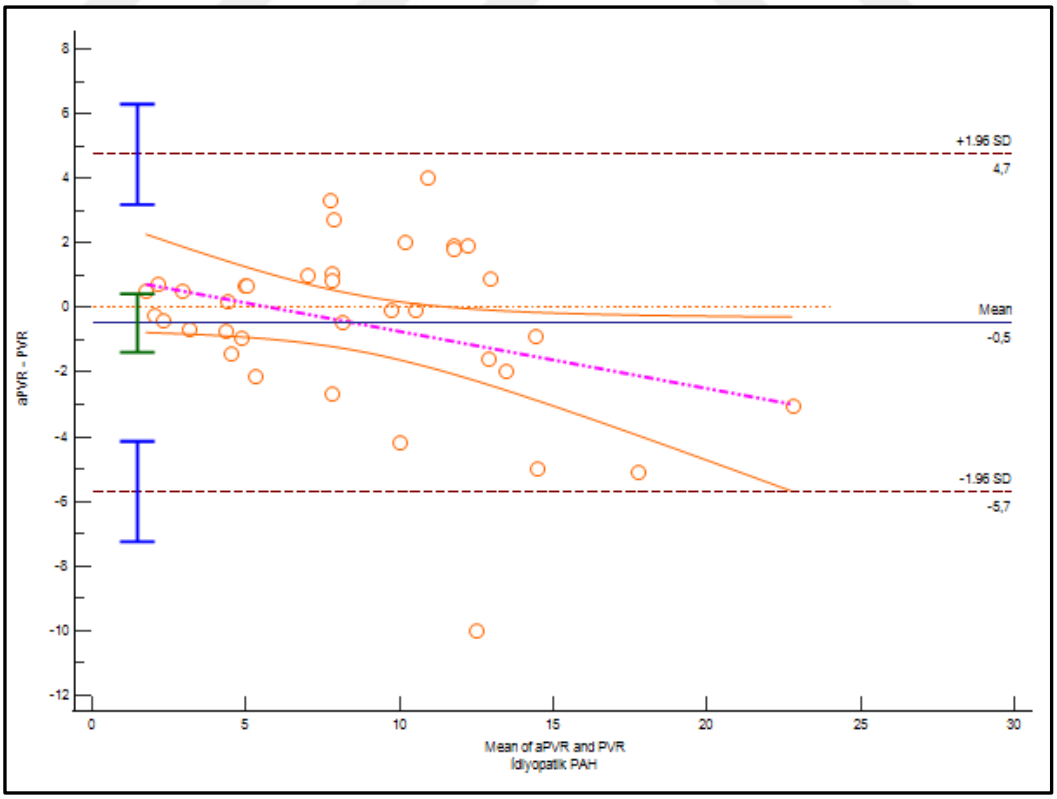
Genel olarak değerlendirildiğinde, çoğu alt grupta PVR ve aPVR ölçümleri arasında güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki bulunmakla birlikte bazı alt gruplarda (özellikle Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH, İzole Postkapiller PH ve Kombine Prekapiller–Postkapiller PH) iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı farkların ortaya çıktığı görülmektedir. Bu bulgu, yöntemler arasındaki uyumun alt gruplara göre farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir.

Çizelge 4.13. PH'un klinik sınıflaması temelinde alt gruplarda PVR-aPVR uyum analizi

Parametre	İdiyopatik PAH	Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH	Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH	İzole Postkapiller PH	Kombine Prekapiller ve Postkapiller PH	Parankimal Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH
Ortalama fark (Bias)	-0,475	1,075	-1,030	0,888	1,590	0,370
%95 GA (Bias)	-1,375 – 0,425	0,377 – 1,772	-2,112 – 0,053	0,438 – 1,338	0,743 – 2,438	-0,955 – 1,695
p (H_0: Bias = 0)	0,292	**0,004***	0,062	**0,001***	**0,000***	0,557
Alt uyum sınırı (LoA)	-5,691	-3,144	-9,660	-0,424	-2,694	-4,128
%95 GA (Alt LoA)	-7,244 – -4,138	-4,346 – -1,941	-11,519 – -7,800	-1,218 – 0,370	-4,160 – -1,228	-6,449 – -1,807
Üst uyum sınırı (LoA)	4,741	5,294	7,600	2,201	5,875	4,868
%95 GA (Üst LoA)	3,188 – 6,294	4,091 – 6,496	5,741 – 9,459	1,407 – 2,994	4,408 – 7,341	2,547 – 7,189
Orantısal yanlılık (Slope)	-0,178	-0,065	-0,082	0,806	0,355	-0,390
p (Slope)	0,054	0,424	0,243	**0,000***	**0,033***	0,078
%95 GA (Slope)	-0,359 – 0,003	-0,226 – 0,097	-0,222 – 0,057	0,471 – 1,142	0,031 – 0,679	-0,830 – 0,051

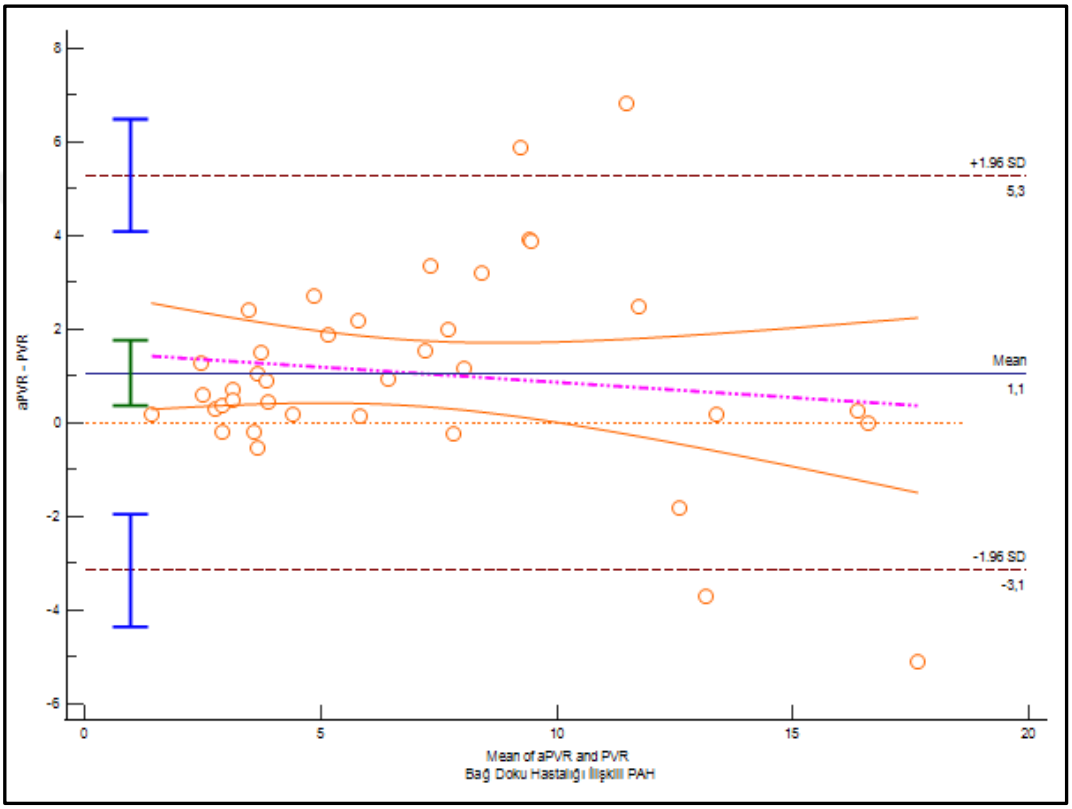
**p<0,05 sistematik fark var, Bland Altman*

İdiyopatik PAH alt grubunda ortalama fark -0,475 WU olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,292 > 0,05). Ayrıca orantısal yanlılık açısından da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p = 0,054). Grafik dağılımı incelendiğinde ölçümlerin büyük bölümünün uyum sınırları içerisinde yer aldığı ve iki yöntem arasında genel olarak iyi bir uyum olduğu görülmektedir.



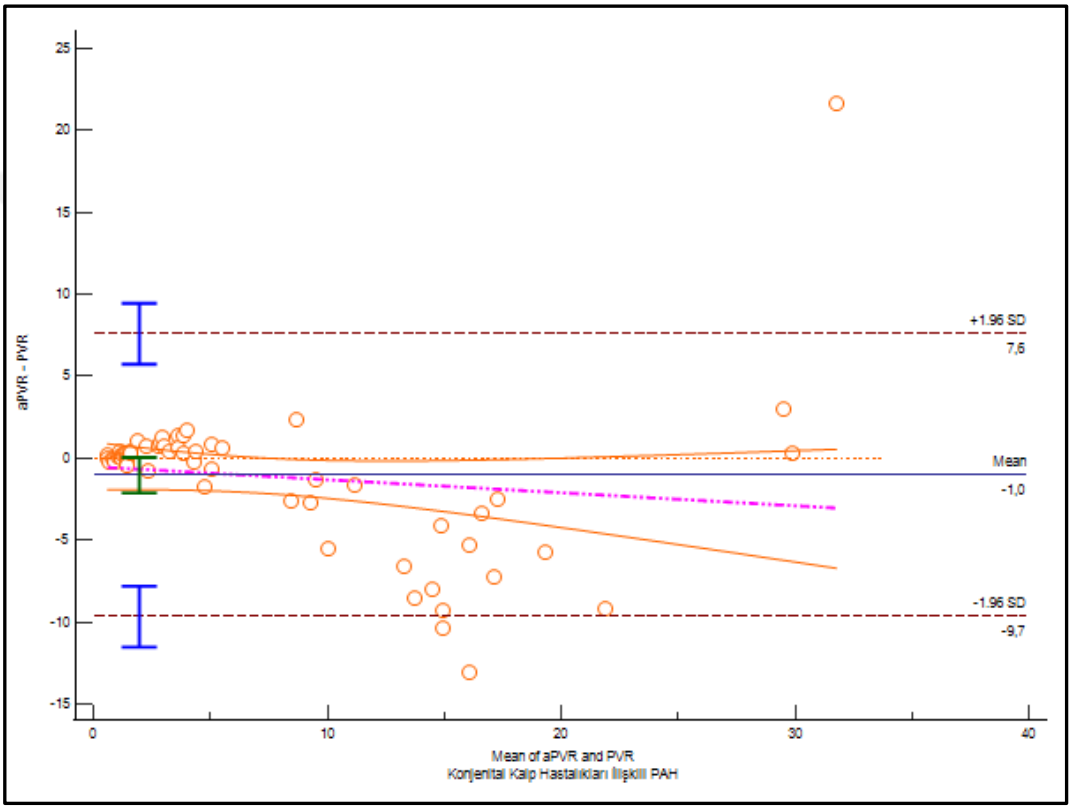
Şekil 4.7. Grup 1 PH Grubunun alt grubu olan İdiyopatik PAH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH alt grubunda ortalama fark 1,075 WU olarak hesaplanmış ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p = 0,004 < 0,05$). Bununla birlikte orantısal yanlılık açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0,424$). Bu durum iki yöntem arasında sabit bir sistematik fark bulunduğunu düşündürmektedir.



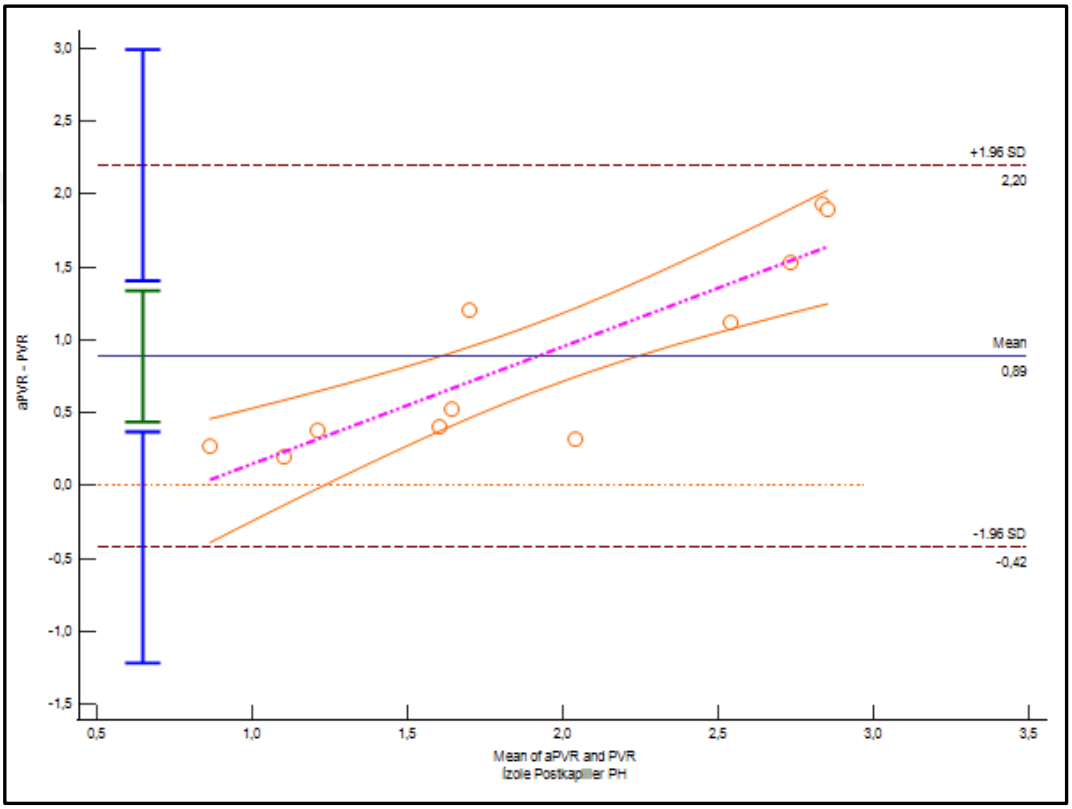
Şekil 4.8. Grup 1 PH Grubunun alt grubu olan Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH alt grubunda ortalama fark -1,030 WU olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,062 > 0,05$). Ayrıca orantısal yanlılık açısından da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0,243$). Grafik incelendiğinde ölçümlerin uyum sınırları içerisinde dağıldığı ve yöntemler arasında genel olarak kabul edilebilir düzeyde uyum olduğu görülmektedir.



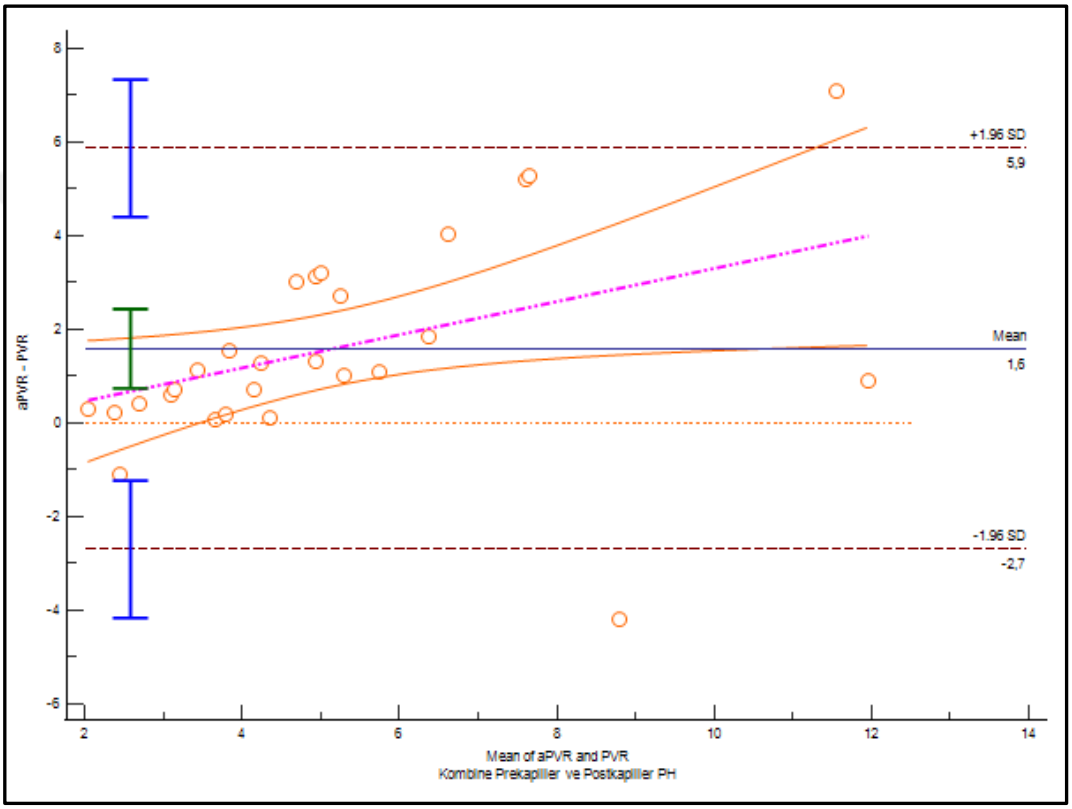
Şekil 4.9. Grup 1 PH Grubunun alt grubu olan Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH grubunda aPVR ve PVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Grup 2 PH'un alt grubu olan İzole Postkapiller PH alt grubunda ortalama fark 0,888 WU olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,001 < 0,05$). Ayrıca regresyon analizi sonuçlarına göre anlamlı orantısal yanlılık da bulunmaktadır (slope = 0,806; $p < 0,001$). Bu bulgu ölçüm ortalaması arttıkça iki yöntem arasındaki farkın da arttığını göstermektedir.



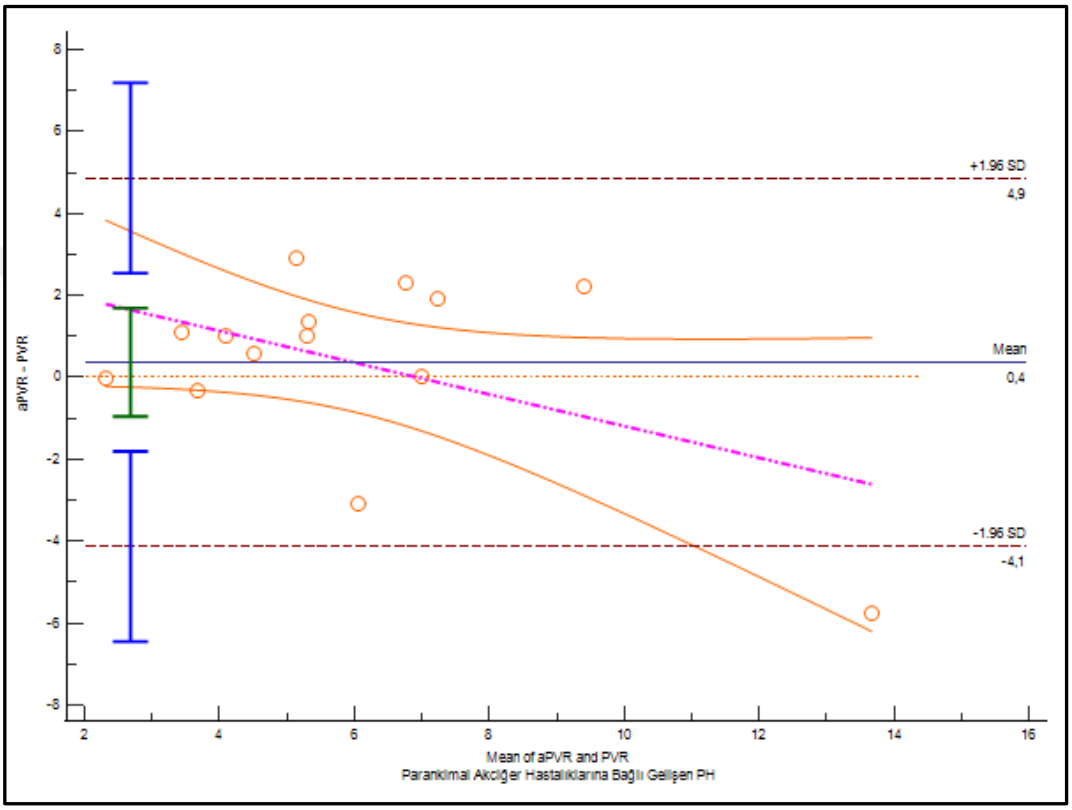
Şekil 4.10. Grup 2 PH Grubunun alt grubu olan İzole Postkapiller PH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Grup 2 PH'un alt grubu olan Kombine Prekapiller ve Postkapiller PH alt grubunda ortalama fark 1,590 WU olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). Ayrıca regresyon analizi sonuçlarına göre anlamlı orantısal yanlılık saptanmıştır (slope = 0,355; $p = 0,033$). Bu durum iki yöntem arasındaki farkın ölçüm büyüklüğüne bağlı olarak değişebildiğini göstermektedir.



Şekil 4.11. Grup 2 PH Grubunun alt grubu Olan Kombine Prekapiller ve Postkapiller PH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Grup 3 PH'un alt grubu olan Parankimal Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH alt grubunda ortalama fark 0,370 WU olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p = 0,557 > 0,05$). Ayrıca orantısal yanlılık açısından da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0,078$). Grafik dağılımı iki yöntem arasında genel olarak uyumlu bir ölçüm eğilimine işaret etmektedir.



Şekil 4.12. Grup 3 PH Grubunun alt grubu olan Parankimal Akciğer Hastalıklarına Bağlı Gelişen PH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Genel olarak değerlendirildiğinde, İdiyopatik PAH, Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH ve Parankimal Akciğer Hastalıklarına Bağlı PH alt gruplarında yöntemler arasında belirgin bir sistematik fark bulunmazken; Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH, İzole Postkapiller PH ve Kombine Prekapiller–Postkapiller PH alt gruplarında iki yöntem arasında anlamlı sistematik fark tespit edilmiştir. Ayrıca orantısal yanlılık özellikle İzole Postkapiller PH ve Kombine Prekapiller–Postkapiller PH alt gruplarında belirgin olup, bu gruplarda yöntemler arasındaki uyumun diğer gruplara kıyasla daha sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çizelge 4.14. KKH-PAH grubunun alt gruplarında PVR-aPVR karşılaştırması

Değişkenler	n	PVR[a]		aPVR		aPVR - PVR p	r
		Min–Maks (Medyan)	Ort±ss	Min–Maks (Medyan)	Ort±ss		
Simple Şantlı KKH-PAH	30	0,5–5,7 (1,3)	1,71±1,18	0,6–5,5 (1,4)	1,87±1,24	**0,022***	0.884*
Kapatılmış Defektli KKH-PAH	9	2,3–29,7 (3,3)	8,58±9,87	2,0–42,6 (4,6)	11,73±14,46	x	x
Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH	15	5,4–28,0 (18,7)	18,80±5,64	4,8–31,0 (10,5)	12,80±6,11	**0,001***	0.655*
Kompleks KKH-PAH	12	0,8–18,3 (4,3)	6,78±5,75	0,8–14,9 (4,7)	5,85±4,17	0,388	0.923*

**p<0,05 anlamlı fark / ilişki var, Wilcoxon ve Spearman korelasyon*

Simple Şantlı KKH-PAH alt grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p = 0,022 < 0,05$). Bununla birlikte iki yöntem arasında güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,884$; $p < 0,05$).

Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH alt grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p = 0,001 < 0,05$). Ayrıca iki yöntem arasında orta-güçlü düzeyde pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,655$; $p < 0,05$).

Kompleks KKH-PAH alt grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,388 > 0,05$). Bununla birlikte iki ölçüm yöntemi arasında çok güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,923$; $p < 0,05$).

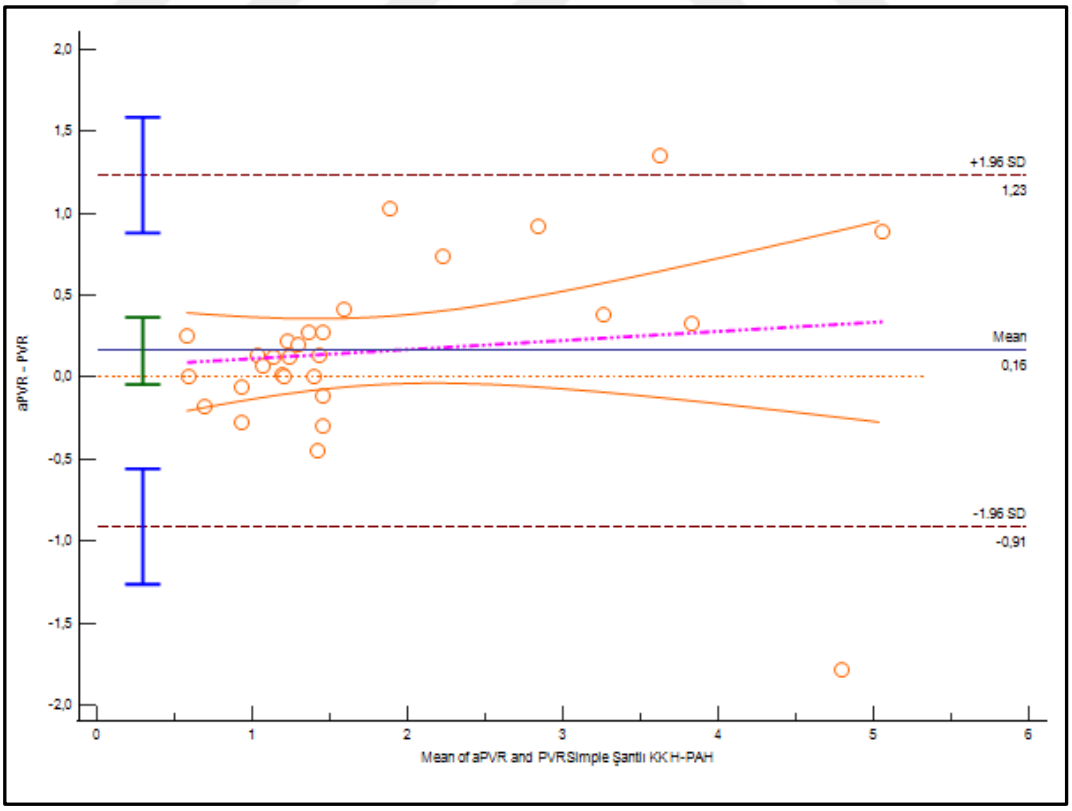
Genel olarak değerlendirildiğinde, KKH-PAH grubunun alt gruplarında PVR ve aPVR ölçümleri arasında güçlü pozitif korelasyonlar bulunmakla birlikte bazı alt gruplarda (özellikle Simple Şantlı KKH-PAH ve Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH hastalarında) iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı farkların ortaya çıktığı görülmektedir. Bu bulgu, yöntemler arasındaki ilişkinin güçlü olmasına rağmen ölçüm değerlerinin bazı klinik alt gruplarda farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir.

Çizelge 4.15. KKH-PAH grubunun alt gruplarında PVR-aPVR uyum analizi

Parametre	Simple Şantlı KKH-PAH	Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH	Kompleks KKH-PAH
Ortalama fark (Bias)	0,162	-5,999	-0,933
%95 GA (Bias)	-0,042 – 0,366	-8,295 – -3,702	-2,249 – 0,384
p (H_0: Bias = 0)	0,116	**0,000***	0,147
Alt uyum sınırı (LoA)	-0,910	-14,128	-4,993
%95 GA (Alt LoA)	-1,263 – -0,557	-18,144 – -10,111	-7,309 – -2,677
Üst uyum sınırı (LoA)	1,234	2,13	3,128
%95 GA (Üst LoA)	0,881 – 1,587	-1,886 – 6,147	0,812 – 5,444
Orantısal yanlılık (Slope)	0,055	0,091	-0,324
p (Slope)	0,532	0,671	**0,003***
%95 GA (Slope)	-0,123 – 0,233	-0,358 – 0,538	-0,514 – -0,135

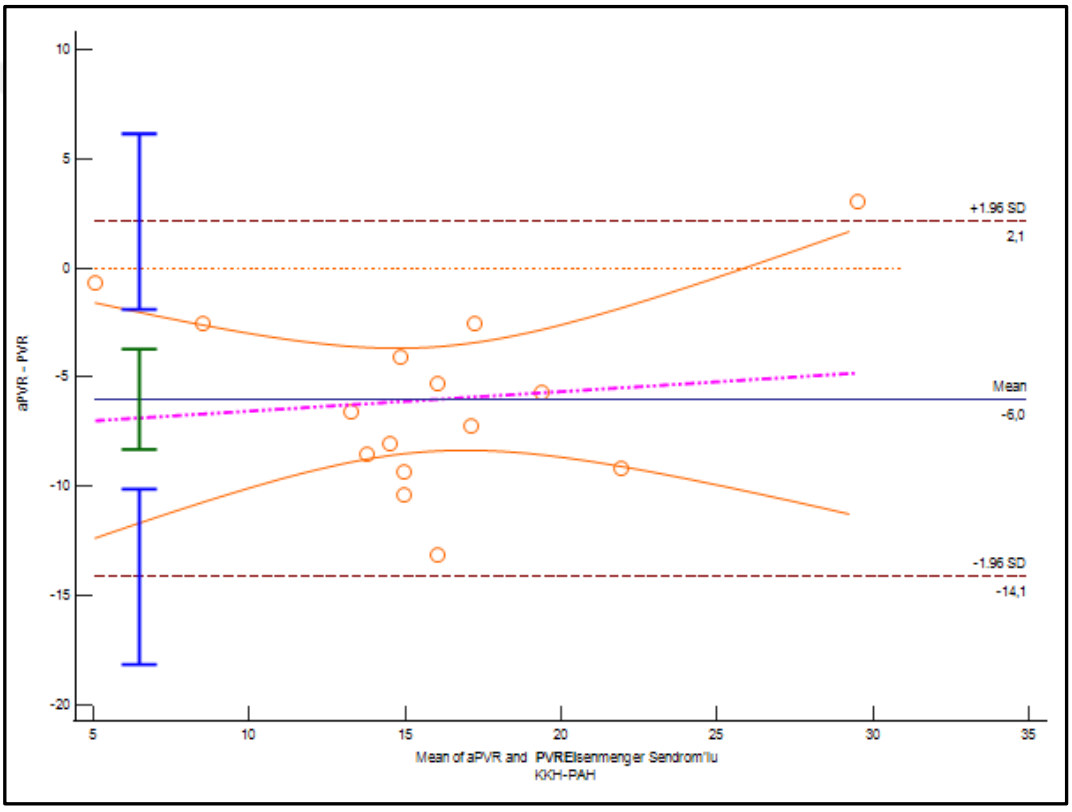
* p<0,05 sistematik fark var, Bland Altman

Simple Şantlı KKH-PAH alt grubunda ortalama fark 0,162 WU olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,116 > 0,05). Ayrıca orantısal yanlılık açısından da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p = 0,532). Bland–Altman grafiği incelendiğinde ölçümlerin büyük kısmının uyum sınırları içerisinde yer aldığı ve iki yöntem arasında genel olarak iyi bir uyum olduğu görülmektedir.



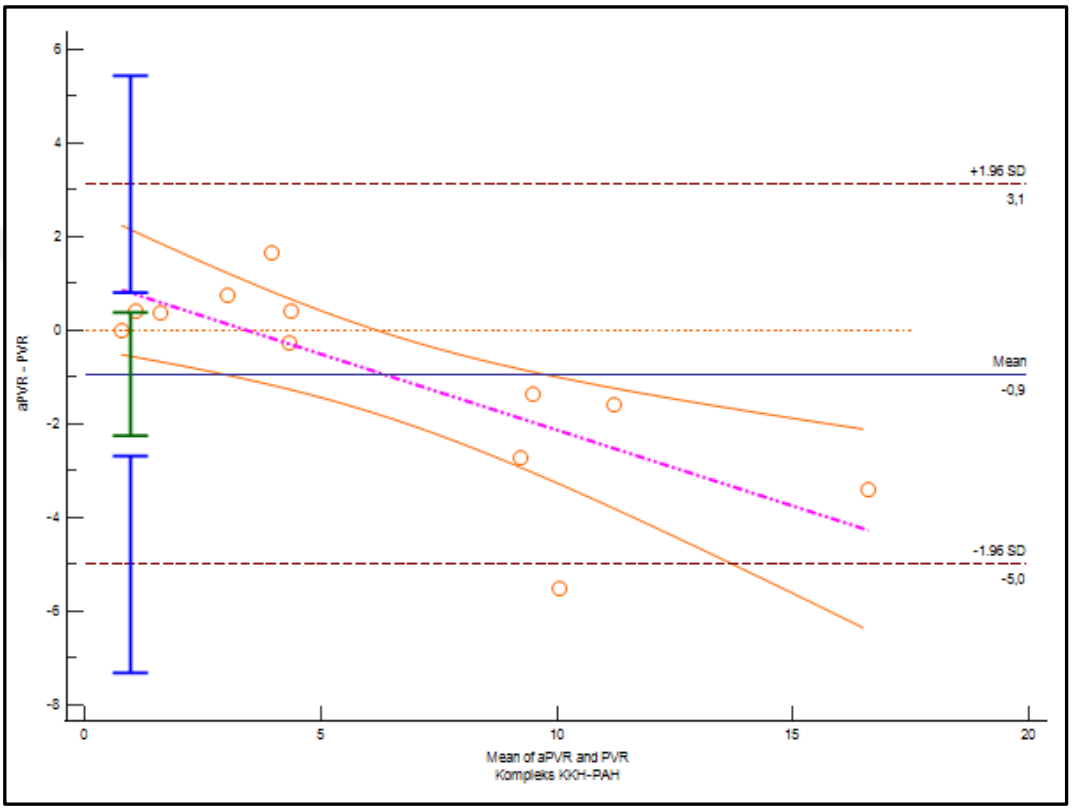
Şekil 4.13. Grup 1 PH / KKH-PAH / Simple Şantlı KKH-PAH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH alt grubunda ortalama fark -5,999 WU olarak hesaplanmış ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). Bu bulgu iki yöntem arasında belirgin bir sistematik fark bulunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte orantısal yanlılık açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0,671$). Grafik incelendiğinde ölçümler arasındaki farkların geniş bir dağılım gösterdiği ve yöntemler arasındaki uyumun sınırlı olduğu görülmektedir.



Şekil 4.14. Grup 1 PH / KKH-PAH / Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Kompleks KKH-PAH alt grubunda ortalama fark -0,933 WU olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,147 > 0,05). Ancak regresyon analizi sonuçlarına göre anlamlı orantısal yanlılık tespit edilmiştir (slope = -0,324; p = 0,003). Bu bulgu ölçüm ortalaması arttıkça iki yöntem arasındaki farkın değiştiğini göstermektedir.



Şekil 4.15. Grup 1 PH / KKH-PAH / Kompleks KKH-PAH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Genel olarak değerlendirildiğinde, Simple Şantlı KKH-PAH alt grubunda yöntemler arasında kabul edilebilir düzeyde uyum bulunurken; Eisenmenger sendromlu hastalarda belirgin sistematik farkın bulunduğu, Kompleks KKH-PAH alt grubunda ise ölçüm büyüklüğüne bağlı değişen bir yanlılığın ortaya çıktığı görülmektedir. Bu bulgular, yöntemler arasındaki uyumun KKH-PAH alt tiplerine göre farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir.

Çizelge 4.16. Hemoglobin değerlerine göre oluşturulan alt gruplarda PVR-aPVR karşılaştırması

Değişkenler	n	PVR[a]		aPVR		aPVR - PVR	r
		Min–Maks (Medyan)	Ort±ss	Min–Maks (Medyan)	Ort±ss	p	
Hemoglobin-Anemi	79	1,0–20,9 (3,5)	4,24±3,15	1,2–42,6 (5,5)	6,94±5,79	**0,000***	0.956*
Hemoglobin-Normositemi	162	0,5–29,7 (4,2)	6,13±5,56	0,6–31,0 (4,3)	6,22±5,38	**0,004***	0.980*
Hemoglobin-Polisitemi	26	3,0–26,5 (16,5)	15,00±5,88	1,9–17,3 (8,9)	9,06±3,73	**0,000***	0.885*

**p<0,05 anlamlı fark / ilişki var, Wilcoxon ve Spearman korelasyon*

Anemi grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Bununla birlikte iki yöntem arasında çok güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,956$; $p < 0,05$).

Normositemi grubunda da PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p = 0,004 < 0,05$). Ayrıca iki yöntem arasında çok güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,980$; $p < 0,05$).

Polisitemi grubunda ise PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Bununla birlikte iki yöntem arasında güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,885$; $p < 0,05$).

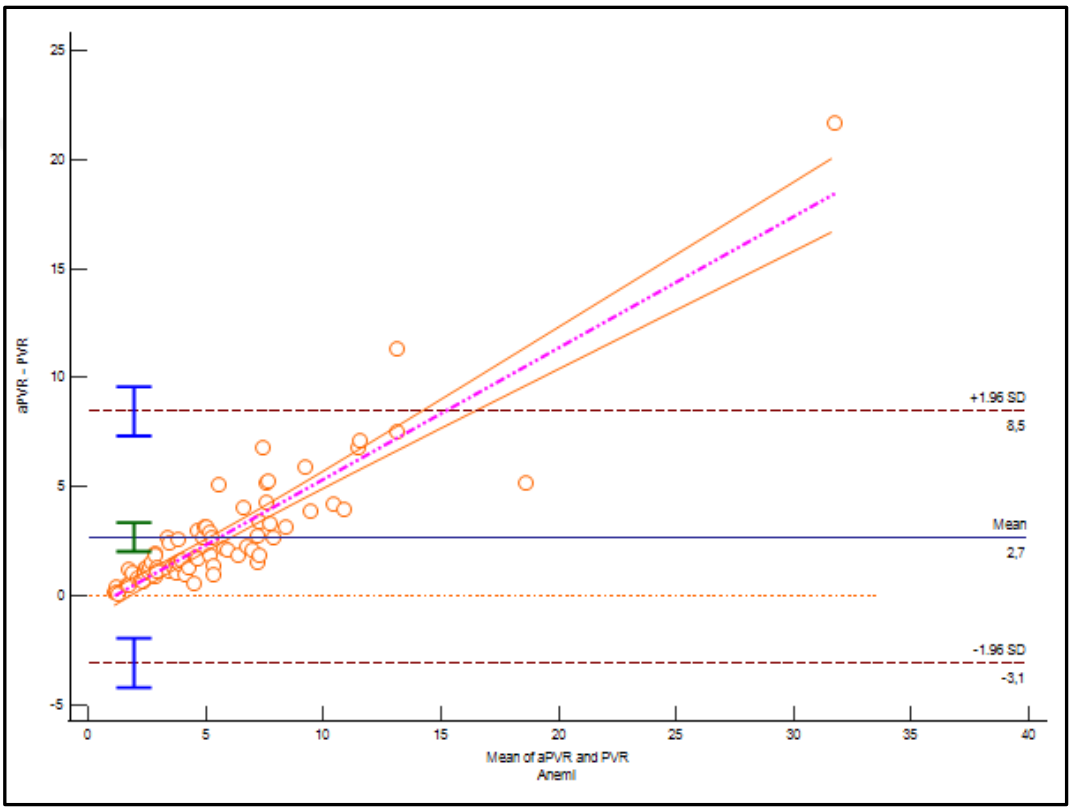
Genel olarak değerlendirildiğinde, tüm hemoglobin alt gruplarında PVR ve aPVR ölçümleri arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmasına rağmen yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkların mevcut olduğu görülmektedir. Ayrıca ortalama PVR değerlerinin özellikle polisitemi grubunda daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

Çizelge 4.17. Hemoglobin değerlerine göre oluşturulan alt gruplarda PVR-aPVR uyum analizi

Parametre	Anemi (n=79)	Normositemi (n=162)	Polisitemi (n=26)
Ortalama fark (Bias)	2,703	0,086	-5,936
%95 GA (Bias)	2,044 – 3,362	-0,128 – 0,300	-7,150 – -4,722
p (H_0: Bias = 0)	**0,000***	0,428	**0,000***
Alt uyum sınırı (LoA)	-3,064	-2,617	-11,826
%95 GA (Alt LoA)	-4,196 – -1,933	-2,983 – -2,250	-13,928 – -9,725
Üst uyum sınırı (LoA)	8,471	2,789	-0,046
%95 GA (Üst LoA)	7,339 – 9,602	2,423 – 3,156	-2,148 – 2,056
Orantısal yanlılık (Slope)	0,603	-0,035	-0,470
p (Slope)	**0,000***	0,080	**0,000***
%95 GA (Slope)	0,539 – 0,667	-0,074 – 0,004	-0,654 – -0,287

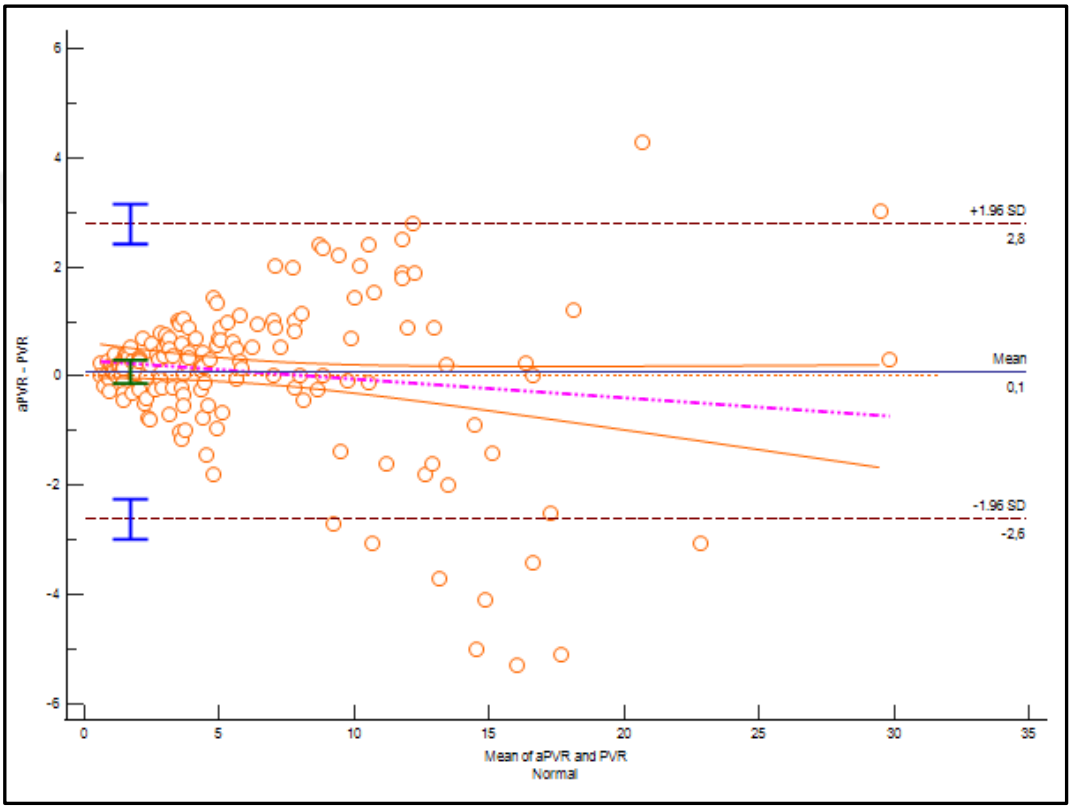
**p<0,05 sistematik fark var, Bland Altman*

Anemi grubunda ortalama fark 2,703 WU olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Ayrıca regresyon analizi sonuçlarına göre anlamlı orantısal yanlılık bulunduğu belirlenmiştir (slope = 0,603; $p < 0,001$). Bu bulgu ölçüm ortalaması arttıkça iki yöntem arasındaki farkın da arttığını göstermektedir. Bland–Altman grafiğinde farkların geniş bir aralıkta dağıldığı görülmektedir.



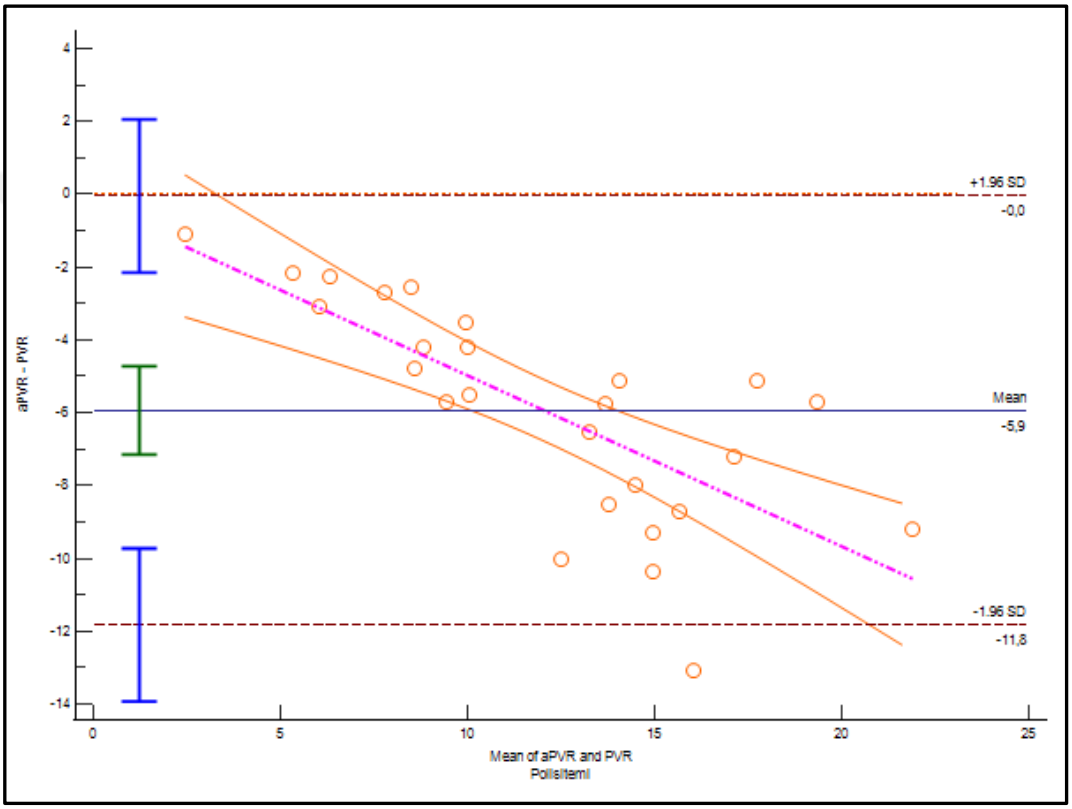
Şekil 4.16. Anemi grubunda PVR ve aPVR Değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Normositemi grubunda ortalama fark 0,086 WU olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,428 > 0,05). Ayrıca orantısal yanlılık açısından da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p = 0,080). Grafik incelendiğinde ölçümlerin büyük bölümünün uyum sınırları içerisinde yer aldığı ve iki yöntem arasında genel olarak iyi bir uyum olduğu görülmektedir.



Şekil 4.17. Normositemi grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Polisitemi grubunda ortalama fark -5,936 WU olarak hesaplanmış ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). Ayrıca regresyon analizi sonuçlarına göre anlamlı orantısal yanlılık tespit edilmiştir (slope = -0,470; $p < 0,001$). Bu bulgu ölçüm ortalaması arttıkça iki yöntem arasındaki farkın değiştiğini göstermektedir.



Şekil 4.18. Polisitemi grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Genel olarak değerlendirildiğinde, normal hemoglobin düzeyine sahip hastalarda PVR ve aPVR yöntemleri arasında iyi bir uyum gözlenirken; anemi ve polisitemi gruplarında belirgin sistematik fark ve orantısal yanlılık bulunması iki yöntem arasındaki uyumun hemoglobin düzeyine bağlı olarak değişebileceğini düşündürmektedir.

Çizelge 4.18. PAWB değerlerine göre oluşturulan alt gruplarda PVR-aPVR karşılaştırması

Değişkenler	n	PVR[a]		aPVR		aPVR - PVR p	r
		Min–Maks (Medyan)	Ort±ss	Min–Maks (Medyan)	Ort±ss		
Prekapiller PH	229	0,5–29,7 (4,6)	6,73±6,02	0,6–42,6 (5,2)	6,86±5,68	**0,001***	0.939*
Postkapiller PH	38	1,0–18,5 (3,5)	4,64±3,80	1,2–15,1 (5,0)	5,80±3,33	**0,000***	0.903*

**p<0,05 anlamlı fark / ilişki var, Wilcoxon ve Spearman korelasyon*

Prekapiller PH alt grubunda (PAWB ≤ 15 mmHg) bulunan hastalarda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p = 0,001 < 0,05$). Bununla birlikte iki yöntem arasında çok güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,939$; $p < 0,05$).

Postkapiller PH alt grubunda (PAWB > 15 mmHg) bulunan hastalarda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Ayrıca iki yöntem arasında çok güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,903$; $p < 0,05$).

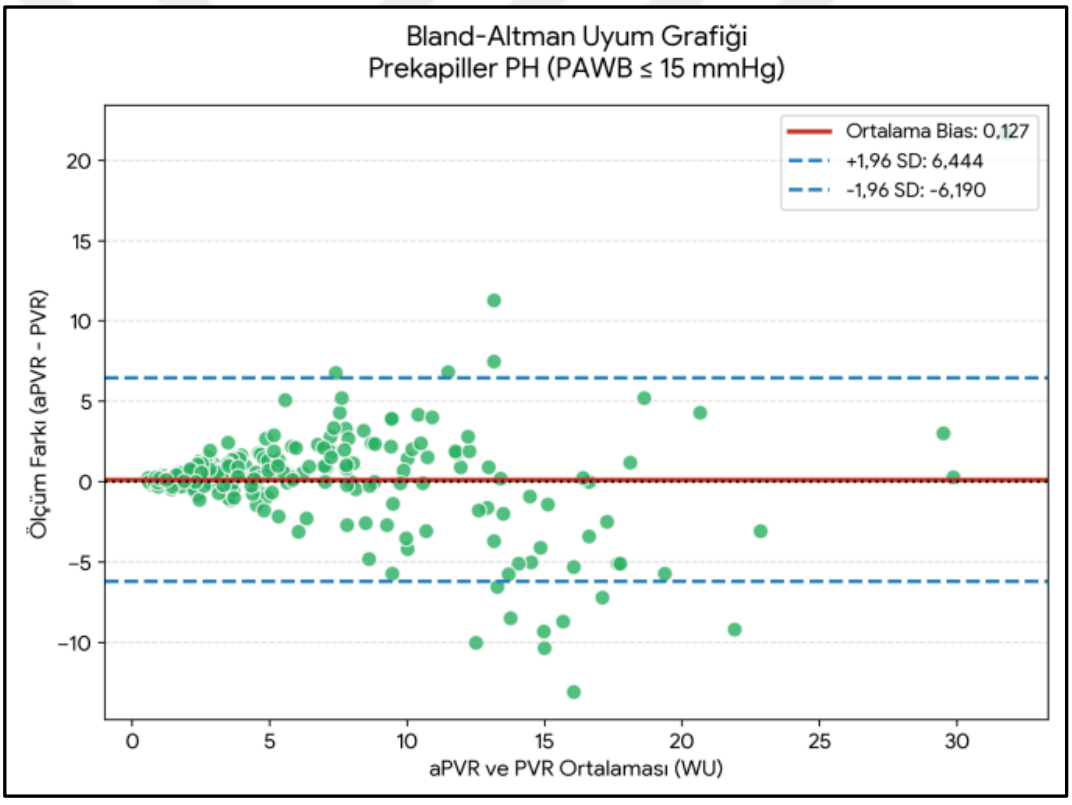
Genel olarak değerlendirildiğinde, her iki grupta da (Prekapiller PH/Postkapiller PH) PVR ve aPVR ölçümleri arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmakla birlikte yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkların mevcut olduğu görülmektedir. Bununla birlikte korelasyonun Prekapiller PH alt grubunda (PAWB ≤ 15 mmHg) daha güçlü olduğu dikkat çekmektedir.

Çizelge 4.19. PAWB değerlerine göre oluşturulan alt gruplarda PVR-aPVR uyum analizi

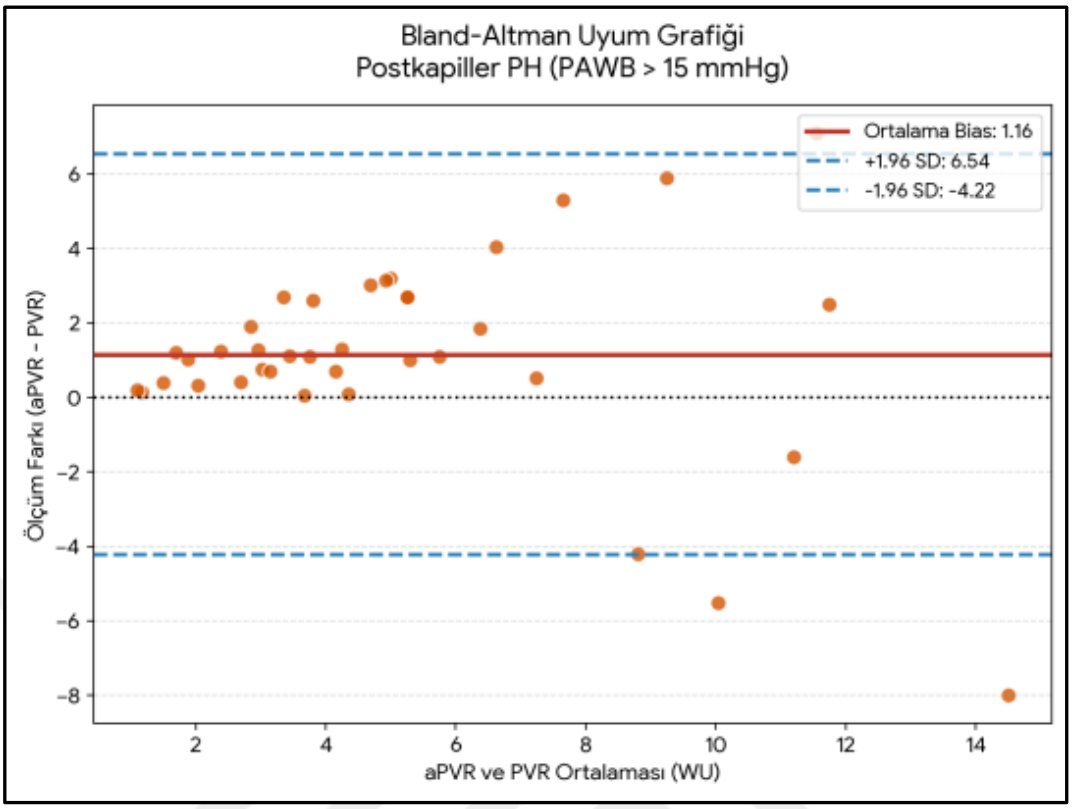
Parametre	(Prekapiller PH) PAWB ≤ 15 mmHg (n=229)	(Postkapiller PH) PAWB > 15 mmHg (n=38)
Ortalama fark (Bias)	0,127	1,159
%95 GA (Bias)	-0,292 – 0,547	0,257 – 2,061
p (H_0: Bias = 0)	0,551	**0,013***
Alt uyum sınırı (LoA)	-6,190	-4,222
%95 GA (Alt LoA)	-7,162 – -5,217	-5,778 – -2,666
Üst uyum sınırı (LoA)	6,444	6,54
%95 GA (Üst LoA)	5,472 – 7,417	4,984 – 8,096
Orantısal yanlılık (Slope)	0,062	-0,155
p (Slope)	0,101	0,264
%95 GA (Slope)	-0,012 – 0,137	-0,431 – 0,122

**p<0,05 sistematik fark var, Bland Altman*

Prekapiller ve Postkapiller PH hasta gruplarında her iki grup için PVR ve aPVR arasındaki korelasyonlar (r-değerleri), ortalama fark (bias), istatistiksel anlamlılık (p-değerleri) ve Bland-Altman %95 Uyum Sınırları (LoA) içerisinde değerlendirilmiştir. Prekapiller PH alt grubunda (n=229) PVR ve aPVR arasındaki ortalama fark (bias) çok düşük (0.127 WU) olarak hesaplanmış ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p = 0.551). Postkapiller PH alt grubunda (n=38) PVR ve aPVR arasındaki ortalama fark 1.159 WU olarak hesaplanmıştır ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p = 0.013).



Şekil 4.19. Prekapiller PH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği



Şekil 4.20. Postkapiller PH alt grubunda PVR ve aPVR değerlerinin karşılaştırmalı Bland-Altman analiz grafiği

Çizelge 4.20. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda PVR-aPVR Gerçek ve Yalancı Negatif/Pozitif oranlarının dağılımı, Tanısal uyum matrisi

TN (Gerçek Negatif) : PVR değeri ≤ 2 WU olup aPVR değeri de ≤ 2 WU olan hastalar
FN (Yalancı Negatif) : PVR değeri ≤ 2 WU olup aPVR değeri > 2 WU olan hastalar
FP (Yalancı Pozitif) : PVR değeri > 2 WU olup aPVR değeri ≤ 2 WU olan hastalar
TP (Gerçek Pozitif) : PVR değeri > 2 WU olup aPVR değeri de > 2 WU olan hastalar

Değişkenler	Grup	n	TN n (%)	FN n (%)	FP n (%)	TP n (%)	Kappa (κ)	p-değeri (Ki-Kare)
Genel	Tüm hastalar	267	40 (15%)	19 (7.1%)	5 (1.9%)	203 (76%)	0,707	-
Pre/Postkapiller ayrımına göre	Prekapiller PH	229	37 (16.1%)	13 (5.7%)	5 (2.2%)	174 (76%)	0,736	0,202
	Postkapiller PH	38	3 (7.9%)	6 (15.8)	0 (0%)	29 (76.3%)	0,409	-
Hemoglobin	Anemi	79	7 (8.9%)	15 (19%)	0 (0%)	57 (72.1%)	0,332	**0,001***
	Normositemi	162	33 (20.4%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	121 (74.6%)	0,854	-
	Polisitemi	26	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	25 (96.2%)	0,000	-

**p<0,05 istatistiksel anlamlı, Cohen's Kappa (κ) Uyum Testi, Ki-Kare (Chi-Square) Testi*

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar (n=267) ve alt gruplar bazında, PVR ve aPVR ölçümlerinin 2 WU eşik değerine göre sağladığı tanısal uyum; Cohen's Kappa (κ) katsayısı ve uyumsuzluk oranlarının karşılaştırıldığı Ki-Kare testi ile analiz edilmiştir.

Toplam 267 hastanın 203'ünde (%76,0) her iki yöntem de vasküler direnci 2 WU üzerinde (gerçek pozitif - TP) saptarken; 40 hastada (%15,0) her iki yöntem de direnci 2 WU ve altında (gerçek negatif - TN) belirlemiştir. Genel popülasyonda yöntemler arasındaki toplam uyum oranı %91,0 olarak saptanmış olup, Cohen's Kappa katsayısı 0,707 ile "iyi düzeyde uyum" (substantial agreement) göstermiştir. Ancak 19 hastada (%7,1) standart PVR değeri normal sınırlarda kalmasına rağmen, aPVR değerinin 2 WU eşiğinin üzerine çıktığı (yalancı negatif - FN) görülmüştür.

Hastalar PAWB değerine göre Prekapiller/Postkapiller PH olarak sınıflandırıldığında, Prekapiller PH grubunda (n=229) yöntemler arasındaki uyumun (κ=0,736) Postkapiller PH grubuna (n=38, κ=0,409) oranla daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Postkapiller PH grubunda yalancı negatif (FN) oranı %15,8 saptanmış olup Prekapiller PH grubuna (%5,7) göre belirgin düzeyde yüksek saptanmıştır. Prekapiller PH grubunda gruplar arasındaki tanısal uyumsuzluk oranları (FN+FP) istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, farkın anlamlılık düzeyine yaklaşmakla birlikte eşik değerin altında kaldığı görülmüştür (p=0,202).

Yöntemler arasındaki en belirgin tanısal farklılaşma, hastaların hemoglobin (Hb) değerlerine göre yapılan alt grup analizlerinde saptanmıştır:

- **Anemi Grubu (n=79):** Bu grupta yöntemler arasındaki uyum zayıf-orta düzeydedir (κ=0,332). Özellikle yalancı negatiflik (FN) oranı %19,0 (15 hasta) ile tüm gruplar arasındaki en yüksek seviyeye ulaşmıştır. Bu bulgu, anemik PH hastalarında standart PVR hesaplamasının pulmoner vasküler direnci klinik olarak anlamlı düzeyde düşük gösterme eğiliminde olduğunu kanıtlamaktadır.
- **Normositemi Grubu (n=162):** Hb seviyeleri normal sınırlarda olan hastalarda PVR ve aPVR yöntemleri arasında %95 oranında yüksek bir sınıflandırma tutarlılığı ve "neredeyse mükemmel" (κ=0,854) bir uyum saptanmıştır.

- **Polisitemi Grubu (n=26):** Bu gruptaki hastaların tamamına yakınında (%96,2) vasküler direnç her iki yöntemle de yüksek saptanmıştır. Ancak 1 hastada (%3,8) standart PVR artmış direnç gösterirken, aPVR düzeltmesi sonrası direncin normal sınırlara (≤ 2 WU) gerilediği (yalancı pozitif - FP) izlenmiştir.

Hemoglobin alt grupları arasında yöntemlerin yarattığı tanısal uyumsuzluk oranları (discordance rate) Ki-Kare testi ile karşılaştırıldığında, gözlenen farklılık istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Bu sonuç, kan biyoviskozitesine bağlı düzeltme faktörünün (aPVR) tanısal kararlardaki etkisinin hemoglobin düzeyine bağlı olarak non-random (tesadüfi olmayan) bir şekilde değiştiğini doğrulamaktadır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda (n=267), biyoviskozite göre düzeltilmiş aPVR değeri altın standart (referans) yöntem olarak kabul edildiğinde; standart PVR hesaplamasının vasküler direnç artışını (> 2 WU) öngörme performansı değerlendirilmiştir. Standart PVR yönteminin tanısal geçerlilik analizine ait pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV), duyarlılık ve özgüllük oranları aşağıdaki çizelgede sunulmuştur.

Çizelge 4.21. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda aPVR Referans Kabul Edildiğinde Standart PVR'nin Tanısal Geçerlilik Parametreleri

Tanısal Parametre	Değer (Formül)	Yüzde (%)
Duyarlılık (Sensitivite)	TP / (TP + FN)	%91,4
Özgüllük (Spesifite)	TN / (TN + FP)	%88,9
Pozitif Prediktif Değer (PPV)	TP / (TP + FP)	%97,6
Negatif Prediktif Değer (NPV)	TN / (TN + FN)	%67,8
Genel Doğruluk (Accuracy)	(TP + TN) / Toplam	%91,0

***** Eşik değer olarak > 2 WU kabul edilmiştir

Yapılan geçerlilik analizi sonucunda, standart PVR ölçümünün pozitif prediktif değeri (PPV) %97,6 olarak son derece yüksek bulunmuştur. Bu durum, standart PVR değeri 2 WU üzerinde saptanan bir hastanın, viskozite hesaba katıldığında da (aPVR) büyük bir güvenilirlikle direnç artışına sahip olacağını

(%97,6 ihtimalle) göstermektedir. Standart PVR'nin vasküler direnci "artmış" olarak belirlemedeki başarısı ve özgüllüğü (%88,9) klinik kullanım için tatmin edicidir. Buna karşın, analizin en dikkat çekici bulgusu negatif prediktif değerin (NPV) %67,8 seviyesinde kalmasıdır. Pozitif prediktif değere kıyasla belirgin şekilde düşük olan bu oran; standart PVR ölçümü ile vasküler direnci "normal" (≤ 2 WU) olarak sınıflandırılan hastaların yaklaşık üçte birinin (%32,2), aslında yüksek pulmoner vasküler dirence (aPVR > 2 WU) sahip olduğunu (yalancı negatif) kanıtlamaktadır.

Çizelge 4.22. Prekapiller PH hastalarında PVR-aPVR Gerçek ve Yalancı Negatif/Pozitif oranlarının dağılımı, Tanısal uyum matrisi

TN (Gerçek Negatif) : PVR değeri ≤ 2 WU olup aPVR değeri de ≤ 2 WU olan hastalar
FN (Yalancı Negatif) : PVR değeri ≤ 2 WU olup aPVR değeri > 2 WU olan hastalar
FP (Yalancı Pozitif) : PVR değeri > 2 WU olup aPVR değeri ≤ 2 WU olan hastalar
TP (Gerçek Pozitif) : PVR değeri > 2 WU olup aPVR değeri de > 2 WU olan hastalar

		Toplam (n)	TN (n, %)	FN (n, %)	FP (n, %)	TP (n, %)	Kappa (κ)	p-değeri (Ki-Kare)
Prekapiller PH		229	37 (%16,1)	13 (%5,7)	5 (%2,2)	174 (%76,0)	0,756	-
Grup 1 PAH		147	27 (%18,4)	3 (%2,0)	2 (%1,4)	115 (%78,2)	0,894	0,958
	İdiyopatik PAH	36	1 (%2,8)	1 (%2,8)	1 (%2,8)	33 (%91,6)	0,471	-
	Kalıtımsal PAH	7	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	7 (%100,0)	1,000	-
	Bağ Doku Hst. İlişkili PAH	37	1 (%2,7)	1 (%2,7)	0 (%0,0)	35 (%94,6)	0,654	-
	Portal Hipertansiyon İlişkili PAH	4	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	4 (%100,0)	1,000	-
	Venöz/Kapiller Tutulum Özelliklerinin Eşlik Ettiği PAH	3	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%100,0)	1,000	-
	Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH	60	25 (%41,6)	1 (%1,7)	1 (%1,7)	33 (%55,0)	0,932	0,410
	Simple Şantlı KKH-PAH	29	22 (%75,9)	1 (%3,4)	0 (%0,0)	6 (%20,7)	0,901	-
	Kapatılmış Defektli KKH-PAH	8	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%12,5)	7 (%87,5)	0,000	-
	Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH	14	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	14 (%100,0)	1,000	-
	Kompleks KKH-PAH	9	3 (%33,3)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	6 (%66,7)	1,000	-

* *p<0,05 istatistiksel anlamlı, Cohen's Kappa (κ) Uyum Testi, Ki-Kare (Chi-Square) Testi*

- KKH-PAH: Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon, PAH: Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon

Çizelge 4.23. Prekapiller PH hastalarında Hb değerlerine göre alt gruplarda PVR-aPVR Gerçek ve Yalancı Negatif/Pozitif oranlarının dağılımı, Tanısal uyum matrisi

Hemoglobin Düzeyi	Toplam (n)	TN (n, %)	FN (n, %)	FP (n, %)	TP (n, %)	Kappa (κ)	p-değeri (Ki-Kare)
Anemi	56	5 (%8,9)	10 (%17,9)	0 (%0,0)	41 (%73,2)	0,423	**0,006***
Normositemi	150	32 (%21,3)	3 (%2,0)	4 (%2,7)	111 (%74,0)	0,871	-
Polisitemi	23	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,3)	22 (%95,7)	0,000	-

**p<0,05 istatistiksel anlamlı, Cohen's Kappa (κ) Uyum Testi, Ki-Kare (Chi-Square) Testi*

Çalışmanın bu aşamasında, sadece prekapiller hemodinamik profile sahip hastalar (Prekapiller PH hastaları, n=229) izole edilerek standart PVR ve aPVR (referans yöntem) yöntemlerinin tanısal sınıflandırma tutarlılığı incelenmiştir. PVR ve aPVR ölçümlerinin 2 WU eşik değerine göre sağladığı tanısal uyum; Cohen's Kappa (κ) katsayısı ve uyumsuzluk oranlarının karşılaştırıldığı Ki-Kare testi ile analiz edilmiştir.

Prekapiller PH popülasyonunun tamamında (n=229), yöntemler arasında %92,1 oranında (TP+TN) bir sınıflandırma uyumu saptanmış olup, Cohen's Kappa katsayısı 0,736 ile "iyi düzeyde uyum" (substantial agreement) olarak belirlenmiştir. Bu uyum düzeyi, Grup 1 PAH (n=147) hastalarında daha da yükselerek "neredeyse mükemmel" ($\kappa = 0,885$) seviyesine ulaşmıştır. Grup 1 PAH içerisinde yer alan İdiyopatik PAH, Kalıtımsal PAH ve Bağ Doku Hastalıkları ile ilişkili PAH gruplarında hastaların büyük çoğunluğunun her iki yöntemle de vasküler direnç artışı (> 2 WU) gösterdiği (gerçek pozitif) izlenmiştir. Grup 1 PH'un alt grupları arasında tanısal uyumsuzluk oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,958$).

Prekapiller PH grubunda hemoglobin (Hb) değerlerine göre yapılan analizde, biyoviskozite düzeltmesinin tanısal kararlar üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,006$).

- **Anemi Grubu (n=56):** Hb değerleri düşük olan Prekapiller PH hastalarında yöntemler arası uyumun zayıflayarak $\kappa = 0,423$ seviyesine (orta düzey uyum) gerilediği görülmüştür. Bu gruptaki hastaların %17,9'unda (10 hasta), standart PVR ölçümü vasküler direnci normal (≤ 2 WU) gösterirken,

aPVR yöntemi ile bu hastalarda direnç artışı (> 2 WU) saptanmıştır (yalancı negatif).

- **Normositemi Grubu (n=150):** Hb değerleri normal sınırlarda olan Prekapiller PH hastalarında yöntemler arası uyumun "neredeyse mükemmel" (κ = 0,871) olduğu ve yalancı negatiflik oranının sadece %2,0'de kaldığı saptanmıştır.
- **Polisitemi Grubu (n=23):** Hb değerleri yüksek olan bu grupta vasküler direnç artışı saptama oranı her iki yöntemle de yüksektir (gerçek pozitif oranı %95,7). Ancak bu gruptaki 1 hastada (%4,3), standart PVR ile saptanan direnç artışının aPVR düzeltmesi sonrası normal sınırlara gerilediği (yalancı pozitif) tespit edilmiştir.

Bu bulgular, Prekapiller PH hastalarında dahi hemoglobin değerlerindeki sapmaların olduğu anemik/polisitemik (özellikle anemik) hastalarda standart PVR ölçümünün tanısal doğruluğunu ve sınıflandırma gücünü anlamlı derecede etkilediğini ortaya koymaktadır.

Çalışmaya dahil edilen Prekapiller PH hastalarında (n=229), kan biyoviskozitesine göre düzeltilmiş aPVR ölçümü referans (altın standart) yöntem olarak kabul edilmiş ve geleneksel PVR hesaplamasının pulmoner vasküler direnç artışını (> 2 WU) öngörme performansı değerlendirilmiştir. Standart PVR yönteminin tanısal geçerlilik analizine ait pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV), duyarlılık ve özgüllük oranları aşağıdaki çizelgede sunulmuştur.

Çizelge 4.24. Prekapiller PH hastalarında aPVR Referans Kabul Edildiğinde Standart PVR'nin Tanısal Geçerlilik Parametreleri

Tanısal Parametre	Değer (Formül)	Yüzde (%)
Duyarlılık (Sensitivite)	TP / (TP + FN)	%93,0
Özgüllük (Spesifite)	TN / (TN + FP)	%88,1
Pozitif Prediktif Değer (PPV)	TP / (TP + FP)	%97,2
Negatif Prediktif Değer (NPV)	TN / (TN + FN)	%74,0
Genel Doğruluk (Accuracy)	(TP + TN) / Toplam	%92,1

* Eşik değer olarak > 2 WU kabul edilmiştir

Prekapiller hemodinamik profilde standart PVR'nin pozitif prediktif değeri (PPV) %97,2 gibi son derece yüksek bir oranda saptanmıştır. Bu durum, standart PVR değeri 2 WU üzerinde ölçülen bir Prekapiller PH hastalarında, biyoviskozite faktörü eklense dahi vasküler direncin yüksek kalacağını büyük bir güvenilirlikle doğrulamaktadır. Yöntemin genel duyarlılığı (sensitivite: %93,0) ve genel doğruluğu (accuracy: %92,1) tatmin edici düzeydedir. Ancak analizin en kritik bulgusu, negatif prediktif değerin (NPV) %74,0 seviyesinde kalmasıdır. Bu sonuç, klinik pratikte standart PVR ölçümüne göre "vasküler direnci normal (≤ 2 WU)" olarak değerlendirilen Prekapiller PH hastalarının yaklaşık dörtte birinde (%26,0), biyoviskozite düzeltmesi yapıldığında aslında gizli bir direnç artışı (aPVR > 2 WU) olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, Prekapiller PH şüphesi olan hastalarda sadece standart PVR sonucunun negatif (normal) olmasına güvenmek, göz ardı edilemeyecek oranda hastada gerçek pulmoner vasküler rezistansın (vasküler hindrance) gözden kaçırılmasına (yalancı negatiflik) yol açma riski taşımaktadır.

Çizelge 4.25. Postkapiller PH hastalarında PVR-aPVR Gerçek ve Yalancı Negatif/Pozitif oranlarının dağılımı, Tanısal uyum matrisi

TN (Gerçek Negatif) **:** PVR değeri ≤ 2 WU olup aPVR değeri de ≤ 2 WU olan hastalar
FN (Yalancı Negatif) : PVR değeri ≤ 2 WU olup aPVR değeri > 2 WU olan hastalar
FP (Yalancı Pozitif) : PVR değeri > 2 WU olup aPVR değeri ≤ 2 WU olan hastalar
TP (Gerçek Pozitif) : PVR değeri > 2 WU olup aPVR değeri de > 2 WU olan hastalar

	Toplam (n)	TN (n, %)	FN (n, %)	FP (n, %)	TP (n, %)	Kappa (κ)	p-değeri (Ki-Kare)
Postkapiller PH	38	3 (7.9%)	6 (15.8)	0 (0%)	29 (76.3%)	0,409	-

**p<0,05 istatistiksel anlamlı, Cohen's Kappa (κ) Uyum Testi, Ki-Kare (Chi-Square) Testi*

Çizelge 4.26. Postkapiller PH hastalarında Hb değerlerine göre alt gruplarda PVR-aPVR Gerçek ve Yalancı Negatif/Pozitif oranlarının dağılımı, Tanısal uyum matrisi

Hemoglobin Düzeyi	Toplam (n)	TN (n, %)	FN (n, %)	FP (n, %)	TP (n, %)	Kappa (κ)	p-değeri (Ki-Kare)
Anemi	23	2 (%8,7)	5 (%21,7)	0 (%0,0)	16 (%69,6)	0,358	-
Normositemi	12	1 (%8,3)	1 (%8,3)	0 (%0,0)	10 (%83,3)	0,625	-
Polisitemi	3	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%100,0)	1,000	-

**p<0,05 istatistiksel anlamlı, Cohen's Kappa (κ) Uyum Testi, Ki-Kare (Chi-Square) Testi*

Çalışmaya dahil edilen Postkapiller PH hastalarında (n=38), hemoglobin düzeylerinin PVR ve aPVR ölçümleri (referans yöntem) arasındaki tanısal sınıflandırma tutarlılığı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Alt gruplar bazında TN, FN, FP ve TP oranları ile Cohen's Kappa (κ) uyum katsayıları hesaplanmış, tanısal uyumsuzluk farklılıkları Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. Postkapiller PH hasta grubunun (n=38) genelinde, standart PVR ve aPVR yöntemleri arasındaki uyumun "orta düzeyde" ($\kappa = 0,409$) kaldığı ve Prekapiller PH grubuna kıyasla uyumun daha zayıf olduğu görülmüştür. Bu grupta dikkati çeken en önemli bulgu, hiçbir hastada yalancı pozitiflik (FP = %0,0) izlenmezken, hastaların %15,8'inin (6 hasta) yalancı negatif (FN) olarak sınıflandırılmış olmasıdır.

Postkapiller PH popülasyonu hemoglobin düzeylerine göre alt gruplara ayrıldığında, gruptaki hastaların büyük çoğunluğunun (n=23, %60,5) anemik olduğu saptanmıştır. Normositemik grupta yöntemler arası uyum iyi düzeyde ($\kappa = 0,625$) izlenirken, anemi varlığında uyum belirgin şekilde zayıflamıştır ($\kappa = 0,358$). Postkapiller PH popülasyonunda anemik hastaların beşte birinden fazlasında (%21,7, 5 hasta), standart PVR yöntemi artmış vasküler direnci tespit edememiş (PVR $\leq$ 2 WU); ancak biyoviskozite düzeltmesi yapıldığında bu hastaların direncinin 2 WU üzerinde olduğu konfirme edilmiştir. Postkapiller PH popülasyonunda anemik hastalarda yalancı negatif oranı (%21,7), normositemik hastalara (%8,3) göre belirgin olarak yüksek olmakla birlikte, hasta sayısının (n=38) istatistiksel gücü sınırlaması nedeniyle bu gruplar arası uyumsuzluk farkı istatistiksel anlamlılık eşiğine ($p < 0,05$) ulaşamamıştır ($p = 0,432$). Polisitemik hastaların (n=3) ise tamamında her iki yöntemle de direnç yüksek saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen Postkapiller PH hastalarında (n=38), biyoviskoziteye göre düzeltilmiş aPVR değeri altın standart (referans) kabul edildiğinde, geleneksel PVR hesaplamasının pulmoner vasküler direnç artışını (> 2 WU) doğru öngörme performansı değerlendirilmiştir. Standart PVR yönteminin tanısal geçerlilik analizine ait pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV), duyarlılık ve özgüllük oranları aşağıdaki çizelgede sunulmuştur.

Çizelge 4.27. Postkapiller PH hastalarında aPVR Referans Kabul Edildiğinde Standart PVR'nin Tanısal Geçerlilik Parametreleri

Tanısal Parametre	Değer (Formül)	Yüzde (%)
Duyarlılık (Sensitivite)	TP / (TP + FN)	%82,9
Özgüllük (Spesifite)	TN / (TN + FP)	%100,0
Pozitif Prediktif Değer (PPV)	TP / (TP + FP)	%100,0
Negatif Prediktif Değer (NPV)	TN / (TN + FN)	%33,3
Genel Doğruluk (Accuracy)	(TP + TN) / Toplam	%84,2

* Eşik değer olarak > 2 WU kabul edilmiştir

Postkapiller hemodinamik profilde, standart PVR yönteminin özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri (PPV) %100,0 olarak saptanmıştır. Bu grupta yalancı pozitif (FP) vaka izlenmemesi, standart PVR ile direnç artışı tespit edilen hastaların tamamında biyoviskozite düzeltmesi sonrasında da direncin yüksek seyrettiğini göstermektedir. Yöntemin genel duyarlılığı (sensitivite: %82,9) ve genel doğruluğu (accuracy: %84,2) tatmin edici düzeydedir. Ancak analizin en kritik bulgusu, negatif prediktif değerin (NPV) %33,3 seviyesinde kalmasıdır. Diğer bir deyişle, Postkapiller PH hastalarında standart PVR yönteminin "direnç artışı yok (≤ 2 WU)" şeklindeki sonucuna göre; her 3 hastadan 2'sinin (%66,7 hata payı ile) aslında yüksek pulmoner vasküler dirence (aPVR > 2 WU) sahip olduğu ve bu durumun (yalancı negatiflik) gözden kaçtığı tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Pulmoner Hipertansiyon (PH), farklı etiyolojik mekanizmalarla gelişebilen heterojen bir hastalık grubudur. PH'da hemodinamik değerlendirme tanı ve sınıflandırmada temel rol oynamaktadır. Sağ kalp kateterizasyonu ile klasik geleneksel yöntemlerle hesaplanan pulmoner vasküler direnç (PVR), pulmoner vasküler yataktaki direnç artışını değerlendirmede en sık kullanılan parametrelerden biridir. Pulmoner vasküler direncin hesaplanmasında klasik geleneksel yöntem, sağ kalp kateterizasyonu ile elde edilen ortalama pulmoner arter basıncı (mPAB), pulmoner arter wedge basıncı (PAWB) ve kardiyak debi (CO) parametrelerine dayanmaktadır. Bununla birlikte klasik geleneksel yöntemlerle PVR hesaplamasında kanın reolojik özellikleri, özellikle hematokrit, hemoglobin ve buna bağlı değişen biyoviskozite doğrudan hesaba katılmamaktadır. Fakat biyoviskozitedeki değişikliklerin özellikle düşük shear hızlarında pulmoner dolaşım direncini anlamlı biçimde etkileyebileceği bilinmektedir (12,13). Bu nedenle son yıllarda biyoviskoziteye göre düzeltilmiş pulmoner vasküler direnç (aPVR) kavramı gündeme gelmiştir.

Bu çalışmada PH hastalarında PVR ile biyoviskoziteye göre düzeltilmiş aPVR arasındaki uyum, PH grupları ve alt grupları arasında farklılık gösterip göstermediği ve ayrıca hemoglobin/hematokrit düzeylerinin bu ilişki üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın temel amacı, biyoviskozite düzeltmesinin PH tanısı ve sınıflandırmasındaki potansiyel katkısını ortaya koymaktır.

Çalışmamızda sağ kalp kateterizasyonu raporlarında PH hemodinamisine sahip (mPAB > 20 mmHg) toplam 267 hasta değerlendirilmiştir. Hasta dağılımı incelendiğinde en büyük hasta grubunun Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon (PAH) olduğu görülmektedir (%58,4). Bunu Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH (%15,0) ve Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH (%14,6) grupları izlemektedir. Akciğer Hastalıklarına Bağlı PH ve Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH grupları ise daha düşük oranlarda temsil edilmiştir. Bu dağılım, birçok merkezde yapılan PH kohort çalışmalarında bildirilen hasta dağılımı ile genel olarak uyumludur. Özellikle referans merkezlerinde PAH olgularının daha yüksek oranda temsil edilmesi beklenen bir durumdur. Bunun temel nedeni PAH tanısının genellikle ileri

tetkik ve uzman merkez değerlendirmesi gerektirmesidir. Grup 1 PH'un alt grupları incelendiğinde Konjenital Kalp Hastalığı İlişkili PAH grubunun (%42) en yüksek oranı oluşturduğu görülmektedir. Bu durum çalışmanın yürütüldüğü merkezde konjenital kalp hastalıklarının önemli bir hasta popülasyonu oluşturduğunu düşündürmektedir. Ayrıca Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH (%25) ve İdiyopatik PAH (%23) oranlarının da yüksek olması literatürde bildirilen dağılımlarla uyumludur. Konjenital Kalp Hastalığı İlişkili PAH alt grupları incelendiğinde en yüksek oran Simple Şantlı KKH-PAH grubunda görülmektedir (%45,5). Eisenmenger Sendromlu KKH-PAH (%22,7) ve Kompleks KKH-PAH (%18,2) ise daha düşük oranlarda saptanmıştır. Bu dağılım, pulmoner vasküler hastalığın konjenital kalp hastalığı lezyonlarında farklı evrelerde ortaya çıkabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri incelendiğinde hastaların yaklaşık üçte ikisinin kadın olduğu görülmektedir (%66,7). Bu bulgu özellikle PAH grubunda kadın predominansının bulunduğunu gösteren literatür verileri ile uyumludur. Kadınlarda PAH görülme sıklığının daha yüksek olmasının hormonal faktörler, genetik yatkınlık ve immünolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Fonksiyonel kapasite dağılımı incelendiğinde hastaların büyük kısmının NYHA sınıf 1–2 düzeyinde olduğu (%80,9) görülmektedir. Bu durum çalışma popülasyonunun önemli bölümünün erken veya orta evre hastalığı temsil ettiğini düşündürmektedir. Daha ileri fonksiyonel sınıfta bulunan hastaların oranının düşük olması (%19 civarında) çalışmanın hemodinamik değerlendirme ağırlıklı bir hasta grubunda yapılmış olabileceğini göstermektedir.

Vazoreaktivite testi sonuçları incelendiğinde yalnızca %1,9 hastada akut pozitif vazoreaktivite yanıtı saptanmıştır. Akut pozitif vazoreaktivite yanıtının düşük olması özellikle PAH çalışmalarında sık gözlenen bir durumdur ve yalnızca sınırlı sayıda hastanın kalsiyum kanal blokerleri tedavisinden fayda görebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda hemoglobin değerlerine göre yapılan sınıflamada hastaların %60,7'sinin normal hemoglobin düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Bunun yanında %29,6 hastada anemi ve %9,7 hastada polisitemi saptanmıştır. PH

hastalarında hemoglobin düzeylerinin değişkenlik göstermesi farklı patofizyolojik mekanizmalarla açıklanabilir. Özellikle kronik hipoksemi bulunan hastalarda sekonder eritrositoz gelişmesi sık görülürken, kronik hastalık durumlarında veya Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH olgularında anemi daha sık görülebilmektedir. Bu durum biyoviskozitenin PH hastalarında homojen bir parametre olmadığını ve bireyler arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda tüm hastalarda PVR ve aPVR ölçümleri karşılaştırıldığında iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir ($p = 0,000 < 0,05$). Ortalama PVR değeri 6,43 WU iken aPVR ortalaması 6,71 WU olarak bulunmuştur. Bu bulgu biyoviskozite düzeltmesi uygulandığında pulmoner vasküler direnç değerlerinin belirli ölçüde değişebileceğini göstermektedir. Bu bulgu, literatürde Hoffman (2011) tarafından açıklanan viskozite ve vasküler rezistans ilişkisiyle uyumluluk göstermektedir (13). Bununla birlikte iki yöntem arasındaki korelasyon oldukça yüksek bulunmuştur ($r=0,931$). Bu durum PVR ve aPVR ölçümlerinin genel olarak birbirleriyle güçlü bir doğrusal ilişki içinde olduğunu göstermektedir. Başka bir ifadeyle biyoviskozite düzeltmesi uygulanması ölçümlerin genel eğilimini değiştirmemekte ancak belirli ölçüde sayısal farklılıklar ortaya çıkarabilmektedir. İki ölçüm arasındaki ortalama farkın 0,27 WU olması; biyoviskozite düzeltmesinin genel hasta popülasyonunda oldukça sınırlı bir ortalama değişime yol açtığını, genel popülasyonda biyoviskozite etkisinin ortalama değerleri dramatik şekilde kaydırmadığını göstermektedir. Bu bulgular, PVR ile aPVR'nin genel popülasyonda tamamen ayrışan değil, büyük ölçüde benzer hemodinamik eğilimi yansıtan iki ölçüm yaklaşımı olduğunu göstermektedir. Ancak, literatürde Xu ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmada belirtildiği üzere, çalışmamızın tüm popülasyonunda ortalama farkın küçük olması bireysel düzeyde klinik sınıflandırmanın değişmeyeceği anlamına gelmemektedir (151). Bu nedenle bireysel düzeyde farklılıkların daha belirgin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ek olarak ESC 2022 Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda PVR eşik değerinin 2 WU değerine düşürülmesiyle birlikte, 0,27 WU ortalama fark değerinin klinik ağırlığı daha da artmıştır (7).

Çalışmamızda tüm hastalarda PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyum Bland-Altman analizi ile değerlendirildiğinde ortalama farkın sıfıra oldukça yakın

olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu bulgu iki yöntem arasında belirgin bir sistematik yanlılık bulunmadığını göstermektedir. Bland-Altman analizi ile değerlendirildiğinde hesaplanan %95 uyum sınırlarının (LoA) -5,950 WU ile +6,498 WU arasında olması ölçümler arasında belirli düzeyde değişkenlik bulunduğunu göstermektedir. İki yöntem arasında belirgin bir sistematik yanlılık bulunmaması özellikle normal hemoglobin/hematokrit aralığında kalan hastaların sayısal baskınlığı ile açıklanabilir; nitekim çalışma kohortumuzdaki hastaların %60,7'si normositemik, %29,6'sı anemik, %9,7'si polisitemik idi. Yani çalışma kohortumuzun çoğunluğunu, biyoviskozite düzeltmesinin en sınırlı etki göstermesinin beklendiği grup oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki tüm hastaların hemoglobin alt grup analizinizde de normositemi grubunda ortalama farkın (bias) yalnızca 0,086 WU olduğu ve bunun anlamlı bulunmadığı gösterilmiştir; buna karşılık anemi grubunda ortalama fark (bias) 2,703 WU, polisitemi grubunda ise -5,936 WU idi. Hemoglobin değerlerine göre alt gruplarda elde edilen bu bulgular, tüm kohortta ortalama farkın (bias) neden sıfıra yakın çıktığını açıklayabilmektedir. Anemi ve polisitemide farkın yönü ters olduğu için, çalışma kohortumuzun tamamında bu etkiler kısmen birbirini dengelemiş olabilir. Bu durum heterojen hasta gruplarının bir arada değerlendirilmesinden kaynaklanan matematiksel bir dengelenmenin (cancellation effect) sonucudur. Literatürde Kempny ve ark. (2019) ile Xu ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmalarda da gösterildiği üzere, anemiye bağlı yapay olarak düşük çıkan PVR değerleri ile polisitemiye bağlı yapay olarak yüksek çıkan PVR değerleri, tüm kohortun ortalaması alındığında birbirini nötralize etme eğilimindedir (9,151). Dolayısıyla, genel ortalama fark (bias) değerinin anlamsız olması, viskozite düzeltmesinin gereksiz olduğu anlamına gelmemekte; aksine popülasyonun genelinde uç hematolojik sapmaların dengeli dağıldığını göstermektedir. Bland-Altman analizi ile değerlendirildiğinde hesaplanan %95 uyum sınırlarının (LoA) -5,950 WU ile +6,498 WU arasında olması iki hesaplama yöntemi arasında bireysel düzeyde 6 WU değerine kadar varan farkların ortaya çıkabilmesine neden olabileceğini göstermektedir. Hoffman (2011), pulmoner vasküler direncin sadece gerçek vasküler rezistansa (hindrance) değil, kanın reolojisine de bağlı olduğunu ve viskozitenin ihmal edilmesinin bireysel hatalara

yol açabileceğini belirtmiştir (13). Bizim çalışmamızdaki geniş uyum sınırları (LoA aralığı), Hoffman'ın teorisini klinik verilerle doğrulamakta ve biyoviskozite varyasyonlarının bireysel düzeyde ölçümleri ne derece saptırabileceğini kantitatif olarak kanıtlamaktadır (13). Ayrıca çalışmamızda tüm hastalarda PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyum Bland-Altman analizi ile değerlendirildiğinde özellikle yüksek PVR değerlerine sahip hastalarda biyoviskozite düzeltmesinin farklı sonuçlara yol açabileceğini düşündürmektedir. Regresyon analizinde elde edilen negatif eğim, ölçüm ortalamaları arttıkça PVR ile aPVR arasındaki farkın azaldığını göstermektedir. Başka bir ifadeyle, direnç değerleri yükseldikçe iki yöntem arasındaki fark küçülmekte ve ölçümler birbirine daha fazla yaklaşmaktadır. Bu durum özellikle yüksek direnç değerlerinde PVR ve aPVR yöntemlerinin daha uyumlu sonuçlar verdiğini düşündürmektedir. Sonuç olarak regresyon analizinde elde edilen negatif eğim, biyoviskozite düzeltmesinin ekstrem hemodinamik değerlere sahip hastalarda çok daha kritik bir rol oynadığını göstermektedir.

Çalışmamızda tüm hastalarda PVR ile aPVR arasındaki uyumsuzluk oranı genel olarak düşük bulunmuştur (%9). Bu oran, ilk bakışta düşük gibi görünse de biyoviskozite düzeltmesinin her on hastadan birinde tanısal veya sınıflandırma açısından bir değişikliğe yol açtığını kanıtlamaktadır. Literatürde Hoffman (2011), kanın biyoviskozite özelliğinin vasküler direnç hesaplamalarında ihmal edilmesinin "sessiz bir hata payı" oluşturduğunu vurgulamıştır (13). Bizim çalışmamızdaki %9'luk oran, bu sessiz hata payının klinik pratikteki somut karşılığıdır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz %9,0'lık uyumsuzluk oranı, Xu ve ark. (2024) tarafından pediatrik PAH popülasyonunda bildirilen %34,1'lik re-klasifikasyon oranından belirgin derecede düşüktür (151). Bu sayısal farkın temel nedeni, çalışma popülasyonlarının hematolojik profilindeki farklılıklar olarak değerlendirilmektedir. Xu ve ark. (2024)'nın kohortunda siyanotik konjenital kalp hastalıklarına bağlı ekstrem eritrositoz/polisitemi prevalansı yüksekken, bizim çalışma kohortumuzdaki hastaların %60,7'sinin normal hemoglobin düzeylerine sahip olması genel uyum oranını yukarı çekmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda bu uyumsuzluk oranının PH grupları arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. Uyumsuzluk oranının en yüksek olduğu grupların Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH (%20,5) ve Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH (%20)

olduğu görülmüştür. Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubundaki yüksek uyumsuzluk (%20,5), hemodinamik eşik değerlerin (threshold) kritik rolüyle açıklanabilir. Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubunda hastalar genellikle 2 WU sınırında seyreden düşük PVR değerlerine sahip olması ve hemoglobin ortalamasının diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük (11,78±2,13 g/dL) bulunması, bu gruptaki hastalarda düşük biyoviskozite nedeniyle hesaplanan PVR'nin yapay olarak düşük çıkmasına (underestimation) yol açmaktadır. Sonuç olarak, PVR değerinin biyoviskoziteye göre düzeltilmesi (aPVR), bu hastaların beşte birini kritik 2 WU eşiğinin ötesine taşıyarak klinik sınıflandırmayı değiştirebilmektedir. Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH grubundaki yüksek uyumsuzluk (%20) da dikkati çekmektedir. CTEPH hastalarında vasküler obstrüksiyona bağlı olarak gelişen lokal shear hızı değişiklikleri ve bu hastalarda eşlik edebilen inflamatuvar süreçlerin kanın biyoviskozitesini etkilediği bilinmektedir (9,13). Kempny ve ark. (2019), viskozitenin PVR üzerindeki etkisinin sadece damarın gerçek vasküler rezistansının değil, akışkanın iç sürtünmesiyle ilgili olduğunu belirtmiştir (9). Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH grubundaki yüksek uyumsuzluk, mekanik obstrüksiyonun üzerine eklenen biyoreolojik yükün, vasküler direncin gerçek şiddetinin geleneksel yöntemle değerlendirilmesini zorlaştırdığını düşündürmektedir. Buna karşılık PAH grubunda uyumsuzluk oranı oldukça düşük bulunmuştur (%3,8). PAH grubunda uyumsuzluk oranı oldukça düşük kalması, bu hastaların genellikle yüksek bazal PVR değerlerine (>5-6 WU) sahip olmalarıyla ilişkili olabilir. PAH grubundaki hastaların geleneksel klasik yöntemlerle hesaplanan PVR değerlerinin eşik değer olan 2 WU değerinden uzak olduğundan biyoviskoziteye bağlı sayısal değişimlerin sınıflamayı değiştirebilecek bir potansiyel yaratmadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda tüm hastalarda PVR ve aPVR sınıflandırmaları karşılaştırıldığında hastaların %91'inde iki yöntem arasında uyum olduğu görülmüştür. Bu bulgu biyoviskozite düzeltmesinin genel hasta popülasyonunda sınıflandırmayı büyük ölçüde değiştirmediğini göstermektedir. Bu yüksek uyum oranı, mevcut klinik pratik ve kılavuzlarda yer alan klasik geleneksel yöntemlerle PVR hesaplanmasının, hastaların büyük bir çoğunluğu için tanısal geçerliliğini koruduğunu ve biyoviskozite varyasyonlarının genel popülasyon düzeyinde

sınıflandırma hatalarına yol açma riskinin sınırlı olduğunu kanıtlamaktadır. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bu yüksek uyum oranı Xu ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmayla çelişki göstermektedir (151). Xu ve ark. (2024), pediatrik PAH kohortunda viskozite düzeltmesi sonrası re-klasifikasyon oranını %34,1 gibi çok daha yüksek bir seviyede bildirmiş olmasına rağmen çalışmamızda %91 oranında PVR ve aPVR uyumu saptanmıştır (151). Bu fark Xu ve ark. (2024) pediatrik PAH kohortunda çalışmış olmaları ve daha ekstrem hematolojik sapmalara sahip hastalara odaklanılması (aşırı anemi veya ağır polisitemi) ile açıklanabilir. Nitekim çalışma kohortumuzdaki hastaların %60,7'sinin normal hemoglobin değerlerine sahip olması, iki yöntem arasındaki yüksek uyumun ana belirleyicisi olmuştur. İstatistiksel olarak %91'lik bir uyum yüksek olarak nitelendirilse de, bu durum biyoviskozite düzeltmesinin klinik değerini ikincil plana atmamalıdır.

Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon (PAH) grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,140 > 0,05$). Bununla birlikte iki yöntem arasında çok güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0,936$; $p < 0,05$). PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyum Bland–Altman analizi ile değerlendirildiğinde ise PAH grubunda ortalama fark −0,132 WU olarak hesaplanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,645 > 0,05$). Ayrıca regresyon analizinde orantısal yanlılık saptanmamış ($p = 0,107$) olup ölçüm değerleri ne kadar yükselirse yükselsin yöntemler arası stabilitenin korunduğunu kanıtlamaktadır. Bu bulgular iki yöntem arasında sistematik bir fark bulunmadığını göstermektedir. Bland–Altman grafiğinde ölçümlerin büyük kısmının uyum sınırları (LoA) içerisinde yer alması da yöntemler arasında iyi düzeyde uyum bulunduğunu desteklemektedir. Bu sonuç PAH hastalarında biyoviskozite düzeltmesinin, PVR ölçümlerini anlamlı ölçüde değiştirmeyebileceğini göstermektedir. Bu sonuç PAH hastalarında biyoviskozite düzeltmesinin PVR ölçümlerini genel olarak değiştirmediğini, ancak iki parametrenin birlikte güçlü şekilde değiştiğini göstermektedir. PAH grubunda pulmoner vasküler direnç artışı temel olarak pulmoner arteriyollerde ve kapiller yatakta gelişen vasküler remodelling, endotelyal disfonksiyon ve vasküler proliferatif süreçlerle ilişkilidir. Bu nedenle direnç artışının ana belirleyicisi

vasküler yapıdaki değişikliklerdir. Kan biyoviskozitesindeki değişikliklerin bu grupta göreceli olarak daha sınırlı etkiye sahip olması çalışmamızda PVR ve aPVR değerlerinin benzer sonuçlar vermesine yol açtığı düşünülmektedir. Mevcut literatürde biyoviskozitenin ve biyoviskozite düzeltilmiş aPVR değerinin PH hastalarında önemli etkiler yaratabileceği vurgulanmasına rağmen çalışmamızda PAH grubunda bu durum saptanamamıştır. Çünkü çalışmamızda en yüksek ortalama hemoglobin değerleri Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon grubunda (13,72 ± 2,25 g/dL) saptanmıştır. PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması bu gruptaki ortalama hemoglobin değerlerinin diğer PH gruplarına göre daha yüksek olmasının ve PAH grubunda grup içinde hasta dağılımlarının normositemi grubunda yoğunlaşmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca PAH grubunun çeşitli alt gruplara sahip heterojen hastalara sahip olması nedeniyle de çalışmamızda PVR ve aPVR değerlerinin benzer sonuçlar vermesine yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle PAH grubundaki yüksek genel uyumun alt gruplar arası biyolojik farklılıkları tamamen ortadan kaldırmadığı ve bu sonuçların tüm alt gruplara direkt atfedilemeyeceği unutulmamalıdır. Sonuç olarak, "PAH grubunda yöntemler arasında iyi uyum vardır" sonucunu aşırı genellemekten kaçınmak gerektiğini düşünmekteyiz.

Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubunda ise PVR ve aPVR ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Buna rağmen iki yöntem arasında güçlü korelasyon devam etmektedir ($r = 0,896$; $p < 0,05$). PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyum Bland–Altman analizi ile değerlendirildiğinde ise Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubunda ise ortalama fark (bias) 1,392 WU olarak hesaplanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca regresyon analizinde anlamlı orantısal yanlılık tespit edilmiştir (slope = 0,319; $p = 0,006$). Bu sonuç ölçüm ortalamaları arttıkça iki yöntem arasındaki farkın da arttığını göstermektedir. Bu durum özellikle yüksek pulmoner vasküler direnç değerlerinde biyoviskozite düzeltmesinin daha belirgin etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular; iki parametrenin birlikte değiştiğini ancak mutlak ölçüm değerlerinin farklılaşabileceğini, pulmoner vasküler direnç değerleri yükseldikçe (yani pulmoner vasküler hastalık derinleştikçe) biyoviskozite ihmalinin yarattığı hata payının daha da belirginleştiğini göstermektedir. Bu

istatistik verileri neticesinde bu grupta biyoviskozite düzeltmesi sonrası elde edilen aPVR değerleri klasik PVR hesaplamasından farklı sonuçlar ortaya koyabilmektedir. Çalışmamızda Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmasının nedeninin çalışma kohortumuzda en düşük ortalama hemoglobin değerinin bu grupta (11,78 ± 2,13 g/dL) saptanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanması ortalama hemoglobin değerlerinin diğer PH gruplarına göre daha düşük olmasının bir sonucu olduğu, bu gruptaki hastaların ortalama PVR değerlerinin ve Bland–Altman analizi ile değerlendirildiğinde ortalama farkın (bias, 1,392 WU) eşik (treshold) değer olan 2 WU değerine yakın olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında anlamlı fark bulunması, PVR değerinde biyoviskozite düzeltmesinin sadece polisitemik (örn. Eisenmenger Sendromu) hastalarda değil, aneminin eşlik ettiği sol kalp hastalarında da "yalancı normal" direnç değerlerini önlemek adına biyoviskozitenin önemi olduğunu göstermektedir.

Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,079 > 0,05$). Bununla birlikte iki yöntem arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmaktadır ($r = 0,756$; $p < 0,05$). PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyum Bland–Altman analizi ile değerlendirildiğinde ise Akciğer Hastalıklarına Bağlı PH grubunda ortalama fark (bias) 0,594 WU olarak bulunmuş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmemiştir ($p = 0,267 > 0,05$). Orantısal yanlılık açısından da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0,084$). Bu sonuç bu grupta yöntemler arasında kabul edilebilir düzeyde uyum bulunduğunu göstermekte ve bu hasta grubunda pulmoner vasküler direnç hesaplamasının kan biyoviskozitesinden belirgin şekilde etkilenmeyebileceğini düşündürmektedir. Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı PH grubunda; hipoksi durumlarında pulmoner vazokonstriksiyon, parankimal akciğer hastalığına bağlı vasküler kapiller yatak kaybı ve vasküler remodelling temel patofizyolojik mekanizmaları oluşturmaktadır. Bu nedenle bu grupta pulmoner vasküler direnç artışının büyük ölçüde anatomik ve fonksiyonel vasküler değişikliklere bağlı olması biyoviskozite düzeltmesinin

etkisini sınırlamış olabilir. Bununla birlikte bu gruptaki hasta sayısının (17 hasta) yetersiz olması da biyoviskozite düzeltmesinin etkisini sınırlamış olabilir. Ayrıca biyoviskozite düzeltmesi standart olarak kabul edilen hemoglobin ve hematokrit değerleriyle yapılmakta olup; bu gruptaki hastalarımızın hemoglobin ortalamasının (13,09±2,23 g/dL) bu referans değere oldukça yakın olmasının, matematiksel düzeltme miktarını kısıtlayabildiği ve iki yöntem arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasını engellediği düşünülmektedir. Bu durumun, biyoviskozite etkisinin ekstrem hematolojik sapmaların (ağır anemi veya belirgin polisitemi) olmadığı durumlarda sınırlı kaldığını savunan Hoffman (2011) ve Vanderpool & Naeije (2018) çalışmalarıyla uyumlu olduğu görülmektedir (13,150). Ancak bu grupta hipoksiye sekonder gelişen ağır polisitemi vakalarında biyoviskozite düzeltmesinin grup bazında değil de hasta bazında (özellikle ağır polisitemisi olan hastalarda, sınırda PVR değerlerine sahip hastalarda ve beklenen daha ağır prognoza sahip hastalarda) önemi olabileceği unutulmamalıdır.

Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH grubunda da PVR ve aPVR arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,202 > 0,05$). Ancak iki yöntem arasında çok güçlü korelasyon saptanmıştır ($r = 0,923$; $p < 0,05$). PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyum Bland–Altman analizi ile değerlendirildiğinde ise Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH grubunda ortalama fark (bias) 0,339 WU olup anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,467 > 0,05$). Ayrıca regresyon analizi sonuçlarına göre orantısal yanlılık bulunmamıştır ($p = 0,878$). Bu bulgu Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH hastalarında PVR ve aPVR yöntemlerinin benzer sonuçlar verdiğini göstermektedir. Çünkü bu grup çoğunlukla kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (CTEPH) hastalarını temsil etmektedir. Bu hastalarda PVR ile aPVR arasında anlamlı bir fark veya orantısal yanlılık bulunmamasının fizyopatolojik temeli, hastalığın mekanik doğasında yatmaktadır. CTEPH, temel olarak organize olmuş trombüslerin veya fibrotik bantların pulmoner arter dallarını fiziksel olarak obstrüksiyonu ile gelişmektedir. Vasküler kapiller yatakta meydana gelen anatomik obstrüksiyonun, kan biyoviskozitesindeki değişikliklerden daha az ilişkili şekilde direnç artışı oluşturduğu düşünüldüğü için PVR ve aPVR ölçümleri arasında büyük farklar oluşmamış olabileceği düşünülmektedir. Her ne kadar bu grupta PVR ve aPVR arasında anlamlı fark

bulunmasa da yüksek uyumsuzluk oranı (%20) dikkati çekmektedir. Bu durum bu gruptaki hastaların tromboembolik yükünün proksimal veya distal dağılımına göre farklı klinik ve hemodinamik heterojenitesiyle ilişkilendirilmektedir. Ek olarak CTEPH hastalarında başlangıçta basal PVR değerlerinin ve bu grupta Bland-Altman analiziyle saptanan 0,339 WU'luk ortalama farkın (bias) eşik (treshold) değer olan 2 WU değerine yakın olmasıyla açıklanmaktadır. Ayrıca CTEPH hastalarında vasküler yapının heterojen (bazı bölgeler tamamen tıkalıyken, bazı bölgelerde fokal daralmalar, bazı bölgelerde ise hiperdinamik bir akım ve artmış sekonder mikrovasküler disfonksiyon mevcuttur) olması nedeniyle lümen içinde çok farklı lokal shear hızları oluşur ve klasik geleneksel yöntemlerle hesaplanan PVR değeriyle bu heterojenite tek bir global değere indirgemiş olur. PVR değerinde biyoviskozite düzeltmesi (aPVR) yapıldığında ortaya çıkan %20'lik bireysel uyumsuzluk, klasik geleneksel formüllerin bu lokal biyoreolojik bozuklukları homojenize etmesinden kaynaklanan klinik sapmaları temsil etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sonuç olarak Pulmoner Arter Tıkanıklıklarına Bağlı PH grubunda elde edilen veriler, biyoviskozite düzeltmesinin grup genelinde istatistiksel olarak dramatik şekilde saptırmadığını doğrulamakta, ancak istatistiksel "p" değerinin anlamsız çıkması klinik önemin anlamsız olduğu anlamına gelmemektedir. Ortalama fark (bias) 0,339 WU hesaplanmış olup grup bazında tolere edilebilir görünse de; eşik değerlere yakın, operabilite ya da girişimsel tedavi kararı sınırında bulunan olgularda hastalar için hayati önem taşıyabileceği unutulmamalıdır.

Mekanizması Belirsiz veya Çok Faktörlü PH grubunda ise PVR ve aPVR ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,012 < 0,05$). Buna rağmen korelasyon güçlüdür ($r = 0,885$; $p < 0,05$). PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyum Bland–Altman analizi ile değerlendirildiğinde ise Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü PH grubunda ortalama fark (bias) 1,049 WU olarak hesaplanmış olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p = 0,146 > 0,05$). Orantısal yanlılık açısından da anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p = 0,374$). Bland-Altman analizinde hesaplanan farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması ve orantısal yanlılık açısından anlamlı bir ilişki tespit edilememesi bu hasta grubunun hasta sayısının (15 hasta) yetersiz olması ve bu gruptaki hastaların heterojen

yapısıyla farklı patofizyolojik mekanizmaların birlikte bulunması nedeniyle açıklanabilmektedir. Bu gruptaki bir hasta ağır anemik iken diğer bir hasta miyeloproliferatif hastalık nedeniyle ağır polisitemik olabilir. Bu iki zıt patoloji, PVR-aPVR farkını iki farklı uca çekeceğinden, ölçüm büyüklüğü ile hata payı arasında lineer bir orantı kurulmasını engellediği düşünülmektedir. Bu duruma bağlı olarak da biyoviskozitenin pulmoner hemodinamikler üzerindeki etkisinin bazı hastalarda daha belirgin hale gelmesine yol açtığı düşünülmektedir. Mekanizması Belirsiz veya Çok Faktörlü PH grubu popülasyonu, biyoviskozite düzeltmesinin teorik olarak en çok ihtiyaç duyulacağı grup olduğu düşünülmektedir. Çünkü bu grupta yer alan kronik hemolitik anemiler (özellikle orak hücreli anemi) ve miyeloproliferatif hastalıklar (esansiyel trombositoz, polisitemia vera), kanın doğrudan biyoreolojisini bozmaktadır ve biyoviskozite doğrulması gereksinimine yol açabilmektedir. Bu nedenle, Mekanizması Belirsiz veya Çok Faktörlü PH grubunda hastalığın şiddetinden ziyade, eşlik eden sistemik hastalığın tipine (anemik vs. polisitemik) bağlı olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca bu hasta grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyum Bland–Altman analizi ile değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı olmasa da ortalama farkın 1,049 WU hesaplanması, klinik sınıflandırma açısından dramatik bir sapmayı temsil edebileceği düşündürmektedir. Sonuç olarak bu hasta grubunun primer etiyolojisinde sıklıkla hematolojik ve biyoviskoziteyi doğrudan bozan patolojilerin yer alması, geleneksel PVR ölçümünü bu grupta yüksek oranda yanıltıcı olabileceğini düşündürmektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde çoğu PH gruplarında PVR ve aPVR arasında güçlü korelasyon bulunmasına rağmen bazı gruplarda ölçüm farklarının ortaya çıkması biyoviskozitenin PH patofizyolojisinde değişken bir rol oynadığını ve grup bazında değil hasta bazında bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

İdiyopatik PAH alt grubunda PVR ve aPVR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p = 0,621 > 0,05$). Bununla birlikte iki ölçüm yöntemi arasında güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,871$; $p < 0,05$). PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyum Bland–Altman analizi ile değerlendirildiğinde ise İdiyopatik PAH alt grubunda ortalama fark (bias) -0,475

WU olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p = 0,292 > 0,05). Ayrıca orantısal yanlılık açısından da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p = 0,054). Grafik dağılımı incelendiğinde ölçümlerin büyük bölümünün uyum sınırları (LoA) içerisinde yer aldığı ve iki yöntem arasında genel olarak iyi bir uyum olduğu görülmektedir. İdiyopatik PAH hastalarında PVR ve aPVR arasında fark saptanmaması, yüksek uyumun olması ve orantısal yanlılığın saptanmaması bir bulgusuzluk (negative finding) değil, aksine hastalığın saf vasküler patofizyolojisini kanıtlayan çok güçlü bir pozitif bulgudur. Bu bulgu İdiyopatik PAH'da pulmoner vasküler direnç artışının esas olarak pulmoner vasküler kapiller yatakta gelişen vasküler remodelling, medial hipertrofi, intimal proliferasyon ile ilişkili olmasıyla açıklanabilmektedir. Bu nedenle direnç artışı doğrudan pulmoner vasküler kapiller yatak yapısındaki anatomik ve patofizyolojik değişikliklere bağlıdır. Biyoviskozitedeki değişiklikler ise bu vasküler yapısal değişikliklere kıyasla daha sınırlı bir etkiye sahip olmasıyla açıklanabilir. Literatürde Hoffman (2011) tarafından formüle edilen vasküler rezistans kavramında, rezistansın asıl belirleyicisinin damar yapısında patolojik değişikliklere sekonder oluşan gerçek vasküler direnç (hindrance) olduğu belirtilmektedir (13). Bu literatür bilgisi de çalışmamızı desteklemektedir. Çalışmamızda biyoviskozite düzeltmesiyle elde edilen aPVR değerlerinin, direncin asıl kaynağı olan "vasküler hindrance" kavramını değiştirmediği için geleneksel PVR ile neredeyse örtüşen sonuçlar vermiştir. Ayrıca en yüksek ortalama hemoglobin değerleri İdiyopatik PAH alt grubunda (14,35 ± 1,98 g/dL) saptanmış olup, PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması, bu alt grupta hasta sayısının (36 hasta) yetersiz olması ve hasta dağılımlarının normositemi grubunda yoğunlaşmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu grupta ortalama hemoglobin değerlerinin (14,35 ± 1,98 g/dL) saptanması, biyoviskozite düzeltmesinde referans değer olarak kullanılan hemoglobin değerlerine yakın olması da PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasına neden olduğu düşünülmektedir. Ancak çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular, Xu ve ark. (2024) tarafından yayınlanan ve viskozite düzeltmesinin direnç değerlerini (PVRI) belirgin şekilde değiştirdiğini gösteren pediatrik PAH çalışmasıyla görünürde bir tezat oluşturmaktadır (151). Ancak Xu

ve ark. (2024)'nın kohortu büyük oranda konjenital kalp hastalığına (KKH) sekonder gelişen, siyanotik ve ağır polisitemik PAH vakalarından oluşmaktaydı (151). Bizim İdiyopatik PAH çalışma kohortumuz ise sekonder eritrositoz veya ağır anemi gibi hematolojik sapmaların sistemik olarak beklenmediği, normositemik bir yetişkin grubundan oluşmaktaydı. Ayrıca literatürde Vanderpool & Naeije (2018) çalışmasında belirttiği PVR'nin fiziksel olarak viskoziteye bağımlı olduğunu ancak biyoviskozite düzeltmesinin klinik etkisinin en çok anemi ve polisitemi gibi uç hematolojik durumlarda belirginleştiği bulgusu da çalışmamızla kısmi benzerlik göstermektedir (150). Literatürde Kempny ve ark. (2019) da kan viskozitesinin PVR yorumunu etkileyebileceğini, ancak bu etkinin tüm kohortta homojen olmadığını; özellikle uç hemoglobin/hematokrit değerlerinde belirginleştiğini bildirmiştir ve bu çalışmamızı destekler niteliktedir (9). Ayrıca çalışmamızda İdiyopatik PAH alt grubunda grup düzeyinde yöntemler uyumlu görünse de tek tek hastalarda biyoviskozite düzeltmesi karar sınırını etkileyebilir. Bu nokta özellikle eşik (treshold) değerlere yakın, hemoglobin/hematokritte hafif sapma bulunan veya hemodinamik olarak sınırda değerlendirilen olgular için önem taşıyabileceği unutulmamalıdır. Çalışmamızdan elde edilen tüm bu sonuçlar, biyoviskozite düzeltmesinin (aPVR) rutinde her PAH hastasında değil; hematokrit sapmalarının yoğun olabileceği spesifik alt gruplarda veya bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiğini kanıtlamaktadır.

Kalıtımsal (Herediter) PAH grubunda yeterli hasta sayısı (7 hasta) olmaması nedeniyle bu alt grupta istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH alt grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Ayrıca iki yöntem arasında çok güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,928$; $p < 0,05$). PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyum Bland–Altman analizi ile değerlendirildiğinde ise Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH alt grubunda ortalama fark (bias) 1,075 WU olarak hesaplanmış ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p = 0,004 < 0,05$). Bununla birlikte orantısal yanlılık açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0,424$). Bu durum iki yöntem arasında sabit bir sistematik fark bulunduğunu düşündürmektedir. Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH'da temel patofizyoloji genellikle altta yatan bağ doku

hastalığı ilişkili kronik sistemik inflamasyona sekonder pulmoner vasküler kapiller yatakta immünolojik inflamasyon ve inflamatuvar değişiklikler, vasküler kapiller fibrozis, endotelyal disfonksiyon ve pulmoner vasküler kapiller yatakta mikrovasküler hasar ile ilişkilidir. Bu hastalarda sistemik inflamasyon ve mikrovasküler hasar kanın biyoreolojik özelliklerini de etkileyebileceği düşünülmektedir. Özellikle kronik inflamasyon ve otoimmün süreçlerin eritrosit deformabilitesini ve plazma protein kompozisyonunu değiştirebildiği bilinmektedir. Bu durum biyoviskozitede değişikliklere yol açabileceği düşünülmektedir Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH alt grubunda altta yatan kronik sistemik inflamasyona sekonder olarak kronik hastalık anemisi sık görülebilmektedir. Nitekim çalışmamızda Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH alt grubu incelendiğinde ortalama hemoglobin düzeyi 12,62±1,63 g/dL olarak saptanmış olup, bu değer İdiyopatik PAH alt grubuna (14,35±1,98 g/dL) kıyasla belirgin şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Literatürde Hoffman (2011) ve Kempny ve ark. (2019), kan viskozitesinin düştüğü anemi durumlarında, geleneksel PVR formülünün vasküler yatağın gerçek anatomik direncini (hindrance) olduğundan daha düşük tahmin ettiğini (underestimation) kanıtlamıştır (9,13). Bu bulgular çalışmamızla paralellik göstermektedir. Çalışmamızda Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH alt grubunda Bland–Altman analizi ile değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı olan ortalama fark (bias) 1,075 WU hesaplanmış olup bu değerin eşik (treshold) değer olan 2 WU değerine yakın olması istatistiksel olarak anlamlı fark yaratabileceği ve yöntemler arasında uyumsuzluk yaratabilmesine neden olduğu düşünülmektedir. Ancak bu grupta yapılan regresyon analizinde orantısal yanlılık saptanmamış olması PVR ile aPVR arasındaki 1 WU'luk bu kaymanın, hastalığın şiddeti (PVR değerinin büyüklüğü) arttıkça katlanarak artmadığını, tüm hastalık evrelerinde "sabit bir hata payı" olarak kaldığını göstermektedir. Teorik olarak, inflamasyon ve mikrovasküler hasarın daha ileri olduğu olgularda yüksek direnç düzeylerinde farkın daha da artması beklenebilirdi. Ancak çalışmamızda bu durum tespit edilememiştir. Bunun birkaç olası açıklaması vardır. İlk olarak, bu alt grup içinde hasta sayısı orta düzeydedir (n=39) ve biyolojik heterojenite yüksektir; örneğin sistemik skleroz, lupus, miks bağ doku hastalığı ve diğer bağ doku hastalıklarının hemodinamik paternleri aynı olmayabilir. Alt fenotiplerin tek başlık

altında toplanması, ölçüm düzeyine bağlı olası düzenli ayrışmayı istatistiksel olarak maskelemiş olabilir. İkinci olarak bazı bağ doku hastalığı olgularında eşlik eden hafif interstisyel akciğer hastalığı, miyokardiyal tutulum veya böbrek tutulumu gibi faktörler, hemodinamik ölçümlerin yalnızca biyoviskoziteyle açıklanamayacak ek varyansını artırmış olabilir. Çalışmamızda Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH olgularında eşlik eden kronik hastalık anemisinin, klasik geleneksel yöntemlerle hesaplanan direnci klinik olarak yanıltıcı düzeyde (yaklaşık 1 WU) aşağı çekmekte olduğu saptanmıştır. Bu alt grupta, güçlü korelasyona rağmen mevcut olan anlamlı sabit yanlılık, erken tanı ve tedavi başlama eşik değerlerini optimize edebilmek adına hemodinamik değerlendirmelerde hematokrit/biyoviskozite düzeltmesinin (aPVR) önemini ortaya çıkmaktadır. Literatürde Vanderpool & Naeije (2018) tarafından yapılan çalışmada anemiye eğilimli veya hematokriti görece düşük hastalarda klasik PVR değerinin, biyoviskoziteye göre düzeltilmiş aPVR değerine göre daha düşük kalma eğiliminde olabileceği gösterilmiş olup çalışmamızla da uyumluluk içerisinde olduğu saptanmıştır (150). Literatürde Khangoora ve ark. (2023) bağ doku hastalığı ilişkili pulmoner hipertansiyon hastalarındaki çalışmalarında bu alt tipte yaygın mikrovasküler hasar, inflamatuvar aktivite, kapiller disfonksiyon, in situ tromboz eğilimi ve eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı gibi ek süreçlerin hemodinamik ölçümleri karmaşıklaştırabildiği belirtilmiştir (153). Sonuç olarak tüm bu veriler ışığında Bağ Doku Hastalığı İlişkili PAH alt grubunda altta yatan kronik hastalık anemisi neticesinde biyoviskozite düzeltmesinin PVR hesaplamasının diğer PAH alt gruplarına kıyasla daha belirgin şekilde etkilenebildiği; özellikle sınırda PVR, hafif anemi, yaygın mikrovasküler tutulum şüphesi veya beklenenden ağır semptom yükü bulunan hastalarda hemodinamik değerlendirmeye tamamlayıcı katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH alt grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,341 > 0,05$). Bununla birlikte iki ölçüm yöntemi arasında çok güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,968$; $p < 0,05$). PVR ve aPVR ölçümleri arasındaki uyum Bland–Altman analizi ile değerlendirildiğinde ise Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH grubunda ortalama fark (bias) -1,030 WU olup bu fark

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,062 > 0,05). Ayrıca orantısal yanlılık açısından da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p = 0,243). KKH-PAH alt grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması; bu hastalarda direnç artışının yalnızca biyoviskoziteye bağlı değil, esas olarak uzun süreli artmış pulmoner kan akımı ve buna bağlı ilerleyici vasküler yapısal değişikliklere bağlı olmasıyla açıklanabilir. Literatürdeki çalışmalar ve kılavuzlar KKH-PAH hastalarında pulmoner vasküler yatağın kronik akım yüküne verdiği yanıtın, zamanla sabit vasküler hastalığa ve artmış PVR'ye dönüştüğünü vurgulamaktadır (154,155). Bu bağlamda, kanın biyoviskozitesi klinik tabloyu etkileyen önemli bir modülatör olsa da toplam direncin ana belirleyicisinin çoğu hastada vasküler yatakta oluşan kalıcı remodelling olduğu düşünülmektedir. Bu durum, neden grup düzeyinde anlamlı sistematik fark saptanmadığını açıklayabilir. Ayrıca çalışmamızdan elde ettiğimiz diğer veriler KKH-PAH alt grubunda biyoviskozite düzeltmesinin bireysel olgularda belirli ölçüde fark yaratabilse de bunun bütün gruba yayılan tek yönlü bir etki oluşturmadığını düşündürmektedir. Ancak bu görünürdeki yüksek uyum, alt gruplar arasındaki belirgin biyolojik ve hemodinamik heterojenliği gizleyebilir. Nitekim simple şantlı, kapatılmış defektli ve Eisenmenger fenotipleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde biyoviskozite etkisinin farklı yönlerde ortaya çıkabildiği görülmektedir. Bu grupta Bland–Altman analizi ile değerlendirildiğinde hesaplanan ortalama farkın (bias) -1,030 WU olması; tanı ve tedavi eşiği olan 2 WU değerine yakınlığı göz önüne alındığında, bireysel düzeyde tedavi stratejisini değiştirebilecek sapmayı ifade etmektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmaması Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH alt grubunun kendi içerisinde karmaşık patofizyolojik ve hematolojik heterojeniteden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ek olarak bu alt grubun tek bir hastalık olarak değerlendirilmemesi gerektiği, hemodinamik davranışlarının belirgin biçimde farklı olduğu unutulmamalıdır. Bu alt grup; defekti kapatılmış normositemik hastaları, yüksek akımlı soldan sağa şantı (simple şant) olan ve dilüsyonel anemiye meyilli hastaları ve en uçta şiddetli sağdan sola şantı (Eisenmenger sendromu) olan aşırı polisitemik hastaları tek bir potada eritmektedir. Uçlardaki bu farklı hematolojik profiller (anemi vs. ağır polisitemi), aPVR-PVR farkını birbirine zıt yönlere (pozitif ve negatif) çekerek devasa bir standart sapma (varyans)

oluşturmaktadır. Varyansın bu kadar genişlemesi, istatistiksel testlerin (Bland-Altman tek örneklem t-testi) gücünü azaltarak Tip II hata riskini artırmış ve p değerini 0,05 sınırının hemen üzerine (0,062) itmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ortalama farkın (bias) negatif yönde (-1,030 WU) bu kadar büyümesi son derece değerlidir. Negatif bir bias (aPVR - PVR < 0), KKH-PAH alt grubunda genel eğilimin PVR değerinin aPVR değerinden daha yüksek çıkması yönünde olduğunu kanıtlamaktadır. Bu durum, Vanderpool & Naeije (2018) ile Kempny ve ark. (2019) tarafından belirtilen, KKH-PAH'lı (özellikle siyanotik) hastalarda gelişen sekonder polisiteminin kan biyoviskozitesini artırarak geleneksel PVR formülünde "yapay bir direnç yüksekliği" (overestimation) yarattığı gerçeğiyle birebir uyumludur (9,150). Literatürde Xu ve ark. (2024), pediatrik PAH kohortunda (büyük çoğunluğu KKH-PAH olan hastalar) viskozite düzeltmesinin hesaplanan direnci (PVRI) dramatik şekilde düşürdüğünü ve hastaların %34,1'inde klinik sınıflandırmayı değiştirdiğini göstermiştir (151). Bizim çalışmamızdaki -1,030 WU'luk ortalama fark (bias), Xu ve ark. (2024)'nın bulgularını yetişkin popülasyonda KKH-PAH kohortunda doğrulamakta ve viskozite düzeltmesinin bu hastalarda "vasküler hindrance" kavramını abartan eritrositoz yükünü başarıyla filtrelediğini göstermektedir. Çalışmamızda bu grupta orantısal yanlılık saptanmaması (p = 0,243), ölçüm değerleri (hastalık şiddeti) arttıkça iki yöntem arasındaki hatanın lineer olarak artmadığını göstermektedir. Elde ettiğimiz bu bulgu yine çalışma kohortumuzun heterojenitesine işaret etmektedir. Çünkü vasküler direnci yüksek olan her KKH-PAH hastası ağır polisitemik Eisenmenger Sendromu hastası değildir. Bu farklı alt fenotiplerin aynı regresyon çizgisine dahil edilmesi, ölçüm büyüklüğü ile ortalama fark (bias) arasındaki lineer ilişkiyi istatistiksel olarak ortadan kaldırmasına neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH alt grubunda ortalama hemoglobin değerleri (14,25±2,28 g/dL) saptanmış olup, PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması bu gruptaki ortalama hemoglobin değerlerinin standart referans değerlere yakın olmasının ve hasta dağılımlarının normositemi grubuna yoğunlaşmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak Konjenital Kalp Hastalıkları İlişkili PAH alt grubundan elde edilen bulgular; biyoviskozitenin hemodinamik ölçümlere etkisinin, bu kadar geniş ve heterojen bir

şemsiye tanı altında genel bir ortalama ile değerlendirilemeyeceğini kanıtlamaktadır. Özellikle sınırda PVR değerlerine sahip hastalarda veya uç hemoglobin değerlerine sahip (örneğin polisitemi) hastalarda biyoviskozite düzeltimin öneminin olabileceğini vurgulamaktadır.

Anemi grubunda PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Bu bulgu biyoviskozite düzeltmesinin anemik hastalarda pulmoner vasküler direnç hesaplamasını anlamlı düzeyde değiştirebildiğini göstermektedir. Bununla birlikte iki yöntem arasında çok güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,956$; $p < 0,05$). Bu sonuç her iki ölçüm yönteminin genel olarak aynı hemodinamik eğilimi yansıttığını, ancak mutlak değerlerde farklılıklar ortaya çıkabildiğini düşündürmektedir. Başka bir ifadeyle, anemik hastalarda klasik PVR ile aPVR aynı hastayı genellikle benzer hemodinamik eğilim içinde konumlandırsa da hastanın hangi sayısal direnç düzeyinde olduğu konusunda sistematik olarak farklı bilgi verebilir. Bu durum, özellikle eşik değerlere yakın hastalarda sınıflandırmayı değiştirebilecek klinik sonuçlar doğurabilir. Anemi grubunda gözlenen güçlü korelasyon, pulmoner vasküler direnç artışının temel belirleyicisinin pulmoner vasküler kapiller yatağın yapısal ve fonksiyonel özellikleri olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunması, biyoviskozitedeki azalma ile ilişkili hemodinamik değişikliklerin ölçüm sonuçlarına yansıyabileceğini göstermektedir. Anemi durumunda hematokrit ve dolayısıyla biyoviskozite azalmakta, bu durum akışkan dinamiği açısından damar içi akım direncinin teorik olarak daha düşük olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle biyoviskoziteyi dikkate alan aPVR hesaplamasının klasik PVR değerlerinden farklı sonuçlar vermesi beklenen bir durumdur. Anemi grubunda yapılan Bland–Altman analizinde Anemi grubunda ortalama fark (bias) 2,703 WU olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Bu sonuç iki ölçüm yöntemi arasında belirgin bir sistematik fark bulunduğunu ortaya koymaktadır. Anemi grubunda yapılan Bland–Altman analizinde Anemi grubunda ortalama farkın (bias) oldukça büyük çıkmıştır. Bunun birkaç olası nedeni olduğu düşünülmektedir. İlk olarak, Anemi çalışma kohortumuz yalnızca tek bir PH fenotipinden oluşmamakta; farklı etiyolojik gruplara ait anemik hastaları içermektedir. Bu da alt gruplarda hem aneminin

kendisi hem de eşlik eden inflamasyon, böbrek fonksiyon bozukluğu veya sistemik hastalık yükü daha belirgin olabileceği; bu da biyoreolojik düzeltmenin etkisini büyütebileceği düşünülmektedir. İkinci olarak, çalışma kohortumuzda hemoglobin ve hematokrit değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir; bu da uç anemi profillerinin ortalama farkı (bias) artırmış olabileceğini düşündürmektedir. Üçüncü olarak, örneklemin erişkin ve heterojen olmasından; pediatrik veya daha seçilmiş PAH kohortlarından farklı olarak eşlik eden komorbiditeler ortalama fark (bias) büyüklüğünü etkilediği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamız incelendiğinde regresyon analizi sonuçlarına göre anlamlı orantısal yanlılık bulunduğu belirlenmiştir (slope = 0,603; $p < 0,001$). Bu bulgu ölçüm ortalaması arttıkça iki yöntem arasındaki farkın da arttığını göstermektedir. Dolayısıyla PVR değerinin yükseldiği hastalarda aPVR ile klasik PVR arasındaki fark daha belirgin hale gelmektedir. Regresyon analizinde pozitif yönlü bu eğim, vasküler direnç arttıkça (hastalık ilerledikçe), klasik geleneksel yöntemlerle hesaplanan PVR ile aPVR arasındaki farkın lineer olarak açıldığını göstermektedir. Bir başka deyişle, bir hastanın pulmoner vasküler hastalığı ne kadar ağırsa ve eşlik eden anemisi ne kadar şiddetliyse, geleneksel PVR formülünün yaptığı hata payı o derece katlanarak artmaktadır. Bu bulgu, Xu ve ark. (2024) tarafından pediatrik kohortta gösterilen "direnç arttıkça viskozite etkisinin büyümesi" hipoteziyle tam bir uyum içindedir (151). Bland–Altman grafiğinde farkların geniş bir aralıkta dağıldığı görülmektedir. Bu bulgu yöntemler arasındaki uyumun sınırlı olduğunu desteklemektedir. Bu dağılım, özellikle yüksek PVR değerlerine sahip hastalarda biyoviskozite düzeltmesinin daha belirgin sonuç değişikliklerine yol açabileceğini düşündürmektedir. İki yöntem arasında çok güçlü bir korelasyon ($r = 0,956$) bulunmasına rağmen, Bland-Altman analizinde ortaya çıkan 2,703 WU düzeyindeki ortalama fark (bias), anemi varlığında geleneksel PVR hesaplamasının pulmoner vasküler yatağın gerçek direncini klinik olarak kabul edilemez düzeyde yanlış yansıtabileceğini kanıtlamaktadır. Anemi grubunda saptanan 2,703 WU'luk pozitif ortalama fark (bias) (aPVR > PVR), kanın düşük viskozitesi nedeniyle vasküler direncin olduğundan çok daha düşük tahmin edildiğini (underestimation) göstermektedir. Bu bulgular mevcut literatürle güçlü biçimde örtüşmektedir. Vanderpool & Naeije (2018) tarafından yapılan çalışmada PVR değerinin fiziksel

olarak kan viskozitesi ile doğru orantılı olduğu ve hematokrit düzeltilmesi yapılmadığında özellikle anemi ve polisitemi varlığında hatalı klinik yorumlara yol açabileceği vurgulanmıştır (150) Aynı çalışmada Vanderpool & Naeije (2018), hematokrit düzeltilmiş PVR yaklaşımının özellikle anemik hastalarda ölçülen PVR değerinin aslında gerçek vasküler direnci olduğundan düşük gösterebileceğini ortaya koyduğu belirtilmiştir (150) Bu çerçevede çalışmamızda anemi grubunda saptadığınız pozitif bias ve anlamlı Wilcoxon farkı, söz konusu deneysel ve kavramsal model ile tam uyumludur. Ek olarak çalışmamızla paralel olarak literatürde Hoffman (2011), pulmoner vasküler direncin "vasküler hindrance" (vasküler yapıların gerçek direnci) ve "viskozite" (akışkan direnci) olmak üzere iki bileşenden oluştuğunu; viskozite düştüğünde (örneğin anemik hastalar) akışın kolaylaştığını ve bunun damar yatağındaki gerçek "vasküler hindrance" kavramını maskelediğini belirtmiştir (13). Ayrıca Anemi grubunda yapılan Bland–Altman analizinde hesaplanan istatistiksel olarak anlamlı olan ortalama fark (bias) 2,703 WU olması tanı ve tedavi eşiği olan 2 WU değerini göz önüne alındığında, bireysel düzeyde tedavi stratejisini değiştirebilecek sapmayı ifade etmektedir. Ek olarak detaylı analizde Anemi grubunda PVR–aPVR uyumsuzluk oranının %19,0 olduğu ve diğer hemoglobin gruplarına kıyasla daha yüksek bulunması bu bulgularla uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Kempny ve ark. (2019) çalışmasında, viskozite düzeltmesinin re-klasifikasyon oranlarını anlamlı düzeyde değiştirdiği vurgulanmıştır (9). Bizim çalışmamızda Anemi grubunda saptanan %19,0'lık uyumsuzluk oranı ve 2,7 WU'luk devasa ortalama fark (bias), yetişkin popülasyonda aneminin polisitemiden daha sinsi bir tanısal risk oluşturduğunu göstermektedir. Bu durum anemik hastalarda biyoviskozitenin azalmasının pulmoner dolaşım hemodinamiğini etkileyerek klasik PVR hesaplamasının gerçek hemodinamik durumu tam olarak yansıtamayabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak Anemi grubunda elde edilen veriler; p-değeri, korelasyon katsayısı ve Bland-Altman analizi bias değerleri açısından biyoviskozite düzeltmesinin en gerekli olduğu alanın anemi tablosu olduğunu tartışmasız şekilde ortaya koymaktadır. 2,7 WU düzeyindeki sistematik fark ve 0,603 düzeyindeki orantısal yanlılık, bu hastalarda "gerçek direncin" standart yöntemle doğru ölçülemeyeceğini; tanısal

doğruluğu sağlamak adına PVR değerinde biyoviskozite düzeltmesinin önemi kanıtlamaktadır.

Ayrıca anemi tek başına hematokrit düşüklüğü anlamına gelmemektedir; eritrosit deformabilitesi, plazma protein içeriği, inflamatuvar durum ve akım dinamiklerinin de biyoviskoziteyi etkileyebildiği düşünülmektedir. Özellikle kronik inflamasyonla ilişkili anemilerde eritrosit agregasyonu ve plazma proteinlerinin bileşenleri teorik olarak viskoziteyi etkileyebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle klinik anemi popülasyonunda saptanan farklar, yalnızca hemoglobin düzeyiyle değil, aneminin nedeni ve biyolojik bağlamı ile de şekillenebileceği unutulmamalıdır (9–11).

Polisitemi grubunda ise PVR ve aPVR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Bununla birlikte iki yöntem arasında güçlü ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r = 0,885$; $p < 0,05$). Bu bulgu her iki yöntemin pulmoner vasküler direnç değişimlerini benzer yönde yansıttığını ancak ölçüm değerlerinin mutlak veya nicel olarak farklılaşabildiğini göstermektedir. Polisitemi grubunda ortalama PVR değerlerinin diğer hemoglobin gruplarına kıyasla daha yüksek olması dikkat çekici bir bulgudur. Polisitemi durumunda hematokrit düzeyinin artması biyoviskozitede belirgin yükselmeye yol açmakta ve bu durum özellikle pulmoner vasküler yatakta akım direncini artırabilmektedir. Bu nedenle klasik PVR hesaplamasında biyoviskozitenin etkisinin daha belirgin hale gelmesi beklenebilir. Polisitemi grubunda yapılan Bland–Altman analizinde Polisitemi grubunda ortalama fark (bias) -5,936 WU olarak hesaplanmış ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). Bu sonuç iki yöntem arasında belirgin bir sistematik fark bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca regresyon analizi sonuçlarına göre anlamlı orantısal yanlılık tespit edilmiştir (slope = -0,470; $p < 0,001$). Bu bulgu ölçüm ortalaması arttıkça iki yöntem arasındaki farkın değiştiğini göstermektedir. Başka bir ifadeyle yüksek PVR değerlerinde klasik PVR ile biyoviskoziteye göre düzeltilmiş aPVR değerleri arasındaki fark daha belirgin hale gelmekte, etkilenme derecesi daha çok artmakta, makas genişlemekte ve geleneksel PVR formülünün yaptığı "abartma" (overestimation) hatası o kadar büyümekte olduğu anlamına gelmektedir. Bu, özellikle yüksek PVR değerlerine sahip polisitemili olgularda klasik PVR'nin

pulmoner damar hastalığı yükünü abartma eğiliminde olabileceğini düşündürür. Bu nedenle, eşik değere yakın değil, tam tersine ileri hemodinamik bozukluğu olan polisitemik hastalarda bile düzeltmenin klinik önemi devam etmekte olabileceği düşünülmektedir. Başka bir ifadeyle, polisitemide klasik geleneksel yöntemlerle hesaplanan PVR yalnızca damar yatağının yapısal rezistif yükünü değil, aynı zamanda artmış kan biyoviskozitesinin akışa karşı oluşturduğu ek direnci de taşımaktadır; aPVR ise bu biyoreolojik katkıyı düzelterek PVR değerindeki biyoviskozite etkisini düzelterek gerçek vasküler hindrance kavramını ortaya koymaktadır. Bu durum özellikle polisitemi grubunda biyoviskozitenin pulmoner hemodinamikler üzerindeki etkisinin daha güçlü olduğunu düşündürmektedir. Polisitemi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olan Bland–Altman analizinde hesaplanan ortalama fark (bias) -5,936 WU'luk devasa negatif bias (aPVR - PVR = -5,936 WU), geleneksel PVR'nin bu hastalarda direnci, aPVR'den ortalama 6 WU daha yüksek hesapladığını kanıtlamaktadır. Çalışmamızda Polisitemi kohortumuzda istatistiksel olarak anlamlı olarak hesaplanan ortalama fark (bias) büyüklüğü dikkat çekmektedir. Bunun birkaç olası açıklaması vardır. İlk olarak, çalışma kohortumuz erişkin, heterojen ve muhtemelen konjenital kalp hastalığı ilişkili ileri PH fenotiplerini içeren bir gruptan oluşmaktadır ve bu hastalarda yalnızca hematokrit değil, aynı zamanda kronik hipoksemi, sağdan sola şant, değişken kardiyak output ve ileri vasküler yeniden şekillenmenin etkileri olduğu düşünülmektedir. İkinci olarak uç değerler ortalama farkı (bias) büyütmüş olabileceğinden kaynaklanmaktadır. Üçüncü olarak, polisitemi yalnızca hemoglobin yüksekliği değil, aynı zamanda plazma hacmi, plazma proteinlerinin dağılımı, eritrosit deformabilitesi ve viskozite davranışındaki değişiklikleri de yansıtır; dolayısıyla klinik polisitemi, "yalnızca yüksek hematokrit" modelinden daha karmaşık olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Polisitemik hastalarda (özellikle Eisenmenger sendromu veya kronik hipoksiye sekonder eritrositoz gelişen olgularda) artan hematokrit, kanın non-Newtonyen bir sıvı gibi davranmasına neden olarak iç sürtünmeyi (viskoziteyi) eksponansiyel olarak artırdığı bilinmektedir (9,13,150). Geleneksel PVR formülü bu hiperviskoziteyi vasküler yatağının yapısal bir direnciymiş gibi algılayarak sonuçlara yansıtmaktadır. Biyoviskozitedeki artış, pulmoner vasküler yatağın

direnç özelliklerini doğrudan etkileyerek klasik PVR hesaplamasında belirli ölçüde aşırı hesaplanmasına neden olabilir. Çalışmamızda aPVR kullanılarak viskozite faktörü (referans 14 g/dL Hb değerine göre) standardize edildiğinde, direncin ortalama 6 WU düşmesi; polisitemik hastalardaki yüksek direncin önemli bir kısmının damar yapısındaki remodellingden değil, kanın biyoviskozite ve reolojik özelliklerinden kaynaklandığını net bir şekilde ortaya koymuştur. Ayrıca Polisitemi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olan Bland–Altman analizinde hesaplanan ortalama farkın (bias) (-5,936 WU'luk devasa negatif bias) büyük olması, tanı ve tedavi için eşik değer olan 2 WU değerinden oldukça büyük olması da bu hasta popülasyonunda biyoviskozitenin öneminin bir kez daha vurgulamıştır. Literatürde Kempny ve ark. (2019) çalışmasında PVR'nin doğrudan kan viskozitesinden etkilendiğini ve yüksek hematokritli hastalarda ölçülen PVR değerinin klinik kararı yanıltabileceğini bildirmiştir (9). Çalışmamızdaki polisitemi kohortumuzdaki sonuçlar bu görüşü somut sayısal verilerle desteklemekte olup; yalnızca istatistiksel değil, potansiyel olarak tanısal ve tedavi kararını etkileyebilecek büyüklükte bir fark olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdan elde edilen bu bulgular Xu ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmada pediatrik PAH kohortunda (büyük çoğunluğu siyanotik KKH) bildirilen ve viskozite düzeltmesi sonrası direnç değerlerinde görülen dramatik düşmesi ile paralellik göstermektedir (151). Xu ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmada viskozite-düzeltilmiş PVRI değerinin, özellikle hemoglobin düzeyi yüksek olan ve Eisenmenger fizyolojisine yaklaşan hastalarda ham PVRI değerine göre anlamlı derecede daha düşük bulunduğu; bazı hastaların tedavi ve operabilite eşiklerinin bu biyoviskozite düzeltmesi ile değiştiği gösterilmiştir (151). Çalışmamızın erişkin polisitemi kohortumuzda da farkın yönü aynı şekilde saptanmıştır: klasik geleneksel yöntemlerle hesaplanan PVR yüksek, biyoviskozite düzeltilmiş PVR (aPVR) ise daha düşüktür. Pediatrik ve erişkin kohortların farklı olmasına rağmen, yönelimdeki bu benzerlik biyoviskozite etkisinin yaş grubundan bağımsız biçimde temel bir hemodinamik ilke olduğunu düşündürmektedir.

Polisitemi derinleştikçe kanın akışkanlık dinamiği (shear stress) tamamen bozulduğu için, geleneksel ölçüm gerçeklikten giderek uzaklaşmaktadır. Ek olarak detaylı analizde Polisitemi grubunda PVR–aPVR uyumsuzluk oranının %3,8

olduğu görülmüştür. Xu ve ark. (2024)'nın kohortundaki hastaların %34,1'inde saptanan klinik yeniden sınıflandırma (re-klasifikasyon) ihtiyacı, bizim çalışmamızdaki bu şiddetli orantısal yanlılık ile fizyolojik olarak aynı temele dayanmaktadır (151). Bununla birlikte Bland–Altman analizinde belirgin sistematik farkın bulunması, uyumsuzluk oranının düşük olmasına rağmen ölçüm değerleri arasındaki farkın klinik açıdan önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle biyoviskozite düzeltmesi ile hesaplanan aPVR değerlerinin polisitemi bulunan hastalarda pulmoner vasküler direncin fizyolojik bileşenlerini daha doğru yansıtma potansiyeline sahip olabileceği düşünülebilir. Sonuç olarak çalışmamız, biyoviskozite düzeltmesinin Polisitemi grubunda klasik PVR yorumunu güçlü biçimde değiştirdiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, özellikle yüksek hematokrit değerlerinde sahip PH hastalarında klasik geleneksel yöntemlerle hesaplanan PVR değerinin yapısal pulmoner vasküler hastalık yükünü olduğundan fazla gösterebileceği hipotezini desteklemektedir. Bu nedenle polisitemik PH olgularında aPVR, klasik PVR değerinin yerine geçen tek ölçüm değil; fakat özellikle polisiteminin belirgin olduğu ve yüksek PVR değerlerinin klinik kararı etkilediği durumlarda önemli bir yorumlayıcı tamamlayıcı olarak değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda (n=267), geleneksel PVR hesaplaması ile biyoviskoziteye göre düzeltilmiş aPVR yönteminin 2 Wood Ünitesi (WU) tanısal eşiği temelindeki uyumu değerlendirilmiştir. Genel popülasyonda iki yöntem arasında %91,0 oranında tanısal örtüşme ve Cohen's Kappa (κ) analizine göre 0,707 ile "iyi düzeyde uyum" saptanmıştır. Pozitif prediktif değerin (PPV) %97,6 gibi son derece yüksek bir oranda bulunması, standart PVR yöntemi ile direnci >2 WU saptanan bir hastanın, viskozite standardize edildiğinde de büyük bir güvenilirlikle direnç artışına sahip olacağını doğrulamaktadır. Ancak negatif prediktif değer ise (NPV) %67,8 gibi görece düşük düzeyde kalmıştır. Başka bir deyişle geleneksel PVR ile vasküler direnci "normal" (≤2 WU) olarak sınıflandırılan hastaların neredeyse üçte birinin (%32,2), aslında yüksek pulmoner vasküler dirence (aPVR >2 WU) sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Bu 19 hastalık (%7,1) yalancı negatif (FN) grup, standart formüllerin yarattığı biyoviskozite ihmalinin doğrudan bir sonucudur. Literatürde Hoffman (2011), Kempny ve ark.

(2019), kan biyoviskozitesinin hemodinamik hesaplamalardaki "unutulmuş faktör" olduğunu ve bu ihmalin vasküler yatağın gerçek anatomik vasküler rezistansı (vasküler hindrance) yanlış yansıtabileceğini belirtmiştir (9,13). Bizim verilerimiz, standart yöntemin "hasta değil" dediği her üç vakadan birinde yanıldığını göstererek, aPVR hesaplamasının dışlandığı bir tanı algoritmasının erken evre PH vakalarını atlama riskinin çok yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda (n=267) hemoglobin düzeyine göre yapılan alt gruplarına göre yapılan Ki-Kare analizinde, yöntemlerin yarattığı tanısal uyumsuzluk oranları arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Bu uyumsuzluğun merkezinde, κ=0,332 ile "zayıf-orta" düzeyde uyum sergileyen ve yalancı negatiflik (FN) oranının %19,0'a fırladığı Anemi grubu (n=79) yer almaktadır. Literatürde Hoffman (2011), anemik kanın düşük iç sürtünmesi ve düşük biyoviskozitesi nedeniyle damar lümenindeki akışın kolaylaştığını ve bunun pulmoner yatağın gerçek vasküler rezistansını yapay olarak düşük gösterdiğini belirtmiştir (13). Çalışmamızda Anemi grubundaki hastaların %19'unda (15 hasta) PVR'nin ≤ 2 WU çıkmasına rağmen aPVR'nin >2 WU çıkması, "biyoreolojik maskeleme" fenomeninin net bir kanıtıdır. Normositemi grubunda (n=162) yöntemler arası uyum neredeyse mükemmel (κ=0,854) seviyedeyken, anemi varlığında bu uyumun Normositemi grubuna kıyasla yüksek olmaması; biyoviskozite düzeltmesinin önemini vurgulamaktadır. Polisitemi grubunda (n=26) vasküler direnç vakaların %96,2'sinde her iki yöntemle de yüksek saptanmış olsa da 1 hastada (%3,8) standart PVR'nin "artmış" gösterdiği direncin, aPVR ile "normal" sınırlara gerilediği (yalancı pozitif - FP) izlenmiştir. Literatürde Xu ve ark. (2024), polisitemik (özellikle siyanotik konjenital kalp hastalıkları) popülasyonda yüksek biyoviskozitenin vasküler direnci aşırı abarttığını göstermiştir (151). Çalışmamızda da Polisitemi grubunda %3,8 oranında gözlenen yalancı pozitiflik (FP) saptanmıştır. Fakat çalışma popülasyonunun yetersiz olması (n=26) ve erişkin popülasyonu içermesi nedeniyle yalancı pozitiflik (FP) oranının görece düşük kalmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın Prekapiller PH alt grubunda (PAWB ≤15 mmHg) olan 229 hastada aPVR referans alınarak PVR'nin sınıflandırma performansı incelendiğinde olguların büyük çoğunluğunun gerçek pozitif (TP) (%76) olarak sınıflandığı

görülmüştür. Bunun yanında %16,1 gerçek negatif (TN), %5,7 yalancı negatif (FN) ve %2,2 yalancı pozitif (FP) sonuç saptanmıştır. Bu bulgu, genel olarak değerlendirildiğinde PVR ile aPVR arasında yüksek düzeyde uyum olduğunu ancak tamamen özdeş olmadığını göstermektedir. Fakat bu sonuçlarda dikkat çeken çeşitli nüanslar bulunmaktadır.

İlk önemli nokta, yalancı negatif (FN: %5,7) oranının düşük olmasıdır. Yalancı negatif (FN: %5,7) oranının oldukça düşük olması aPVR değerlendirilmesinin bazı olgularda hastayı klasik PVR değerlendirmesine göre daha yüksek vasküler dirence sahip hasta sınıfa taşıyabildiğini göstermektedir. Dolayısıyla aPVR değerlendirilmesinin bu alt gruptaki ana etkisi, pulmoner vasküler hastalığı "kaçırmaktan" çok, belirli hastalarda daha yüksek duyarlılıkla yukarı sınıflandırma yapması şeklinde görünmektedir. Klinik açıdan bu önemlidir; çünkü yalancı negatiflik, gerçek pulmoner vasküler hastalığın olduğundan hafif değerlendirilmesine ve tedavi gecikmesine yol açabilecek en riskli sınıflama hatalarından biridir. Buna karşılık bir diğer önemli nokta yalancı pozitif (FP) oranının %2,2 olmasıdır. Yalancı pozitif (FP) oranının %2,2 olması aPVR değerlendirilmesinin yalnızca %2,2 oranında PVR değerlendirilmesine göre düşük vasküler dirence sahip hasta olarak sınıflama yapmasına neden olmaktadır.

2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu prekapiller PH tanısında mPAB >20 mmHg, PAWB ≤15 mmHg ve PVR >2 WU eşiklerini birlikte kullanmaktadır (7). Yani PAWB ≤15 mmHg olan Prekapiller PH hastalarında PVR değerinin tanısal rolü yalnızca ek bir parametre değil, prekapiller fenotipin ayrımında temel belirleyicilerden biridir. Çalışmamızın sonuçlarımızda aPVR değerlendirilmesinin bu alt grupta çoğu olguda klasik PVR değerlendirilmesi ile aynı sınıflandırmayı üretmesi, PVR değerinin biyolojik omurgasını doğrular niteliktedir. Öte yandan yalancı pozitif ve yalancı negatif sınıflamaların tamamen ortadan kalkmaması, biyoviskozite düzeltmesinin özellikle eşik değere yakın veya hematolojik sapmaları olan hastalarda ek bilgi taşıyabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, biyoviskozite literatürüyle uyumludur. Vanderpool & Naeije (2018), PVR değerinin fiziksel olarak kan biyoviskozitesine bağımlı olduğunu ve özellikle anemi veya polisitemi varlığında düzeltilmemiş PVR değerinin gerçek vasküler direnç yükünü olduğundan düşük ya da yüksek gösterebileceğini belirtmiştir (150).

Kempny ve ark. (2019) da kan viskozitesinin PH tanı ve yönetiminde “göz ardı edilen” ama klinik olarak önemli bir değişken olduğunu, viskozite hesaba katılmadığında yanlış sınıflandırma olasılığı bulunduğunu vurgulamıştır (9).

Çalışmamızın Prekapiller PH alt grubunda (PAWB ≤15 mmHg) elde edilen %92,1’lik doğruluk (accuracy) oranı, biyoviskozite düzeltmesinin genel popülasyonda tanısal stabiliteyi koruduğunu göstermektedir. Ancak, asıl klinik fark %97,2’lik pozitif prediktif değer (PPV) ve %74,0’lık negatif prediktif değer (NPV) değerleri arasındaki ayrışmada ortaya çıkmaktadır. aPVR yönteminin %97,2 gibi oldukça yüksek bir pozitif prediktif değere (PPV) sahip olması, geleneksel yöntemle "pozitif" (PVR >2 WU) olarak sınıflanan hastaların neredeyse tamamının aPVR tarafından da yakalandığını göstermektedir. Çalışmamızda negatif prediktif değerinin (NPV) %74,0 seviyesinde kalması, geleneksel yönteme göre "negatif" (≤2 WU) olan hastaların %26,0’sının aPVR yöntemi ile yeniden sınıflandırıldığını göstermektedir. Nitekim bu gruptaki %2,2’lik (5 hasta) yalancı pozitif (FP) oranı, klinik açıdan kritik bir fenomene işaret etmektedir. Bu hastalar, geleneksel yönteme göre PH tanısı alırken, biyoviskozite düzeltmesi (aPVR) sonrası PH sınırının (≤2 WU) altında kalmışlardır. Literatürde Xu ve ark. (2024) ve Vanderpool & Naeije (2018), polisitemik hastalarda artmış viskozitenin PVR değerlerini yapay olarak yükselttiğini (overestimation) belirtmiştir (150,151). Ayrıca çalışmamızın bu kohortundaki %5,7’lik (13 hasta) yalancı negatif (FN) oranının klinik karşılığı aslında “biyoreolojik olarak maskelenmiş PH” vakalarıdır. Bu hastalar, anemi nedeniyle düşük olan kan viskozitesi sonucunda PVR değerleri düşük vasküler direnç (≤2 WU) olarak ölçülmesine rağmen, biyoviskozite düzeltmesi (aPVR) yapıldığında gerçek vasküler dirençlerinin (hindrance kavramı) artmış olduğu saptanan vakalardır. Literatürde Hoffman (2011), anemik hastalarda vasküler direncin gerçek şiddetinin maskelenmesinin, tedavide geç kalınmasına yol açabileceği konusunda uyarıda bulunmuştur (13).

Çalışmamızın Prekapiller PH alt grubunda (PAWB ≤15 mmHg) olan 229 hastada re-klasifikasyon (uyumsuzluk) oranının toplam %7,9 (%5,7 FN + %2,2 FP) olarak bulunmuştur. Mevcut literatürde ise Xu ve ark. (2024), pediatrik kohortta %34,1 oranında bir re-klasifikasyon (yeniden sınıflandırma) saptamıştır (151). Yetişkin çalışma kohortumuzda re-klasifikasyon (uyumsuzluk) oranının %7,9

seviyesinde kalması, yetişkin hastaların daha dengeli hematolojik profiliyle uyumlu olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sonuç olarak, Prekapiller PH hastalarında (PAWB ≤ 15 mmHg) aPVR değerlendirilmesinin, özellikle anemiye bağlı maskelenmiş direnç düşüklüklerini (%5,7) ortaya çıkarmada ve polisitemiye bağlı yalancı yükseklikleri (%2,2) filtrelemede geleneksel PVR değerlendirilmesine göre daha üstün bir klinik sınıflandırma performansı sergilemektedir.

Çalışmamızın Prekapiller PH alt grubunda (PAWB ≤15 mmHg) Anemi grubunda (56 hasta) PVR'nin sınıflandırma performansı şu şekildedir: gerçek negatif (TN) %8,9, yalancı negatif (FN)%17,9, yalancı pozitif (FP) %0 ve gerçek pozitif (TP) %73,2. Bu dağılımın en çarpıcı yönü, yalancı negatifliğin diğer hemoglobin gruplarına göre belirgin yüksek olmasıdır. Başka bir ifadeyle, anemik hastalarda aPVR bazı olgularda klasik PVR'ye göre hastayı daha yüksek direnç kategorisine yerleştirmiştir. Bu sonuç, biyoviskozite düzeltmesinin anemik hastalarda sınıflama üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olduğunu göstermektedir. İstatistiksel olarak yalancı negatif (FN) olarak sınıflanan %17,9'luk (n=10) vaka grubu, geleneksel ölçümün PVR ≤ 2 WU (düşük vasküler rezistans) olarak saptadığı ancak aPVR yönteminin aPVR > 2 WU (PH) olarak deşifre ettiği "maskelenmiş direnç" vakalarını temsil etmektedir. Bu bulgu, biyofiziksel olarak anlamlıdır. Anemi durumunda kanın biyoviskozitesi azalır ve akım daha laminer hale gelir. Klasik PVR hesaplaması biyoviskoziteyi doğrudan hesaba katmadığı için, düşük biyoviskozite koşullarında ölçülen direnç, pulmoner vasküler yatağın gerçek yapısal direncine göre göreceli olarak daha düşük (underestimation) yorumlanabilir. Bu sonuç standart formüllerin bu grupta tanısal bir zafiyet yarattığını ve tedavide gecikmelere yol açabileceğini doğrulamaktadır. Hoffman (2011), anemik kanın düşük viskozitesi nedeniyle damar yatağındaki gerçek yapısal vasküler direncin maskelendiğini ve bu durumun "yalancı normallik" yarattığını belirtmiştir (13). Çalışmamızda da verilerimizdeki %17,9'luk (FP: %17,9 + FN: %0) re-klasifikasyon oranı, bu durumu kanıtlamaktadır.

Çalışmamızın Prekapiller PH alt grubunda (PAWB ≤15 mmHg) Normositemi grubunda (150 hasta) PVR'nin sınıflandırma performansı daha dengelidir: gerçek negatif (TN) %21,3, yalancı negatif (FN) %2,0, yalancı pozitif (FP)%2,7 ve gerçek

pozitif (TP) %74,0. Bu grup, üç alt grup içerisinde (anemi, normositemi, polisitemi/eritrositoz) en dengeli ve en stabil sınıflandırma performansını göstermektedir. Bu dağılım, iki yöntemin bu hasta grubunda yüksek düzeyde uyumlu davrandığını ve yanlış sınıflandırmanın belirgin şekilde azaldığını göstermektedir. Bu sonuç, biyoviskozite düzeltmesinin fizyolojik hemoglobin aralığında sınırlı ek katkı sağladığını düşündürmektedir. Bu bulgu literatürle uyumludur. Mevcut çalışmalar, biyoviskozite düzeltmesinin etkisinin özellikle anemi ve polisitemi gibi uç hematolojik fenotiplerde belirginleştiğini; normal hemoglobin düzeylerinde klasik PVR ile düzeltilmiş direnç değerlerinin daha yakın seyrettiğini göstermektedir. Bu bulgu, literatürde Vanderpool & Naeije (2018) tarafından savunulan; viskozite etkisinin hemoglobin 14 g/dL civarındayken minimize olduğu teorisiyle tam örtüşmektedir (150). Hastaların çoğunluğu bu grupta yer aldığından, toplam sınıflama performansı doğal olarak daha dengeli görünmektedir.

Çalışmamızın Prekapiller PH alt grubunda (PAWB ≤15 mmHg) Polisitemi grubunda (23 hasta) PVR'nin sınıflandırma performansı şu şekildedir: gerçek negatif (TN) %0, yalancı negatif (FN) %0, yalancı pozitif (FP)%4,3 ve gerçek pozitif (TP) %95,7. Bu grupta gerçek pozitif oranının çok yüksek olması, yalancı pozitifliğin çok düşük de olsa mevcut olması dikkati çekmektedir. Yalancı pozitiflik oranının daha yüksek çıkması beklemekteydik. Fakat çalışma kohortumuzun sınırlı sayıda hasta (23 hasta) içerdiğinden, heterojen ve kompleks hasta profillerine sahip olmasından ayrıca çok uç hemoglobin değerlerine sahip hastaların değerlendirilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Literatürde Vanderpool & Naeije (2018), yüksek hematokritte PVR'nin kan viskozitesinin katkısını da taşıdığını; dolayısıyla eritrositozlu hastalarda biyoviskozite düzeltilmiş direncin (aPVR) daha düşük çıkmasının beklenen bir durum olduğunu belirtmektedir (150). Ayrıca Xu ve ark. (2024) da eritrositozlu pediatrik PAH hastalarında hiperviskozitenin direnç değerlerini yapay olarak abarttığını (overestimation) ve viskozite-düzeltilmiş direnç indeksinin (cPVRI) klinik kararları değiştirebildiğini bildirmiştir.

Bu üç alt grup (Anemi, Normositemi, Polisitemi) birlikte değerlendirildiğinde, PVR'nin sınıflandırma performansının hemoglobin düzeyine

göre değiştiği görülmektedir. Normositemi grubunda iki yöntem büyük ölçüde benzer sonuç verirken, anemi ve polisitemi gruplarında belirgin sapmalar ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular, PVR'nin biyoviskoziteden bağımsız okunamayacağını desteklemektedir. Kılavuzlar PVR değerini prekapiller PH tanısının merkezine yerleştirse de mevcut biyoviskozite literatürü PVR'nin özellikle anormal hemoglobin/hematokrit düzeylerinde dikkatli yorumlanması gerektiğini göstermektedir.

5.1. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın genel popülasyonun hemodinamik ve etiyolojik açıdan belirgin heterojenite göstermesi çalışmamızın önemli kısıtlılığıdır. Bu durum, sonuçların tüm PH popülasyonuna tek tip biçimde genellenmesini sınırlandırmaktadır. Bu nedenle gruplarda daha spesifik ve daha homojen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın alt popülasyonu (PAWB ≤15 mmHg olan 229 hastada) istatistiksel analizler için yeterli güce sahip olsa da PH'un bazı nadir alt gruplarında (Örn: Portal Hipertansiyon ilişkili PAH n=4, Venöz/Kapiller tutulum ilişkili PAH n=3) hasta sayısının kısıtlı kalması, bu spesifik gruplarda PVR ve aPVR arasındaki uyumun genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Literatürde Xu ve ark. (2024), pediatrik kohortta daha homojen bir dağılım ile viskozite etkisini göstermişken, bizim yetişkin popülasyonumuzdaki bazı alt grupların küçük örneklem hacmi Tip II istatistiksel hata (mevcut bir farkın saptanamaması) riskini beraberinde getirmektedir (151). Özellikle nadir etiyolojiye sahip PH vakalarında biyoviskozite etkisinin daha net ortaya konulabilmesi için çok merkezli ve daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmanın retrospektif doğası, verilerin kayıtlı dosyalar ve arşivlenmiş kateter raporları üzerinden elde edilmesini zorunlu kılmıştır. Bu durum, kateterizasyon anındaki anlık biyoreolojik değişimlerin (hidrasyon durumu, o anki tedavi değişiklikleri vb.) tam olarak standardize edilmesini engellemiş olabilir. Ayrıca, çalışmanın tek bir merkezde yürütülmüş olması evrensel olarak uyarlanabilirliğini kısıtlayabilir. Bu nedenle çok merkezli ve daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı çalışmamızda biyoviskozitenin doğrudan viskometrik yöntemlerle ölçülmemiş olmasıdır. Çalışmanızın odak noktası biyoviskozitenin klinik etkisini aPVR üzerinden değerlendirmek olsa da bu yaklaşım kan viskozitesini doğrudan ölçmekten ziyade biyoviskoziteyi dolaylı olarak hesaba katan bir matematiksel düzeltmeye dayanmaktadır. Çalışmamızda biyoviskozite düzeltmesi, temel olarak hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) değerleri üzerinden gerçekleştirilmiştir. Ancak kanın toplam viskozitesi sadece bu iki parametreyle sınırlı değildir. Literatürde Hoffman (2011) ve Kempny & ark. (2019), plazma viskozitesini etkileyen proteinlerin (fibrinojen, globülinler vb.), eritrosit deformabilitesinin ve agregasyon yeteneğinin de pulmoner vasküler direnç üzerinde belirleyici olduğunu belirtmişlerdir (9,13). Çalışmamızda bu ileri düzey biyoreolojik parametrelerin ölçülmemiş olması, biyoviskozite etkisinin sadece hemoglobin/hematokrit üzerinden değerlendirilmesine neden olmuştur. Gelecek çalışmalarda plazma viskozitesinin de dahil edildiği daha kompleks modellerin kullanılmasının, aPVR'nin tanısal gücünü daha da artırabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, PH hemodinamisine sahip hastalarda PVR-aPVR arasında istatiksel anlamlı fark, uyum ve PVR'nin tanısal sınıflandırmadaki performansı araştırılmıştır. Fakat biyoviskoziteye göre düzeltilmiş aPVR değerlerinin, geleneksel PVR değerlerine kıyasla hastaların prognoz, uzun dönem mortalite, klinik kötüleşme, hastaneye yatış oranları veya tedavi yanıtını öngörmede ne derece daha başarılı olduğuna dair veriler çalışmamız kapsamında yer almamaktadır. Biyoviskoziteye göre düzeltilmiş aPVR değerlerinin klinik sonlanım üzerindeki yansımasını kanıtlamak için prospektif takip çalışmalarına gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda PVR'nin sınıflandırma performansının değerlendirilmesinde aPVR'nin referans standart olarak kullanılmış olması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Bu yaklaşım biyoistatistiksel olarak kabul edilebilir olmakla birlikte, metodolojik açıdan mutlak bir "altın standart" karşılaştırması anlamına gelmemektedir. Çünkü aPVR, bağımsız bir hemodinamik ölçüm değil, klasik PVR değerinin biyoviskoziteye göre düzeltilmiş bir türevidir. Dolayısıyla gerçek pozitif, yalancı negatif veya yalancı pozitif sınıflandırmalar, bağımsız iki yöntemin karşılaştırılmasından çok, aynı temel ölçümün iki farklı yorumlanma biçiminin

karşılaştırılmasını yansıtmaktadır. Bu nedenle elde edilen performans oranları, PVR'nin "doğruluk" ölçütü olarak değil, aPVR'ye göre yeniden sınıflandırma potansiyeli olarak yorumlanmalıdır. Bu nokta özellikle PAWB ≤15 mmHg olan hastaların alt grubundaki analizler için önemlidir.

Çalışmamızda 2022 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun prekapiller PH tanımında PVR için >2 WU eşik değeri kullanılmıştır (7). Bu yaklaşım klinik pratiğe uygundur; ancak eşik değere yakın olgularda küçük sayısal farklar bile hastanın kategorik olarak farklı sınıfa geçmesine neden olabilir. Dolayısıyla bazı alt gruplarda gözlenen yalancı negatif veya yalancı pozitif oranları, hemodinamik farkın büyüklüğünden çok hastanın eşik değer sınırına yakın olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı, çalışma kohortumuzda ve bazı alt gruplarda korelasyonun yüksek olmasına rağmen bireysel hasta düzeyinde değiştirilebilirliğin tam gösterilememiş olmasıdır. Örneğin tüm hastalarda PVR ile aPVR arasında güçlü korelasyon saptanmış olsa da Bland–Altman analizinde uyum sınırlarının (LoA) geniş olması bireysel hastalarda farkın klinik olarak anlamlı büyüklüklere ulaşabildiğini göstermektedir. Benzer durum bazı alt gruplarda da mevcuttur. Bu nedenle grup ortalamasında veya korelasyon düzeyinde görülen uyum, bireysel hasta bazında yöntemlerin tam eşdeğer olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır. Bu, yöntem karşılaştırma çalışmalarının genel bir sınırlılığıdır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, PH hemodinamisine sahip hastalarda PVR-aPVR arasında istatiksel anlamlı fark, uyum ve aPVR referans altın standart olarak alındığında PVR'nin tanısal sınıflandırmadaki performansı araştırılmıştır. Özellikle uç hemoglobin/hemogram değerlerine sahip hastalarda veya eşik değer için sınırda PVR değerlerine sahip hastalarda biyoviskozite düzeltmesinin (aPVR değerlendirilmesinin) hastalarda hemodinamik ve klinik olarak önemli olabileceği sonucuna varılmıştır.

7. ÖZET

Biyoviskozitenin Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Sınıflandırmasına Etkisi

Giriş: Pulmoner Hipertansiyon (PH), pulmoner vasküler yatakta artmış direnç ve buna bağlı gelişen sağ ventrikül disfonksiyonu ile karakterize kronik ve progresif seyirli hemodinamik bir bozukluktur. PH'un hemodinamik değerlendirilmesinde sağ kalp kateterizasyonu ile hesaplanan pulmoner vasküler direnç (PVR), hem tanısal sınıflandırmada hem de prognoz belirlenmesinde temel parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir. Ancak geleneksel PVR formülü, kanın Newtonyen bir akışkan olduğu varsayımıyla biyoviskoziteyi sabit bir değişken olarak ele almaktadır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Pulmoner Hipertansiyon (PH) hemodinamisine sahip hastalarda klasik pulmoner vasküler direnç (PVR) ile biyoviskoziteye göre düzeltilmiş pulmoner vasküler direnç (aPVR) arasındaki ilişkiyi, yöntemler arası uyumu ve biyoviskozite düzeltmesinin PH tanı ve hemodinamik sınıflandırma üzerindeki olası etkisini değerlendirmektir. Ayrıca hemoglobin düzeyine göre tanımlanan anemi, normositemi ve polisitemi alt gruplarında PVR'nin sınıflandırma performansının değişip değişmediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Sağ Kalp Kateterizasyonu raporlarında PH hemodinamisi (mPAB > 20 mmHg) olan 267 hasta dahil edildi. Hastalar ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda yer alan klinik sınıflamaya göre grup 1–5 PH alt tiplerine ayrıldı. Ayrıca hemoglobin düzeyine göre anemi, normositemi ve polisitemi grupları oluşturuldu. PVR ve aPVR arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile, iki ölçüm arasındaki fark Wilcoxon testi ile, yöntemler arası uyum ise Bland–Altman analizi ile değerlendirildi. Ek olarak, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda (n=267), Prekapiller PH grubunda (n=229) ve Postkapiller PH grubunda (n=38) aPVR referans alınarak PVR'nin sınıflama performansı gerçek negatif, yalancı negatif, yalancı pozitif ve gerçek pozitif oranları üzerinden incelendi.

Bulgular: Çalışma grubunun demografik özellikleri incelendiğinde grubun çoğunluğunun (%66,7) kadın hastalardan oluştuğu görülmüştür. Klinik ölçümler neticesinde, olguların %85,8'inin Prekapiller PH (PAWB değerinin ≤15 mmHg) hastalarından oluştuğu saptanmıştır.

Tüm hastalarda PVR ile aPVR arasında çok güçlü pozitif korelasyon bulundu ($r=0,931$; $p < 0,05$) ve iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,000 < 0,05$). Bland–Altman analizinde ortalama fark 0,274 WU olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,160 > 0,05$); ancak sınırlı düzeyde orantısal yanlılık gösterildi (slope = -0,073; $p = 0,043 < 0,05$). Genel uyum oranının %91,0, uyumsuzluk oranının ise %9,0 olduğu tespit edildi.

PH grupları arasında hemoglobin ve hematokrit dağılımlarının anlamlı farklılık gösterdiği; en yüksek hemoglobin ve hematokrit değerlerinin PAH grubunda ve özellikle Eisenmenger ilişkili KKH-PAH alt grubunda, en düşük hemoglobin ve hematokrit değerlerinin ise Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH grubunda olduğu tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda (n=267) aPVR referans alınarak PVR'nin sınıflama performansı değerlendirildiğinde, tüm kohortta gerçek pozitif oranı %76,0, gerçek negatif oranı %15, yalancı negatif oranı %7,1 ve yalancı pozitif oranı %1,9 olarak bulundu. Hemoglobin alt grupları incelendiğinde Anemi grubunda (n=79) gerçek pozitif oranı %72,1, yalancı negatif oranı %19 ve gerçek negatif oranı %8,9; Normositemi grubunda (n=162) gerçek pozitif oranı %74,6, gerçek negatif oranı %20,4, yalancı negatif oranı %2,5 ve yalancı pozitif oranı %2,5; Polisitemi grubunda (n=26) ise gerçek pozitif oranı %96,2 ve yalancı pozitif oranı %3,8 olarak saptandı.

Bu sonuçlar, biyoviskozite düzeltmesinin özellikle anemi ve polisitemi varlığında PH'un hemodinamik sınıflandırmasını değiştirebileceğini ve tanı/tedavi süreçlerini etkileyebileceğini göstermektedir.

Sonuç: PVR ile aPVR arasında genel olarak güçlü korelasyon ve yüksek sınıflama uyumu bulunmakla birlikte, iki yöntem bazı durumlarda ayrışabilmektedir. Biyoviskozite düzeltmesinin etkisi tüm PH popülasyonunda homojen olmayıp özellikle hemoglobin düzeyindeki sapmalarda ve seçilmiş klinik alt gruplarda belirginleşmektedir. Biyoviskozite düzeltmesinin, özellikle anemi ve

polisitemi gibi hematolojik sapmaları olan PH hastalarında tanısal doğruluğu anlamlı düzeyde etkileyebileceği saptanmıştır. Geleneksel PVR hesaplamasının, anemik hastalarda vasküler direnci olduğundan düşük gösterebileceği, polisitemik hastalarda vasküler direnci olduğundan yüksek gösterebileceği tespit edilmiştir. Bu bulgular, biyoviskozitenin PH hastalarında hemodinamik değerlendirmenin göz ardı edilmemesi gereken bir bileşeni olduğunu ve aPVR'nin özellikle anemi veya polisitemi bulunan hastalarda klasik PVR yorumunu saflaştıran tamamlayıcı bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyoviskozite, Pulmoner Hipertansiyon, Pulmoner Vasküler Rezistans

8. ABSTRACT

The Effect of Bioviscosity on the Diagnosis and Classification of Pulmonary Hypertension

Introduction: Pulmonary Hypertension (PH) is a chronic and progressive hemodynamic disorder characterized by increased resistance in the pulmonary vascular bed and resulting right ventricular dysfunction. In the hemodynamic evaluation of pulmonary hypertension (PH), pulmonary vascular resistance (PVR), calculated by right heart catheterization, is considered one of the key parameters in both diagnostic classification and prognosis determination. However, the traditional PVR formula treats bioviscosity as a constant variable, assuming blood is a Newtonian fluid.

Objective: The aim of this study is to evaluate the relationship between classical pulmonary vascular resistance (PVR) and bioviscosity-corrected pulmonary vascular resistance (aPVR) in patients with pulmonary hypertension (PH) hemodynamics, the intermethods agreement, and the potential impact of bioviscosity correction on PH diagnosis and hemodynamic classification. Additionally, the study aimed to investigate whether the classification performance of PVR changes in the subgroups of anemia, normocythemia, and polycythemia, which are defined according to hemoglobin levels.

Materials and Methods: The study included 267 patients with right heart catheterization reports showing PH hemodynamics (mPAB > 20 mmHg). Patients were divided into groups 1–5 PH subtypes according to the clinical classification in the ESC Pulmonary Hypertension Diagnosis and Treatment Guidelines. Additionally, groups were formed based on hemoglobin levels: anemia, normocythemia, and polycythemia. The relationship between PVR and aPVR was evaluated using Spearman correlation analysis, the difference between the two measurements was assessed using the Wilcoxon test, and the agreement between methods was evaluated using Bland–Altman analysis. Additionally, in all patients included in the study (n=267), in the Precapillary PH group (n=229) and in the Postcapillary PH group (n=38), the classification performance of PVR was

examined based on true negative, false negative, false positive, and true positive rates, using aPVR as a reference.

Results: When the demographic characteristics of the study group were examined, it was observed that the majority of the group (66.7%) consisted of female patients. Clinical measurements revealed that 85.8% of the cases consisted of patients with Precapillary PH (PAWB value ≤15 mmHg). A very strong positive correlation was found between PVR and aPVR in all patients ($r=0.931$; $p < 0.05$), and a statistically significant difference was found between the two methods ($p = 0.000 < 0.05$). In the Bland–Altman analysis, the mean difference was 0.274 WU, which was not statistically significant ($p = 0.160 > 0.05$); however, a limited level of proportional bias was observed (slope = -0.073; $p = 0.043 < 0.05$). The overall compliance rate was found to be 91.0%, while the non-compliance rate was 9.0%.

It was found that there were significant differences in hemoglobin and hematocrit distributions among the PH groups; the highest hemoglobin and hematocrit values were observed in the PAH group, and especially in the Eisenmenger-related CHD-PAH subgroup, while the lowest hemoglobin and hematocrit values were observed in the Left Heart Disease-related PH group.

When the classification performance of PVR was evaluated using aPVR as a reference in all patients included in the study (n=267), the true positive rate was found to be 76.0%, the true negative rate 15%, the false negative rate 7.1%, and the false positive rate 1.9% in the entire cohort. When hemoglobin subgroups were examined, the true positive rate was 72.1%, the false negative rate was 19%, and the true negative rate was 8.9% in the Anemia group (n=79); the true positive rate was 74.6%, the true negative rate was 20.4%, the false negative rate was 2.5%, and the false positive rate was 2.5% in the Normocythemia group (n=162); and the true positive rate was 96.2% and the false positive rate was 3.8% in the Polycythemia group (n=26).

These results demonstrate that bioviscosity correction can alter the hemodynamic classification of PH, particularly in the presence of anemia and polycythemia, and may influence diagnostic and treatment processes.

Conclusion: While PVR and aPVR generally show strong correlation and high classification agreement, the two methods may diverge in some cases. The

effect of bioviscosity correction is not homogeneous across the entire PH population and is particularly pronounced in cases of deviations in hemoglobin levels and in selected clinical subgroups. Bioviscosity correction has been found to significantly affect diagnostic accuracy, particularly in PH patients with hematological abnormalities such as anemia and polycythemia. Traditional PVR calculations have been found to underestimate vascular resistance in anemic patients and overestimate vascular resistance in polycythemic patients. These findings suggest that bioviscosity is an important component of hemodynamic assessment in PH patients and that aPVR may be a complementary parameter that refines the classical PVR interpretation, especially in patients with anemia or polycythemia.

Keywords: Bioviscosity, Pulmonary Hypertension, Pulmonary Vascular Resistance

9. KAYNAKLAR

1. Johnson S, Sommer N, Cox-Flaherty K, Weissmann N, Ventetuolo CE, Maron BA. Pulmonary Hypertension: A Contemporary Review. Am J Respir Crit Care Med 2023; 208(5): 528–48. doi:10.1164/rccm.202302-0327SO
2. Hatano E, Strasser T. Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973. World Health Organization; [Distributed by Q Corp.]; 1975; 45.
3. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. Eur Respir J 2009; 34(4): 888–94. doi:10.1183/09031936.00145608
4. Wolsk E, Bakkestrøm R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, et al. The Influence of Age on Hemodynamic Parameters During Rest and Exercise in Healthy Individuals. JACC Heart Fail 2017; 55): 337-46. doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.012
5. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197(4): 509–16. doi:10.1164/rccm.201706-1215OC
6. Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, Gladwin MT. Redefining pulmonary hypertension. Lancet Respir Med 2018; 6(3): 168–70. doi:10.1016/S2213-2600(17)30498-8
7. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2022; 43(38): 3618–731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
8. Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, Grimminger F. Mechanisms of disease: Pulmonary arterial hypertension. Nat Rev Cardiol 2011; 8(8): 443–55. doi:10.1038/nrcardio.2011.87
9. Kempny A, Dimopoulos K, Fraisse A, Diller GP, Price LC, Rafiq I, et al. Blood Viscosity and its Relevance to the Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2019; 73(20): 2640–2. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.066

10. Persson SU, Gustavsson CG, Larsson H, Persson S. Studies on Blood Rheology in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Angiology 1991; 42(10): 836–42. doi:10.1177/000331979104201009

11. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood Rheology and Hemodynamics. Semin Thromb Hemost 2003; 29(5): 435–50. doi:10.1055/s-2003-44551

12. Cakmak G, Alkan FA, Korkmaz K, Saglam ZA, Karis D, Yenigun M, et al. Blood viscosity as a forgotten factor and its effect on pulmonary flow. Transl Respir Med 2013; 1(1): 3. doi:10.1186/2213-0802-1-3

13. Hoffman JIE. Pulmonary vascular resistance and viscosity: The forgotten factor. Pediatr Cardiol 2011; 32(5): 557–61. doi:10.1007/s00246-011-9954-3

14. Senturk B, Akdeniz B, Yilmaz MB, Ozcan Kahraman B, Acar B, Uslu S, et al. Whole blood viscosity in systemic sclerosis: a potential biomarker of pulmonary hypertension? Clin Rheumatol 2020; 39(1): 49–56. doi:10.1007/s10067-019-04603-4

15. Namazi M, Eftekhar SP, Mosaed R, Shiralizadeh Dini S, Hazrati E. Pulmonary Hypertension and Right Ventricle: A Pathophysiological Insight. Clin Med Insights Cardiol 2024; 18: 11795468241274744. doi:10.1177/11795468241274744

16. Grygiel-Górniak B, Lucki M, Daroszewski P, Lucka E. Insights into Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissue Diseases. J Clin Med 2025; 14(13): 4742. doi:10.3390/JCM14134742

17. 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 (Maywood) 2019; 244(2): 120–31. doi:10.1177/1535370218824101

18. Lilienfeld DE, Rubin LJ. Mortality from primary pulmonary hypertension in the United States, 1979-1996. Chest 2000; 117(3): 796–800. doi:10.1378/chest.117.3.796

19. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62(25 suppl): D34-41. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.029

20. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opotowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: Insights from the Veterans Affairs clinical assessment,

reporting, and tracking program. Circulation 2016; 133(13): 1240–8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207

21. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med 2016; 4(4): 306–22. doi:10.1016/S2213-2600(15)00543-3

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

23. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. Nat Rev Cardiol 2017; 14(10): 603–14. doi:10.1038/nrcardio.2017.84

24. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37(12): 942–54. doi:10.1093/eurheartj/ehv512

25. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. A Community-Based Study. J Am Coll Cardiol 2009; 53(13): 1119–26. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.051

26. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al. Pulmonary hypertension in COPD: Results from the ASPIRE registry. Eur Respir J 2013; 41(6): 1292–301. doi:10.1183/09031936.00079512

27. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. Eur Respir J 2019; 53(1): 1801914 doi:10.1183/13993003.01914-2018

28. Naeije R. Pulmonary hypertension at high altitude. Eur Respir J 2019; 53(6): 1900985. doi:10.1183/13993003.00985-2019

29. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schäfers HJ, Guth S, Wiedenroth CB, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. Clin Res Cardiol 2018; 107(7): 548–53. doi:10.1007/s00392-018-1215-5

30. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2021; 57(6): 2002828. doi:10.1183/13993003.02828-2020

31. Shlobin OA, Kouranos V, Barnett SD, Alhamad EH, Culver DA, Barney J, et al. Physiological predictors of survival in patients with sarcoidosis associated pulmonary hypertension: Results from an international registry. Eur Respir J 2020; 55(5): 1901747. doi:10.1183/13993003.01747-2019

32. Kalantari S, Gomberg-Maitland M. Group 5 Pulmonary Hypertension: The Orphan's Orphan Disease. Cardiol Clin 2016; 34(3): 443–9. doi:10.1016/j.ccl.2016.04.004

33. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2013; 167(3): 669–76. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.071

34. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, et al. Use of ECG and other simple non-invasive tools to assess pulmonary hypertension. PLoS One 2016; 11(12): e0168706 doi:10.1371/journal.pone.0168706

35. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoeper MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: A position paper from the Fleischner Society. Eur Respir J 2021; 57(1): 2004455. doi:10.1183/13993003.04455-2020.

36. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2003; 41(6): 1028–35. doi:10.1016/S0735-1097(02)02964-9

37. Trip P, Nossent EJ, De Man FS, Van Den Berk IAH, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Patient characteristics and treatment responses. Eur Respir J 2013; 42(6): 1575–85. doi:10.1183/09031936.00184412

38. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T, Olsson KM. Diffusion Capacity and Mortality in Patients with Pulmonary Hypertension Due to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail 2016; 4(6): 441-9. doi: 10.1016/j.jchf.2015.12.016

39. Mélot C, Naeije R. Pulmonary vascular diseases. Compr Physiol 2011; 1(2): 593–619. doi:10.1002/cphy.c090014

40. Harbaum L, Fuge J, Kamp JC, Hennigs JK, Simon M, Sinning C, et al. Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 2020; 318: 131–7. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.069

41. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison of ventilation/ perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. Nucl Med Commun 2012; 33(5): 459–63. doi:10.1097/MNM.0b013e32835085d9

42. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, Garg P, Chin M, Currie BJ, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. Eur Radiol 2020; 30(9): 4918–29. doi:10.1007/s00330-020-06846-1

43. Dong C, Zhou M, Liu D, Long X, Guo T, Kong X. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015; 10(4): e0126985. doi:10.1371/journal.pone.0126985

44. Hinrichs JB, Renne J, Hoeper MM, Olsson KM, Wacker FK, Meyer BC. Balloon pulmonary angioplasty: applicability of C-Arm CT for procedure guidance. Eur Radiol 2016; 26(11): 4064–71. doi:10.1007/s00330-016-4280-z

45. Hinrichs JB, Marquardt S, von Falck C, Hoeper MM, Olsson KM, Wacker FK, et al. Comparison of C-arm Computed Tomography and Digital Subtraction Angiography in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Cardiovasc Intervent Radiol 2016; 39(1): 53–63. doi:10.1007/s00270-015-1090-7

46. Masy M, Giordano J, Petyt G, Hossein-Foucher C, Duhamel A, Kyheng M, et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Eur Radiol 2018; 28(12): 5100–10. doi:10.1007/s00330-018-5467-2

47. Tamura M, Yamada Y, Kawakami T, Kataoka M, Iwabuchi Y, Sugiura H, et al. Diagnostic accuracy of lung subtraction iodine mapping CT for the evaluation of pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary

hypertension: Correlation with perfusion SPECT/CT. Int J Cardiol 2017; 243: 538–43. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.006

48. McLure LER, Peacock AJ. Cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of the heart and pulmonary circulation in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009; 33(6): 1454–66. doi:10.1183/09031936.00139907

49. Swift AJ, Capener D, Johns C, Hamilton N, Rothman A, Elliot C, et al. Magnetic resonance imaging in the prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196(2): 228–39. doi:10.1164/rccm.201611-2365OC

50. Freed BH, Gomberg-Maitland M, Chandra S, Mor-Avi V, Rich S, Archer SL, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. J Cardiovasc Magn Reson 2012; 14(1): 11. doi:10.1186/1532-429X-14-11

51. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2008; 32(2): 503–12. doi:10.1183/09031936.00160307

52. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM. Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. Circulation 2020; 141(8): 678–93.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022362

53. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise Pathophysiology in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Circulation 2001; 104(4): 429–35. doi:10.1161/hc2901.093198

54. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, Bollmann T, Halank M, Winkler J, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Heart 2017; 103(10): 774–82. doi:10.1136/heartjnl-2016-309981

55. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterisation. Eur Respir J 2013; 42(6): 1586–94. doi:10.1183/09031936.00050713

56. Opotowsky AR, Hess E, Maron BA, Brittain EL, Barón AE, Maddox TM, et al. Thermodilution vs Estimated Fick Cardiac Output Measurement in Clinical Practice. JAMA Cardiol 2017; 2(10): 1090. doi:10.1001/jamacardio.2017.2945

57. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of Right Heart Catheterization Procedures in Patients with Pulmonary

Hypertension in Experienced Centers. J Am Coll Cardiol 2006; 48(12): 2546–52. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.061

58. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, Xu XQ, Wang Y, Wu Y, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2009; 33(6): 1354–60. doi:10.1183/09031936.00169608

59. Claeys M, Claessen G, La Gerche A, Petit T, Belge C, Meyns B, et al. Impaired Cardiac Reserve and Abnormal Vascular Load Limit Exercise Capacity in Chronic Thromboembolic Disease. JACC Cardiovasc Imaging 2019; 12(8): 1444–56. doi:10.1016/j.jcmg.2018.07.021

60. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. Eur Respir J 2017; 50(5): 1700578. doi:10.1183/13993003.00578-2017

61. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, Saggar R, Saggar R, Vachiery JL, et al. Exercise-induced Pulmonary Hypertension: Phyiological basis and methodological concerns. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187(6): 576–83. doi:10.1164/rccm.201211-2090CI

62. Godinas L, Lau EM, Chemla D, Lador F, Savale L, Montani D, et al. Diagnostic concordance of different criteria for exercise pulmonary hypertension in subjects with normal resting pulmonary artery pressure. Eur Respir J 2016; 48(1): 254–7. doi:10.1183/13993003.01678-2015

63. Esfandiari S, Wright SP, Goodman JM, Sasson Z, Mak S. Pulmonary Artery Wedge Pressure Relative to Exercise Work Rate in Older Men and Women. Med Sci Sports Exerc 2017; 49(7): 1297–304. doi:10.1249/MSS.0000000000001227

64. Bentley RF, Barker M, Esfandiari S, Wright SP, Valle FH, Granton JT, et al. Normal and Abnormal Relationships of Pulmonary Artery to Wedge Pressure During Exercise. J Am Heart Assoc 2020; 9(22): e016339. doi:10.1161/JAHA.120.016339

65. Eisman AS, Shah R V., Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Patterns During Exercise Predict Exercise Capacity and Incident Heart Failure. Circ Heart Fail 2018; 11(5): e004750. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004750

66. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic

algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2019; 40(40): 3297–317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641

67. Boerrigter BG, Waxman AB, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, Systrom DM. Measuring central pulmonary pressures during exercise in COPD: how to cope with respiratory effects. Eur Respir J 2014; 43(5): 1316–25. doi:10.1183/09031936.00016913

68. Andersen MJ, Wolsk E, Bakkestrøm R, Thomsen JH, Balling L, Dahl JS, et al. Hemodynamic Response to Rapid Saline Infusion Compared with Exercise in Healthy Participants Aged 20–80 Years. J Card Fail 2019; 25(11): 902–10. doi:10.1016/j.cardfail.2019.06.004

69. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Motoji Y, Correra A, Di Marco GM, et al. Clinical Relevance of Fluid Challenge in Patients Evaluated for Pulmonary Hypertension. Chest 2017; 151(1): 119–26. doi:10.1016/j.chest.2016.08.1439

70. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J 2019; 53(1): 1801897. doi:10.1183/13993003.01897-2018

71. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2019; 53(1): 1801899. doi:10.1183/13993003.01899-2018

72. Gräf S, Haimel M, Bleda M, Hadinnapola C, Southgate L, Li W, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. Nat Commun 2018; 9(1): 1416. doi:10.1038/s41467-018-03672-4

73. Song J, Eichstaedt CA, Viales RR, Benjamin N, Harutyunova S, Fischer C, et al. Identification of genetic defects in pulmonary arterial hypertension by a new gene panel diagnostic tool. Clin Sci 2016; 130(22): 2043–52. doi:10.1042/CS20160531

74. Strange G, Gabbay E, Kermeen F, Williams T, Carrington M, Stewart S, et al. Time from Symptoms to Definitive Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: The Delay Study. Pulm Circ 2013; 3(1): 89–94. doi:10.4103/2045-8932.109919

75. Armstrong I, Billings C, Kiely DG, Yorke J, Harries C, Clayton S, et al. The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients. BMC Pulm Med 2019; 19(1): 67. doi:10.1186/s12890-019-0827-5

76. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J Suppl 2019; 21(Supplement_K): K9–20. doi:10.1093/eurheartj/suz204

77. 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 2014; 73(7): 1340–9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203301

78. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jaïs X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Eur Respir Rev 2019; 28(153): 190023. doi:10.1183/16000617.0023-2019

79. Semalulu T, Rudski L, Huynh T, Langleben D, Wang M, Fritzler MJ, et al. An evidence-based strategy to screen for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2020; 50(6): 1421–7. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.02.013

80. Vandecasteele E, Drieghe B, Melsens K, Thevissen K, De Pauw M, Deschepper E, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in an unselected prospective systemic sclerosis cohort. Eur Respir J 2017; 49(5): 1602275. doi:10.1183/13993003.02275-2016

81. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, Denton CP, Doelberg M, Harutyunova S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. Eur Respir J 2018; 51(4): 1701197. doi:10.1183/13993003.01197-2017

82. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. Arthritis Rheum 2011; 63(11): 3522–30. doi:10.1002/art.30541

83. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. Arthritis Rheum 2005; 52(12): 3792–800. doi:10.1002/art.21433

84. Thakkar V, Stevens W, Prior D, Youssef P, Liew D, Gabbay E, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. Arthritis Res Ther 2013; 15(6): R193. doi:10.1186/ar4383

85. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Arthritis Res Ther 2015; 17(1): 7. doi:10.1186/s13075-015-0517-5

86. Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, Rabusa C, Nikpour M, Proudman S. Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. Arthritis Res Ther 2017; 19(1): 42. doi:10.1186/s13075-017-1250-z

87. Smith V, Vanhaecke A, Vandecasteele E, Guerra M, Paolino S, Melsens K, et al. Nailfold Videocapillaroscopy in Systemic Sclerosis–related Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Literature Review. J Rheumatol 2020; 47(6): 888–95. doi:10.3899/jrheum.190296

88. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, Rabusa C, Proudman SM, Nikpour M. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. BMC Pulm Med 2016; 16(1): 134. doi:10.1186/s12890-016-0296-z

89. Larkin EK, Newman JH, Austin ED, Hemnes AR, Wheeler L, Robbins IM, et al. Longitudinal Analysis Casts Doubt on the Presence of Genetic Anticipation in Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186(9): 892–6. doi:10.1164/rccm.201205-0886OC

90. 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. Eur Respir J 2021; 58(1): 2004229. doi:10.1183/13993003.04229-2020

91. Mancuso L. Management of portopulmonary hypertension: new perspectives. World J Gastroenterol 2013; 19(45): 8252-7. doi:10.3748/wjg.v19.i45.8252

92. Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: A prospective study. Hepatology 2003; 37(2): 401–9. doi:10.1053/jhep.2003.50060

93. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. Eur Respir J 2017; 49(2): 1601792. doi:10.1183/13993003.01792-2016

94. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Thromb Haemost 2014; 112(09): 598–605. doi:10.1160/TH13-07-0538

95. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2010; 36(3): 549–55. doi:10.1183/09031936.00057010

96. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation 2010; 122(2): 164–72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122

97. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2002; 40(4): 780–8. doi:10.1016/S0735-1097(02)02012-0

98. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012; 39(3): 589–96. doi:10.1183/09031936.00092311

99. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional Class Improvement and 3-Year Survival Outcomes in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension in the REVEAL Registry. Chest 2013; 144(1): 160–8. doi:10.1378/chest.12-2417

100. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2002; 39(7): 1214–9. doi:10.1016/S0735-1097(02)01744-8

101. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 2005; 25(2): 244–9. doi:10.1183/09031936.05.00054804

102. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 2018; 266: 229–35. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.053

103. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. Circ Cardiovasc Imaging 2019; 12(9): e009047. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009047

104. Fenstad ER, Le RJ, Sinak LJ, Maradit-Kremers H, Ammash NM, Ayalew AM, et al. Pericardial Effusions in Pulmonary Arterial Hypertension. Chest 2013; 144(5): 1530–8. doi:10.1378/chest.12-3033

105. Batal O, Dardari Z, Costabile C, Gorcsan J, Arena VC, Mathier MA. Prognostic Value of Pericardial Effusion on Serial Echocardiograms in Pulmonary Arterial Hypertension. Echocardiography 2015; 32(10): 1471–6. doi:10.1111/echo.12909

106. van der Bruggen CE, Handoko ML, Bogaard HJ, Marcus JT, Oosterveer FPT, Meijboom LJ, et al. The Value of Hemodynamic Measurements or Cardiac MRI in the Follow-up of Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Chest 2021; 159(4): 1575–85. doi:10.1016/j.chest.2020.10.077

107. Alabed S, Shahin Y, Garg P, Alandejani F, Johns CS, Lewis RA, et al. Cardiac-MRI Predicts Clinical Worsening and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. JACC Cardiovasc Imaging 2021; 14(5): 931–42. doi:10.1016/j.jcmg.2020.08.013

108. Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, Capener D, Tubman E, Elliot CA, et al. Identification of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Thresholds for Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2020; 201(4): 458–68. doi:10.1164/rccm.201909-1771OC

109. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, Barst RJ, Elliott CG, Gressin V, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2015; 46(1): 152–64. doi:10.1183/09031936.00004414

110. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M, et al. Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation 2018; 137(7): 693–704. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029254

111. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed with Pulmonary Arterial Hypertension. Chest 2012; 141(2): 354–62. doi:10.1378/chest.11-0676

112. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do Changes of 6-Minute Walk Distance Predict Clinical Events in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension? J Am Coll Cardiol 2012; 60(13): 1192–201. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.083

113. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, Ewert R, Lange TJ, Klose H, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Clin Res Cardiol 2018; 107(6): 460–70. doi:10.1007/s00392-018-1207-5

114. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, Frost AE, Benton WW, Benza RL. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. J Heart Lung Transplant 2015; 34(3): 362–8. doi:10.1016/j.healun.2014.08.020

115. Heresi GA, Rao Y. Follow-Up Functional Class and 6-Minute Walk Distance Identify Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. Lung 2020; 198(6): 933–8. doi:10.1007/s00408-020-00402-w

116. Souza R, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, et al. Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from the randomized SERAPHIN trial. PLoS One 2018; 13(3): e0193226. doi:10.1371/journal.pone.0193226

117. Khirfan G, Naal T, Abuhalimeh B, Newman J, Heresi GA, Dweik RA, et al. Hypoxemia in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension. PLoS One 2018; 13(1): e0191869. doi:10.1371/journal.pone.0191869

118. Provencher S, Chemla D, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2006; 27(1): 114–20. doi:10.1183/09031936.06.00042705

119. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 2013; 167(4): 1193–8. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.135

120. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, Vachiéry JL, Lamotte M, Sharples L, et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012; 40(6): 1410–9. doi:10.1183/09031936.00217911

121. Badagliacca R, Papa S, Poscia R, Valli G, Pezzuto B, Manzi G, et al. The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant 2019; 38(3): 306–14. doi:10.1016/j.healun.2018.11.015

122. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, et al. Assessment of Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Circulation 2002; 106(3): 319–24. doi:10.1161/01.CIR.0000022687.18568.2A

123. Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2022; 60(1): 2102311. doi:10.1183/13993003.02311-2021

124. Bouzina H, Rådegran G. Low plasma stem cell factor combined with high transforming growth factor-α identifies high-risk patients in pulmonary arterial hypertension. ERJ Open Res 2018; 4(4): 00035–2018. doi:10.1183/23120541.00035-2018

125. Chin KM, Rubin LJ, Channick R, Di Scala L, Gaine S, Galiè N, et al. Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation 2019; 139(21): 2440–50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039360

126. Frantz RP, Farber HW, Badesch DB, Elliott CG, Frost AE, McGoon MD, et al. Baseline and Serial Brain Natriuretic Peptide Level Predicts 5-Year Overall Survival in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. Chest 2018; 154(1): 126–35. doi:10.1016/j.chest.2018.01.009

127. Nikolic I, Yung LM, Yang P, Malhotra R, Paskin-Flerlage SD, Dinter T, et al. Bone Morphogenetic Protein 9 Is a Mechanistic Biomarker of Portopulmonary Hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199(7): 891–902. doi:10.1164/rccm.201807-1236OC

128. Maimaiti Y, Cheng H, Guo Z, Yu X, Tuohuti A, Li G. Correlation between serum GDF-15 level and pulmonary vascular morphological changes and prognosis in

patients with pulmonary arterial hypertension. Front Cardiovasc Med 2023; 10: 1085122. doi:10.3389/fcvm.2023.1085122

129. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, Christmann RB, Marijnissen RJ, Stawski L, et al. Proteome-wide Analysis and CXCL4 as a Biomarker in Systemic Sclerosis. N Engl J Med 2014; 370(5): 433–43. doi:10.1056/NEJMoa1114576

130. Caravita S, Dewachter C, Soranna D, D'Araujo SC, Khaldi A, Zambon A, et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. Eur Respir J 2018; 51(4): 1702427. doi:10.1183/13993003.02427-2017

131. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary Hypertension in Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2017; 69(13): 1718–34. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.051

132. Maron BA, Brittain 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 2020; 8(9): 873–84. doi:10.1016/S2213-2600(20)30317-9

133. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Pavelescu A, D'Andrea A, Di Marco GM, et al. A simple echocardiographic score for the diagnosis of pulmonary vascular disease in heart failure. J Cardiovasc Med 2017; 18(4): 237–43. doi:10.2459/JCM.0000000000000485

134. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. Eur Respir J 2010; 35(1): 105–11. doi:10.1183/09031936.00038709

135. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A, et al. Severe Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172(2): 189–94. doi:10.1164/rccm.200401-006OC

136. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest 2006; 129(3): 746–52. doi:10.1378/chest.129.3.746

137. Nakamura K, Akagi S, Ejiri K, Taya S, Saito Y, Kuroda K, et al. Pathophysiology of Group 3 Pulmonary Hypertension Associated with Lung Diseases and/or Hypoxia. Int J Mol Sci 2025; 26(2): 835. doi:10.3390/ijms26020835 PubMed PMID: 39859549

138. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. Eur Respir J 2021; 58(2): 2100944. doi:10.1183/13993003.00944-2021

139. Olsson KM, Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Huscher D, Pittrow D, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. Eur Respir J 2021; 58(2): 2101483. doi:10.1183/13993003.01483-2021

140. Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D, Benjamin N, Olsson KM, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with COPD. Chest 2021; 160(2): 678–89. doi:10.1016/j.chest.2021.02.012

141. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, Lamia B, Montani D, Canuet M, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective French multicenter cohort. J Heart Lung Transplant 2021; 40(9): 1009–18. doi:10.1016/j.healun.2021.04.021

142. Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, Kak A, Pandit LM. Admission for COPD Exacerbation Is Associated with the Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population. COPD (J Chronic Obstruc Pulmonary Dis) 2017; 14(5): 484–9. doi:10.1080/15412555.2017.1336209

143. Bax S, Bredy C, Kempny A, Dimopoulos K, Devaraj A, Walsh S, et al. A stepwise composite echocardiographic score predicts severe pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. ERJ Open Res 2018; 4(2): 00124–2017. doi:10.1183/23120541.00124-2017

144. Kiely DG, Levin DL, Hassoun PM, Ivy D, Jone P, Bwika J, et al. Statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). Pulm Circ 2019; 9(3): 1–32. doi:10.1177/2045894019841990

145. Klok FA, Delcroix M, Bogaard HJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2018; 16(6): 1040–51. doi:10.1111/jth.14016

146. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009; 33(2): 325–31. doi:10.1183/09031936.00087608

147. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41(4): 543–603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405

148. Narechania S, Renapurkar R, Heresi GA. Mimickers of chronic thromboembolic pulmonary hypertension on imaging tests: a review. Pulm Circ 2020; 10(1): 1–17. doi:10.1177/2045894019882620

149. Helmersen D, Provencher S, Hirsch AM, Van Dam A, Dennie C, De Perrot M, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline update. Can J Respir, Critical Care, Sleep Med 2019; 3(4): 177–98. doi:10.1080/24745332.2019.1631663

150. Vanderpool RR, Naeije R. Hematocrit-corrected Pulmonary Vascular Resistance. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198(3): 305–9. doi:10.1164/rccm.201801-0081PP

151. Xu Z, Li Q, Zhang C, Wang Q, Gu H, He Y. Viscosity-Corrected Pulmonary Vascular Resistance Index in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2024; 210(6): 831–4. doi:10.1164/rccm.202401-0234LE

152. Hopkins KD, Weeks DL. Tests for Normality and Measures of Skewness and Kurtosis: Their Place in Research Reporting. Educ Psychol Meas 1990; 50(4): 717–29. doi:10.1177/0013164490504001

153. Khangoora V, Bernstein EJ, King CS, Shlobin OA. Connective tissue disease-associated pulmonary hypertension: A comprehensive review. Pulm Circ 2023; 13(4): e12276. doi:10.1002/pul2.12276

154. Jone PN, Ivy DD, Hauck A, Karamlou T, Truong U, Coleman RD, et al. Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail 2023; 16(7): e00080. doi:10.1161/HHF.0000000000000080

155. Ferrero P, Constantine A, Chessa M, Dimopoulos K. Pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease with a left-to-right shunt: phenotypic spectrum and approach to management. Front Cardiovasc Med 2024; 11: 1360555. doi:10.3389/fcvm.2024.1360555

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı

"Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında ilgili belge açık erişime kapatılmıştır"