

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PULMONER HİPERTANSİYON HASTALARINDA
KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ PARAMETRELERİNİN
KLİNİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ogtay MUSAYEV

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. L. Meral KAYIKÇIOĞLU

İZMİR

2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. İnan Soydan olmak üzere, tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tezim ile ilgili ve her konuda yardımını esirgemeyen, istatistik analizi dahi büyük istek ve özveri ile yapan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. L. Meral Kayıkçıoğlu'na en içten sevgi ve saygılarımı sunar, sonsuz teşekkür ederim.

PAH merkezinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Hakan Kültürsay'a ve Sayın Prof. Dr. Sanem Nalbantgil'e sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız, destek, hoşgörü ve dostluklarını esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız ve yardımlarını esirgemeyen kardiyoloji klinđi bütün hemşire ve personel arkadaşlara, Holter laboratuvarında Meral ve Ayten Hanım'a, hemşire İpek Hanım'a, çok sevdiğim ve hiç unutamayacağım bütün ekokardiyografi laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Beni bugünlere binbir zorluklar ve fedakarlıklarla yetiştiren, maddi ve manevi desteklerini hiç eksik etmeyen sevgili Ana'ma ve Ata'ma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, sonsuz desteğini ve sevgisini sürekli hissettiğim, uzmanlık eğitimim boyunca fedakarlıktan yorulmayan eşim Dr. İrade Musayeva'ya ve manevi desteğinden dolayı oğlum Ahmet'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ogtay MUSAYEV

İzmir, 2011

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Pulmoner Hipertansiyon.....	2
2.2. Kalp Hızı Değişkenliği	25
3. Gereç ve Yöntem	35
4. Bulgular.....	45
5. Tartışma	67
6. Sonuç ve Öneriler	76
7. Özet.....	77
8. Summary	79
9. Kaynaklar	81

TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

- Tablo 1. PH'nin klinik sınıflandırması
- Tablo 2. PH patofizyolojisinde yer alan mediatörlerin özellikleri
- Tablo 3. PH'nin varlığını saptamada ekokardiyografik takdiri ölçütler.
- Tablo 4. DSÖ Pulmoner Hipertansiyon fonksiyonel sınıflandırması.
- Tablo 5. KHD'nin zaman bağımlı ölçüm parametreleri
- Tablo 6. KHD'nin frekans bağımlı ölçüm parametreleri
- Tablo 7. Birbiri ile korelasyonu olan KHD parametreleri
- Tablo 8. KHD parametrelerinin normal değerleri
- Tablo 9. Dışlanan hastaların özellikleri
- Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri
- Tablo 11. Elektrokardiyografik bulguların karşılaştırılması
- Tablo 12. Transtorasik ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 13. Transtorasik ekokardiyografideki doppler bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 14. Bazal Holter EKG bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 15. Zaman bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo 16. Frekans bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo 17. Pulmoner hipertansiyon grubunun klinik özellikleri
- Tablo 18. PH grubunun fizik müayene bulguları
- Tablo 19. PH grubunun ilaç kullanım özellikleri
- Tablo 20. PH grubunda KHD'yi etkileyen ilaç kullanımına göre Holter EKG verilerinin karşılaştırılması
- Tablo 21. DSÖ fonksiyonel sınıf derecesine göre PH klinik parametrelerinin değişimi
- Tablo 22. DSÖ fonksiyonel sınıf derecesine göre KHD parametrelerinin değişimi
- Tablo 23. İzlem süresinde PH grubunda gelişen olumsuz olaylar
- Tablo 24. PH grubunun tanı alma ve takip süresi
- Tablo 25. Takip süresinde ölen PH hastalarının özellikleri
- Tablo 26. Laboratuar ve EKG bulguları ile Olumsuz Olaylar arasında ilişki
- Tablo 27. EKO ve Klinik parametreler ile Olumsuz Olaylar arasında ilişki
- Tablo 28. Hemodinamik parametreler ile tüm olumsuz olaylar arasında bağlantı
- Tablo 29. Olay gelişimine göre PH grubunun bazal Holter EKG bulguları

- Tablo 30. Olay gelişimine göre PH grubunun zaman bağımlı KHD parametreleri
- Tablo 31. Olay gelişimine göre PH grubunun frekans bağımlı KHD parametreleri
- Tablo 32. Ölüm gelişmesine göre PH grubunun bazal Holter EKG bulguları
- Tablo 33. Ölüm gelişmesine göre PH grubunun zaman bağımlı KHD parametreleri
- Tablo 34. Ölüm gelişmesine göre PH grubunun frekans bağımlı KHD parametreleri
- Tablo 35. KHD parametrelerinin Tüm Olaylar ve Ölüm ile ilişkisi

- Şekil 1. Pulmoner Hipertansiyonun tanısal algoritması
- Şekil 2. PAH hastalarının ağırlık derecesini, stabilitesini ve prognozu değerlendirmede önemi kabul edilmiş parametreler
- Şekil 3. PAH hastalarında kanıta dayalı tedavi algoritması

KISALTMALAR

6DYT	:	6 Dakika yürüme testi
AEV	:	Atriyal erken vuru
APAH	:	İlişkili (Associated) pulmoner arteriyel hipertansiyon
ASD	:	Atriyal septal defekt
AV	:	Atriyovenriküler
BDH	:	Bağ dokusu hastalığı
BMPR2	:	Kemik morfojenik protein reseptörü tip II
BNP	:	Beyin natriüretik peptid
CW	:	Devamlı akım
DKH	:	Doğumsal kalp hastalığı
DM	:	Diyabetes Mellitus
DSÖ-FS	:	Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı
EKG	:	Elektrokardiyografi
ERA	:	Endotelin reseptör antagonisti
ESC	:	Avrupa Kardiyoloji Derneği
HF	:	Yüksek frekans
HFnu	:	Normalize edilmiş yüksek frekans
HIV	:	İnsan bağışıklık eksikliği virüsü
İPAH	:	İdyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
KHD	:	Kalp hızı değişkenliği
Kİ	:	Kardiyak indeks
KKB	:	Kalsiyum kanal blokeri
KTEPH	:	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
KY	:	Kalp yetmezliği
LF	:	Düşük frekans
LFnu	:	Normalize edilmiş düşük frekans
NO	:	Nitrik oksid
PA	:	Pulmoner arter
PAB	:	Pulmoner arter basıncı
PAH	:	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAZ	:	Pulmoner akselerasyon amanı
PDA	:	Patent duktus arteriozus
PDE5I	:	Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü
PH	:	Pulmoner hipertansiyon
PKUB	:	Pulmoner kapiller uç basıncı
pNN50	:	NN50 sayısının toplam tüm NN sayısına oranı

PPH	:	Portopulmoner hipertansiyon
PVOH	:	Pulmoner venooklüziv hastalık
PVR	:	Pulmoner vasüler direnç
PW	:	Noktasal akım
RMSSD	:	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü
SağA	:	Sağ atriyum
SağAA	:	Sağ atriyum alanı
SağAV	:	Sağ atriyum hacmi
SağV	:	Sağ ventrikül
SağVDA	:	Sağ ventrikülün diyastolik alanı
SağVDSV	:	Sağ ventrikülün diyastol sonu hacmi
SağVEZ	:	Sağ ventrikülün ejeksiyon zamanı
SağVFAD	:	Sağ ventrikülün fraksiyonel alan değişimi
SağVIVGZ	:	Sağ ventrikülün izovolumetrik gevşeme zamanı
SağVIVKZ	:	Sağ ventrikülün izovolumetrik kasılma zamanı
SağVMPI	:	Sağ ventrikülün miyokard performans indeksi
SağVSA	:	Sağ ventrikülün sistolik alanı
SağVSDK	:	Sağ ventrikülün serbest duvar kalınlığı
SağVSSV	:	Sağ ventrikülün sistol sonu hacmi
SDANN	:	Çalışma süresi boyunca 5 dk'lık kayıtlarda ortalama NN aralığının standart sapması
SDNN	:	Bütün vurular arasındaki (NN) farkların standart sapması
SDNNİ	:	5 dk'lık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
SFT	:	Solunum fonksiyon testleri
SolA	:	Sol atriyum
SolV	:	Sol ventrikül
SPAB	:	Sistolik pulmoner arter basıncı
SSK	:	Sağ kalp kateterizasyonu
TAPSE	:	Triküspit anülüsün planimetrik sistolik esneme mesafesi
Tİ	:	Triangular indeks
TY	:	Triküspit yetmezliği
ULF	:	Ultra düşük frekans
VEV	:	Ventriküler erken vuru
VLF	:	Çok düşük frekans
VSD	:	Ventriküler septal defekt

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon (PH), dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncında ortalama PAB \geq 25 mmHg olması şeklinde tanımlanan hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur. PAH, özellikle distal (<500 μ m çapındaki) pulmoner arterlerde medial hipertrofi, intimada proliferatif ve fibrotik değişiklikler (konsantrik, eksantrik), perivasküler enflamatuvar infiltrasyon ve trombotik lezyonların oluşumu sonucunda gelişen pulmoner vasküler direnç (PVR) artışı ile karakterizedir. Pulmoner vasküler direnç artışı da progresif olarak sağ kalp yetersizliğine ilerlemektedir. Hastalığın esas seyri de sağ ventrikülün durumu belirlemektedir. Sağ ventrikül yetersizliği geliştikten sonra genel durum hızla bozulmakta ve yeni ajanlarla bile tedavide beklenen etki alınmamaktadır.

Zaman içerisindeki sinüs hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanan kalp hızı değişkenliği (KHD), diğer bir ifade ile ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmalarıdır. KHD ölçümü, sempatetik-parasempatetik denge hakkında bilgi verdiğinden kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuvar sistemin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. KHD analizi, seçilmiş hasta popülasyonlarında mortalite riskini belirlemede ve otonomik uyarımlara sinoatriyal yanıtları değerlendirmede oldukça yararlı bilgiler sunmaktadır. Deprese olmuş (azalmış) KHD'nin klinik önemi 2 alanda ispat edilmiştir: 1) Akut miyokard infarktüsü sonrası risk belirlemede ve 2) Diyabetik nöropatide erken uyarıcı bir işaret olarak.

Pulmoner Hipertansiyon hastalarında kalp hızı değişkenliğini araştıran çalışmalar sayıca çok azdır (68,69). Erişkin PH'lu hastalarda KHD parametrelerinin hastanın klinik durumu ile ilgisini ve prognostik gösterge olarak önemini gösteren klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu noktadan hareketle planlanan bu çalışmada PH'lu hastalarda bütün KHD parametrelerini (zamansal ve frekans ölçümleri) değerlendirmek, bunların klinik bulgular ile ilişkisini saptamak ve özellikle izlem süresinde prognostik belirteç olarak önemini ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Hipertansiyon

2.1.1. Tanım

Pulmoner hipertansiyon (PH), dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) ≥ 25 mmHg olması şeklinde tanımlanan hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur (1,2). PAB, pulmoner arter kan akımı ve pulmoner vasküler direnci (PVR) tarafından belirlenir (Basıncı = akım X direnç). Deniz seviyesinde sistolik PAB 15-25 mmHg, diyastolik PAB 5-10 mmHg ve ortalama PAB 10-18 mmHg iken yüksek seviyelerde ise sistolik PAB 15-35, diyastolik PAB 5-14, ortalama PAB ise 10-25 mmHg'dir (3). Cinsten ve etnik kökenden bağımsız olan ortalama PAB (14 ± 3 mmHg), egzersiz ve yaşla artmaktadır. Ortalama PAB, < 30 yaş 12.8 ± 3.1 mmHg, 30-50 yaş arası 12.9 ± 3 mmHg, 50 yaş üzerinde ise 14.7 ± 4 mmHg olarak bildirilmiştir (4).

2.1.2. Klinik Sınıflandırma

Pulmoner hipertansiyon, çok farklı klinik patolojilerin sonucunda gelişebilmektedir. Özellikle altta yatan etioloji hastanın yaşam süresi ve tedavisini etkilemektedir. Bu nedenle PH tanısı konduktan sonra mutlaka PH sınıflanmasının belirlenmesi gerekmektedir. Halen kullanılan ve genel kabul görmüş sınıflama 2008'de Dana Point (Kalifornia)'da yapılan IV Dünya PH Sempozyumunda kabul edilen sınıflamadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) de 2009 yılında yayımlanan PH Tanı ve Tedavi Kılavuz'unda Dana Point sınıflamasını kabul etmiştir (5). Dana Point sınıflamasında daha önce kullanılan Evian-Venice sınıflamasının genel yapısı korunmuş, bazı konularda tanımlar yeniden ele alınmış, yeni kanıtlara dayalı gruplar gözden geçirilmiştir (Tablo 1). Sporadik olgularda da özgül gen mutasyonları saptandığı için "ailesel PAH" terimi yerine "**kalıtsal PAH**" terimi benimsenmiştir. İdiyopatik PAH (İPAH) ile benzer histopatolojik ve klinik özellikleri gösteren durumlar "**İlişkili PAH**" (APAH, Associated PAH) adı altında gruplandırılmıştır. Bu başlık altında bağ dokusu hastalığı (BDH), HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon, doğumsal kalp hastalığı (DKH) ve şistozomiyazis yer almaktadır (6). Orak hücre

hastalığı gibi kronik hemolitik anemiler, talasemi, kalıtsal sferositoz, stomatositoz ve mikroanjyopatik hemolitik anemi de PAH'a neden olabilir ve bunlar da APAH formları arasına dahil edilmişlerdir (7).

Tablo 1. PH'nin klinik sınıflandırması (Dana Point, 2008).

<p>1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)</p> <ul style="list-style-type: none">1.1. İdiyopatik1.2. Kalıtsal<ul style="list-style-type: none">1.2.1. BMPR21.2.2. ALK1, endoglin (kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile birlikte ya da tek başına)1.2.3. Bilinmeyen1.3. İlaçlara ve toksinlere bağlı1.4. Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH)<ul style="list-style-type: none">1.4.1. Bağ dokusu hastalıkları1.4.2. HIV enfeksiyonu1.4.3. Portal hipertansiyon1.4.4. Doğumsal kalp hastalığı1.4.5. Şistozomiyaz1.4.6. Kronik hemolitik anemi1.5. Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu <p>1' Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz</p> <p>2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon</p> <ul style="list-style-type: none">2.1. Sistolik işlev bozukluğu2.2. Diyastolik işlev bozukluğu2.3. Valvüler hastalık <p>3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon</p> <ul style="list-style-type: none">3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı3.2. İnterstisyel akciğer hastalığı3.3. Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar3.4. Uykuda solunum bozuklukları3.5. Alveoler hipoventilasyon bozuklukları3.6. Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak3.7. Gelişimsel anormallikler <p>4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon</p> <p>5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH</p> <ul style="list-style-type: none">5.1. Hematolojik bozukluklar: miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi5.2. Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz, nörofibromatoz, vaskülit5.3. Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları5.4. Diğerleri: tümöral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek yetersizliği
<p><i>ALK-1 = aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 geni; APAH = diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon; BMPR2 = kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2; HIV = insan bağışıklık eksikliği virüsü; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon.</i></p> <p><i>ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır (European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537).</i></p>

Pulmoner venooklüzif hastalık (PVOH) ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz bazı özellikleri İPAH'a benzediği, ancak bir dizi farklılığı da bulunduğu için, ayrı bir kategori oluşturması, ancak PAH'tan bütünüyle ayrılmaması gerektiği kanısına varılmış ve klinik 1' grubu olarak adlandırılmıştır (Tablo 1).

2.1.3. Prevalans

Eski kayıtlarda pulmoner hipertansiyonun (özellikle İPAH) genel popülasyondaki sıklığının milyonda 1-2 olduğu ve kadınlarda erkeklerden 2-3 kat sık gözlemlendiği bildirilmiştir (8). Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ama tanı sırasında ortalama yaş 36.4 olarak bulunmuştur. Etnik bir farklılık gözlenmemiştir (9).

Pulmoner hipertansiyon gruplarının prevalansına ilişkin karşılaştırmalı epidemiyolojik veriler yoktur. 4579 hastanın ekokardiyografik incelemesinde PH prevalansının (PA sistolik basıncının >40 mmHg olması şeklinde tanımlanmıştır) %10.5 olduğu belirlenmiştir. PH saptanan 483 olgunun %78.7'sinde sol kalp hastalığı (2. grup), %9.7'sinde akciğer hastalıkları ve hipoksi (3. grup), %4.2'sinde PAH (1. grup), %0.6'sında KTEPH (4. grup) saptanmış, %6.8'inde ise tanı belirlenememiştir (10).

Yeni kayıtlarda erişkin nüfusta en düşük PAH prevalansı milyonda 15 ve en düşük İPAH prevalansı milyonda 5.9'dur. Erişkin nüfusta en düşük PAH insidansı ise yıl başına milyonda 2.4 olgudur (12). İskoçya'dan ve diğer bazı ülkelerden bildirilen son verilerde Avrupa'da genel nüfusta PAH prevalansının milyonda 15-50 arasında değiştiği doğrulanmaktadır (11). Fransız kayıtlarında PAH hastalarının %39.2'sinde İPAH saptandığı, %3.9'unda da aile öyküsünde PAH olduğu bildirilmektedir. APAH altgrubundaki hastaların %15.3'ünde BDH (esas olarak sistemik skleroz), %11.3'ünde DKH, %10.4'ünde portal hipertansiyon, %9.5'inde anoreksijenlerle bağlantılı PAH, %6.2'sinde ise insan bağışıklık eksikliği virüsü (HIV) enfeksiyonu kayda alınmıştır (12). Avusturalyada 184 skleroderma hastasından 24'ünde (%13) SKK ile teyit edilen PAH bulunmuştur (13).

Dekompanse karaciğer hastalıkları içinde portal hipertansiyon oranı %5-6 oranında saptanmıştır (15). Belçika kaynaklı veri kayıt sisteminde DKH'ye bağlı PH oranı tahmini olarak milyonda 2 bulunmuştur (16).

Ülkemizde herhangi bir epidemiyolojik çalışma olmaması nedeniyle Türkiye'deki PAH sıklığı, nedenleri ve olayın boyutu bilinmemektedir. Ancak tek merkezli (Ege Üniversitesi) yayımlanan bir çalışmada PH tanısı kesinleşen 70 hastanın yaş ortalaması 47 ± 16 yıl ve %61'i kadındı. DKH %27, kronik tromboembolik PH (KTEPH) %24, BDH (skleroderma) %14, İPAH %8, diyastolik disfonksiyona bağlı pulmoner hipertansiyon %3, akciğer patolojileri %3, PVOH %2, portal hipertansiyon %1 ve HIV enfeksiyonu %1 oranında saptanmış (14).

KTEPH prevalansının ise akut pulmoner emboli sonrası %3.8'e kadar çıktığı saptanmış (17), ayrıca pulmoner emboli veya derin ven trombozu atağı geçirmeden de gelişebileceği gösterilmiştir (18).

2.1.4. Patofizyoloji

Etiyolojik faktörler farklı olsa da tüm PAH hastalarında, özellikle distal (<500 µm çapındaki) pulmoner arterlerde medial hipertrofi, intimada proliferatif ve fibrotik değişiklikler (konsantrik, eksantrik), orta şiddette perivasküler enflamatuvar infiltrasyonlarla seyreden adventisyal kalınlaşma, kompleks lezyonlar (pleksiform, dilate lezyonlar) ve trombotik lezyonlar gelişmektedir. Tüm PAH grupları için prototip olarak kabul edilen bu değişiklikler PVR artışı ile karakterizedir. PVR artışı da progresif olarak sağ kalp yetmezliğine ilerlemektedir. Hastalığın esas seyrini de sağ ventrikülün durumu belirlemektedir (19-21).

PAH gelişen hastaların pulmoner damarlardaki histopatolojik değişiklikler Heath ve Edwards tarafından DKH'na bağlı PAH gelişen hastalarda tanımlanmış ve aşağıdaki şekilde evrelendirilmiştir.

Evre I: Küçük pulmoner arter ve arteriollerde mediyal hipertrofi.

Evre II: Mediyal hipertrofiye ek olarak intimal hiperplazi.

Evre III: Vasküler lümeninde daralmayla beraber intimal hiperplazi ve fibrozis.

Evre IV: Pulmoner arter ve arteriyollerde pleksiform lezyonlar ve dilatasyon.

Evre V: İntimal fibrozisin hiyalinizasyonu, kompleks pleksiform, anjiomatöz ve kavernöz lezyonlar.

Evre VI: Nekrotizan arterit.

Evre III'e kadar olan pulmoner damarlardaki değişiklikler kısmen geri dönüşümlü olsada, evre IV-VI'daki damarsal değişiklikler geri dönüşümsüzdür (22).

KTEPH'de ise elastik pulmoner arterlerin medial tabakasına sıkıca tutunarak normal intimanın yerine geçen organize trombüsler lümeni bütünüyle tıkayabileceği gibi, farklı derecelerde darlık, ağ ve bantlar da oluşturabilir. İlginç olarak tıkalı olmayan alanlarda da PAH'tan ayırt edilemeyen bir pulmoner arteriyopati (pleksiform lezyonlar da dahil) gelişebilir (23,24).

Bu hasarı başlatan süreçler kesin olarak henüz bilinmemekle birlikte, PAH biyopatolojisinde çeşitli biyokimyasal yolları ve hücre tiplerini ilgilendiren birden çok faktörün rolü olduğu kabul edilmektedir. Aşırı vazokonstriksiyonun düz kas hücrelerindeki potasyum kanallarının anormal işlevi ya da ekspresyonuyla ve endotel işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonu nitrik oksid (NO) ve prostasiklin gibi vazodilatatör ve antiproliferatif maddelerin üretiminde kronik yetersizliğe ve tromboksan A₂ ve endotelin-1 gibi vazokonstriktör ve proliferatif maddelerin aşırı ekspresyonuna yol açmaktadır (Tablo 2). Bu anormalliklerin çoğu vasküler tonus artışına neden olmakta ve endotel, düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücre tiplerini ilgilendiren proliferatif değişiklikler sonucunda vasküler yeniden biçimlenmeyi teşvik etmektedir (19-21,25).

Tablo 2. PH patofizyolojisinde yer alan mediatörlerin özellikleri

Mediatör	Pulmoner damar tonusuna etkisi	Hemostatik etki	Hücresel etki	Klinik durum
Prostasiklin	Vazodilatasyon	Trombosit fonksiyonlarının baskılanması	Düz kas ve endotel hücre proliferasyonunun engellenmesi	PH azalır
Tromboksan A₂	Vazokonstriksiyon	Trombosit fonksiyon aktivitesi	-	PH artar
Endotelin-1	Vazokonstriksiyon	-	Düz kas hiperplazisi	PH artar
Nitrik oksit	Vazodilatasyon	Trombosit fonksiyonlarının baskılanması	Düz kas ve endotel hücre proliferasyonunun engellenmesi	PH azalır

2.1.5. Genetik

Kalıtsal PAH saptanan olguların %70'inde 'kemik morfojenik protein reseptörü tip II' (BMP2) geninde "germline" mutasyonlar saptanmıştır. Sporadik olgularda ise aynı gendeki mutasyon oranı %11-40 arasında değişmektedir (26). Diğer bir mutasyon ise 'aktivin reseptörü benzeri kinaz tip-1 (ALK1) geninde izlenmektedir. Her iki gen, dönüştürücü büyüme faktörü β üst ailesinden (TGF- β) olan reseptörleri kodlamaktadır. Bu reseptörlerin vasküler hücre proliferasyonunu kontrol ettikleri bildirilmiştir. Hereditör hemorajik telanjektaziye neden olan endoglin (ENG) reseptör mutasyonunun da PAH'a neden olabileceği bildirilmiştir. ALK1 ve ENG reseptör mutasyonları kişisel ya da ailesel öyküsünde kalıtsal hemorajik telanjektazi (Osler-Weber-Rendu sendromu) bulunan PAH hastalarında saptanmaktadır (28,29).

Kalıtsal geçiş otozomal dominant olup, kadınlarda daha sık izlenmektedir, kadın/erkek oranı 1.7/1 olarak bildirilmektedir. Heterozigot BMP2 mutasyonu fenfluramine bağlı ve DHK sonucunda gelişen PAH olgularının küçük bir bölümünde saptanmıştır (30). Skleroderma veya HIV olgularında ise PAH ile bu gen arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kalıtsal ve idiyopatik PAH olgularında klinik gidiş benzerdir. Kalıtsal olan olgularda başlangıç yaşı daha genç ve tanı sırasındaki hemodinamik veriler daha ağır olmakla beraber sağ kalım benzer oranda bulunmuştur (27). BMP2 mutasyonu olan olguların kalsiyum kanal blokerleri ile tedaviden yarar görmedikleri bildirilmiştir (30).

2.1.6. Klinik Bulgular

PH etiyojisi multifaktoriyal olduğu için altta yatan hastalığa bağlı klinik bulgular ve semptomlar çok değişkendir. İlk evrede hastalığın bulguları ve semptomları farklı ola bilse, ileri evrede, özellikle sağ kalp yetmezliği geliştikten sonra benzer klinik bulgular ve semptomlar görülmektedir.

PH semptomları spesifik olmadığı gibi, hastalığın klinik evresine göre de şikayetler ve bulgular değişmektedir. Hastalar nefes darlığı, soluksuz kalma, halsizlik, bitkinlik, yorgunluk, göğüs ağrısı, öksürük, kanlı öksürük (hemoptizi),

bayılma (senkop), karında şişlik, çarpıntı gibi şikayetlerle başvurabilirler. İsrirahat halinde ise şikayetler hastalığın ileri evresinde görülmektedir (19).

Fiziksel bulgulardan, pulmoner odakta ikinci kalp sesinde (P2) şiddetlenme, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm, pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm ve sağ ventrikül'e (SağV) ait üçüncü kalp sesi (S3) duyulur. Daha ileri evrelerde ise jüğüler venöz dolgunluk, hepatomegali, periferik ödem ve assit gelişebilir.

Fizik bakıda PH nedenine ışık tutan ipuçları da saptanabilir. Sklerodermada telenjiyektazi, parmak uçlarında ülserler ve sklerodaktili görülür, inspiratuar raller ise interstisyel akciğer hastalığına işaret edebilir. Spider nevuslar, testiküler atrofi ve palmar eritem gibi karaciğer hastalığı işaretleri göz önünde bulundurulmalıdır. PAH'ta parmaklarda çomaklaşma saptanırsa, DKH ya da PVOH gibi diğer tanı seçeneklerinin araştırılması önerilmektedir (1,19).

2.1.7. Tanısal Yöntemler

2.1.7.1. Elektrokardiyografi (EKG)

EKG'de SağV hipertrofisi ve yüklenme (strain) bulgusu, sağ atriyal dilatasyon görülmesi PH'yi düşündüren ya da destekleyen bulgulardır, ancak tanı koydurucu değildir. İPAH hastalarının %87'sinde EKG'de SağV hipertrofisi, %79'unda ise sağ aks deviyasyonu vardır (31). PH'de, EKG'nin duyarlılığı (%55) ve özgülüğünün (%70) düşük olması tarama yöntemi olarak kullanmasına izin vermemektedir (1). İleri evrelerde hastanın klinik tablosunun ağırlaşmasına yol açan supraventriküler aritmiler (atriyal flutter, atriyal fibrilasyon) sık görüldüğü için takip döneminde EKG'nin önemi büyüktür (32).

2.1.7.2. Toraks Grafisi

İPAH hastalarının %90'ında tanı sırasında toraks grafisinde patolojik bulgular saptanmaktadır (31). Santral pulmoner arterde dilatasyon, buna karşılık periferik kan

damarlarında kayıplar (budanma) gözlemlenir. Daha ileri olgularda sağ atriyumda ve SağV'de genişleme görülebilir. Toraks grafisi tabloyla ilişkili akciğer hastalıklarının (3. grup, Tablo 1) ve sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonun (2. grup, Tablo 1) dışlanması kolaylaştırır. PH derecesi radyografik anormalliklerin boyutuyla doğru orantılı değildir (1).

2.1.7.3. Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT) ve arteriyel kan gazları, altta yatan hava yolu ya da akciğer parankim hastalığının tabloya katkısını gösterir. PAH hastalarında genellikle akciğerde karbon monoksit difüzyon kapasitesi düşüktür (tipik olarak beklenenin %40–80'i arasında) ve akciğer hacimlerinde hafif-orta derecede azalma vardır. Dinlenme halinde arteriyel oksijen gerilimi normaldir ya da normalin yalnızca biraz altındadır ve arteriyel karbon dioksit gerilimi alveoler hiperventilasyon nedeniyle azalmıştır. SFT'deki ve kan gazındaki değişikliklere göre PH'nin akciğer hastalıklarına veya hipoksiye bağlı (3.grup) olduğu yönünde karar verilebilir (1,19).

2.1.7.4. Ekokardiyografi

Transtorasik Ekokardiyografi (TTE), PH şüphesi olan hastaların erken taramasında kullanılan en önemli yöntemdir. Bu yöntemle hem kuşku edilen hastalarda PH bulgularının varlığı araştırılmakta, en önemli bulgu olan SPAB ölçülmekte, hem de PH'nin nedenleri saptanmaktadır. Özellikle DKH'ye bağlı PAH ve sol kalp hastalığına bağlı PH'yi (2.grup) saptamada TTE en önemli yöntemdir.

Pulmoner arter basıncı, TTE ile noninvazif olarak hesaplanabilmektedir. Devamlı-dalga (CW) Doppler yöntemi ile triküspid yetmezlik (TY) akımının geri kaçış hızı (V) ölçülebilir. Basitleştirilmiş Bernoulli denklemi ($P=4V^2$) kullanılarak triküspid kapaktan sistolik basınç farkı hesaplanabilir. Hesaplanan basınç değeri ile inferior vena kavanın çapı ve bu venin solunum sırasındaki değişkenliği göz önüne alınarak hesaplanan sağ atriyum basıncı (çoğu zaman sabit bir değer olarak 5 ya da 10 mmHg esas alınmakta) toplanarak sistolik PAB (SPAB) değeri tahmin edilebilir

(SPAB = TY basınç gradyanı + hesaplanan sağ atriyal basınç). Pulmoner darlık yoksa, SağV sistolik basıncı ile PAB eşit kabul edilir.

Tablo 3. PH'nin varlığını saptamada ekokardiyografik ölçütler.

Ekokardiyografik Tanı	Sınıf	Düzye
PH olasılık dışı Triküspit gerikaçış hızı ≤ 2.8 m/s, Sistolik PAB ≤ 36 mmHg ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik bulgular yok.	I	B
PH mümkün Triküspit gerikaçış hızı ≤ 2.8 m/s, Sistolik PAB ≤ 36 mmHg, ama PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik bulgular var. Triküspit gerikaçış hızı: 2.9–3.4 m/s, Sistolik PAB: 37–50 mmHg ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler var ya da yok	IIa IIa	C C
PH olası Triküspit gerikaçış hızı >3.4 m/s, Sistolik PAB >50 mmHg ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik bulgular var ya da yok	I	B
PH taramasında egzersiz sırasında Doppler ekokardiyografi önerilmektedir.	III	C
<i>ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır (European Heart Journal 2009;30, 2493–2537).</i> <i>PH: pulmoner hipertansiyon, PAB: pulmoner arter basıncı</i>		

Ventriküler septal defekt (VSD), patent duktus arteriosus (PDA), sistemik-pulmoner arter arasında şant bulunan hastalarda, şanttan elde edilen sistolik velosite kullanılarak SağV basıncı veya PAB hesaplanabilir. Koldan ölçülen sistolik basınçla eşit olduğu varsayılan sol ventrikül (aort basıncına eşittir) basıncından VSD veya PDA üzerinde ölçülen sistolik basınç çıkarıldığında SağV veya PA basıncı hesaplanmış olur.

Ekokardiyografik değerlendirmede PH şüphesi olan tüm olgulara triküspit gerikaçış hızından bağımsız olarak PH'den kuşulanılmasına neden olacak ya da bu

kuşkuyu kuvvetlendirecek diğer ekokardiyografik bulgular araştırılmalıdır. Sağ atriyum ve SağV'de genişleme, normal veya küçük sol ventrikül (SolV) boyutları (SolV'ün "D" şeklini alması), inrerventriküler septumun anormal paradoksal hareketi (artmış SağV basınç yüküne bağlı), pulmoner kapak gerikaçış hızında artış ve pulmoner akselerasyon zamanının (PAZ) kısa olması bunlar arasında yer alır. SağV duvar kalınlığında artış ve dilate ana pulmoner arter de PH'yi düşündürür; ancak bunlar daha çok hastalığın ileri evrelerinde görülür.

ESC'nin "PH Çalışma Grubu" tarafından, triküspit doruk gerikaçış hızını, dinlenme halinde Doppler ile hesaplanan SPAB'ı (normal sağ atriyal basıncın 5 mmHg olduğu varsayılarak) ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik bulguları temel alarak, PH'nin varlığını saptamada kullanılmasını önerdiği ölçütler Tablo 3'de sunulmuştur (1).

2.1.7.5. Ventilasyon/Perfüzyon Akciğer Sintigrafisi

Pulmoner hipertansiyon tanısı konduktan sonra KTEPH varlığını saptamak için ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi yapılmaktadır. Duyarlılığı bilgisayarlı tomografi (BT)'den daha yüksek olduğu için, KTEPH hastalarını saptamada ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi öncelikli tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinde normal ya da düşük olasılık sonucu alınması durumunda KTEPH tanısı %90–100 duyarlılıkla ve %94–100 özgüllükle dışlanabilir (33). PAH hastalarında ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi normal çıkabilir, ancak perfüzyonda periferde eşleştirilemeyen ve segmental olmayan küçük defektler de saptanabilir.

2.1.7.6. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi, Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi ve Pulmoner Anjiyografi

Yüksek çözünürlüklü BT (YÇBT), akciğer parankimini ayrıntılı olarak görüntüler ve interstisyel akciğer hastalığı, amfizem gibi PH'ye neden olan akciğer hastalıklarının tanısını kolaylaştırır. YÇBT'de yaygın santral buzlu cam görünümü

ve interlobüler septumlarda kalınlaşma, interstisyel ödem değişiklikleri PVOH'u düşündürür (34).

KTEPH hastalarında cerrahi tedavinin (endarterektomi) uygunluğunu belirlemede kontrastlı BT anjiyografi kullanılmaktadır. BT anjiyografide, pulmoner arterlerde tam tıkanma, bantlar ve ağlar (web) gibi tipik anjiyografik KTEPH bulguları olarak kabul edilmektedir. Bu bulgularla birlikte intimal düzensizliklerin görülmesi doğru ve güvenilir biçimde KTEPH'i saptayabilmektedir. (35,36).

Bazı merkezler KTEPH'de, endarterektomiden fayda görecektir hastaların saptanması amacıyla geleneksel pulmoner anjiyografi kullanımını devam ettirmektedir (37).

2.1.7.7. Kan Testleri ve İmmünoloji

Bütün hastalarda rutin biyokimya, hematoloji ve tiroid işlev testleri yapılmaktadır. Altta yatan BDH, HIV ve hepatit olup olmadığını belirlemede serolojik testler önemlidir (38). PAH'ta tiroid hastalığı yaygındır ve özellikle klinik seyirde ani değişikliklerin görüldüğü kişilerde mutlaka dikkate alınmalıdır (1,39).

2.1.7.8. Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite

PH tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluk derecesini değerlendirmek ve pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini test etmek için SKK yapılmaktadır. SKK ile PAB (sistolik, diyastolik ve ortalama), sağ atriyum (RA) basıncı, pulmoner arter saplama basıncı (PASB) ve SağV basıncı ölçülmektedir. Kalp debisi ölçümü için genellikle termodilüsyon ve Fick yöntemleri, bazen de biyoempedans yöntemi kullanılmaktadır. Sistemik-pulmoner şant varlığında Fick yönteminin kullanılması zorunludur. Superior vena kava, PA ve sistemik arter kanlarında oksijen saturasyonu tayin edilerek PVR hesaplanmaktadır.

SKK ile ortalama PAB'ın ≥ 25 mmHg, PVR'nin 3 WoodU üzerinde ölçülmesi PH tanısını koydurmada yeterlidir. PASB değerinin <15 mmHg olması prekapiller PH, >15 mmHg olması halinde ise postkapiller PH düşünülmelidir (40).

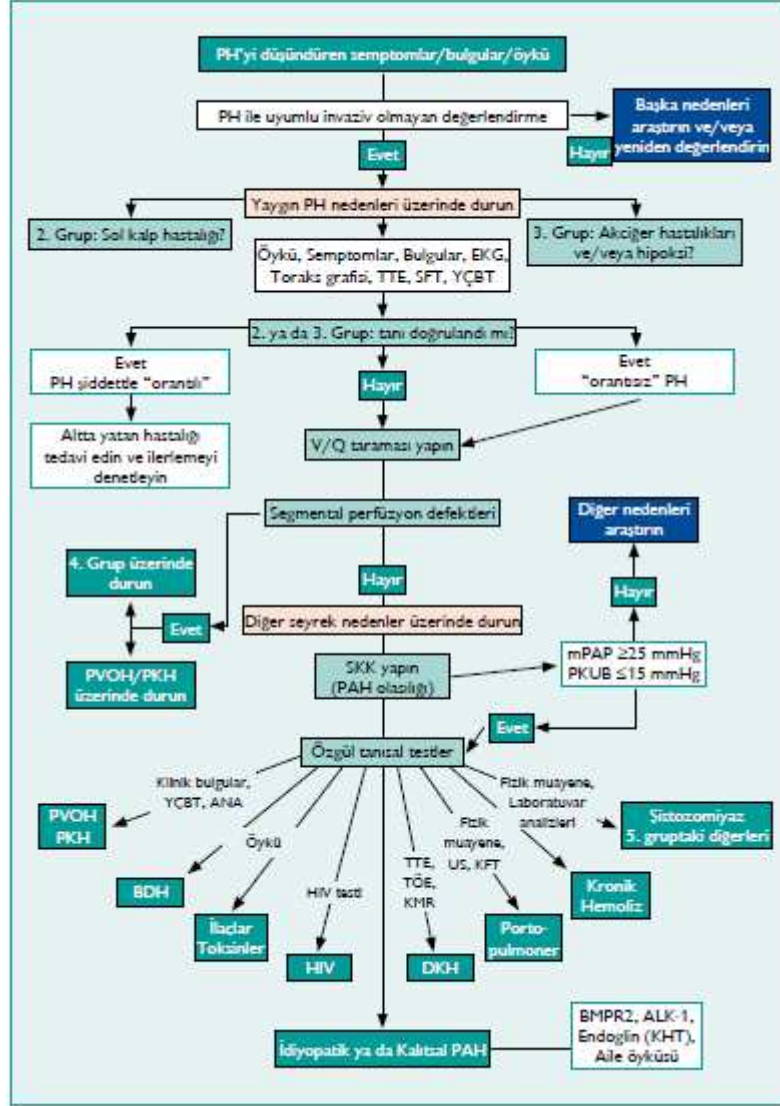
Pulmoner arteryel hipertansiyonda tanısal SKK yapılırken, uzun süreli kalsiyum kanal blokeri (KKB) tedavisinden yarar görecektir hastaları saptamak için vazoreaktivite testi uygulanmaktadır (41,42). Akut vazodilatatör testinde yalnızca kısa etkili, güvenli ve kolay uygulanabilen, sistemik etkileri olmayan ya da sınırlı olan ilaçlar kullanılmalıdır. Bu amaçla en yaygın kullanılan ilaç NO'dur (43). NO dışında intravenöz (i.v.) epoprostenol veya i.v. adozin (ancak sistemik vazodilatatör etki riski vardır) de kullanılabilir (43,44).

Kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda ortalama PAB değerinde ≥ 10 mmHg azalma veya mutlak ortalama PAB değerinin ≤ 40 mmHg olması vazoreaktiviteye pozitif yanıt olarak kabul edilmektedir (42). Bu ölçütlere İPAH hastalarının yalnızca yaklaşık %10'u uygun olmaktadır. Pozitif akut yanıt veren İPAH hastalarının da yaklaşık yarısında (%50) KKB'lere uzun süreli pozitif yanıt alınmaktadır ve yalnızca bu olgularda tek tedavi olarak KKB'nin devam ettirilmesi gerekmektedir (42). Kalıtsal PAH, anoreksijen kullanımına bağlı PAH, BDH ve HIV hastaları gibi APAH tiplerinde akut vazoreaktivite testlerinin ve uzun süreli KKB tedavisinin yararı İPAH hastalarındaki kadar açık değildir. DKH ile bağlantılı PH hastalarında uzun süreli KKB tedavisinin yararına ilişkin elde veri yoktur ve bu hastalarda vazoreaktivite testi yapılmasının yararı tartışmalıdır. İkinci, 3., 4. ve 5. grup PH hastalarında akut vazoreaktivite testinin yapılması tavsiye edilmemektedir (1).

2.1.7.9. Tanısal Algoritma

ESC 2009 kılavuzu, pulmoner hipertansiyon saptanan olgularda tedavinin yönlendirilebilmesi için tanısal bir algoritmanın uygulanmasını önemle vurgulamaktadır. Burada amaç PAH olan ve olmayanları ayırt edebilmektir. Hastaların klinik bulgu ve şikayetleri, altta yatan predispozan hastalıklar ve tanısal yöntemlerin uygulanma kolaylığına göre ilk önce daha sık rast gelinen ve daha hızlı tanı koyulan PH klinik gruplarının (2. grup-sol kalp hastalığı ve 3. grup-akciğer hastalıkları) dışlanması gereklidir. Daha sonra 4. grup olan KTEPH ayırt edilmelidir.

KTEPH dışlandıktan sonra 1. grubu oluşturan PAH'ın farklı tipleri ve 5. gruptaki daha seyrek durumlar ayırt edilmeye çalışılmalıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Tanısal Algoritma. ALK-1 = aktivin reseptörü benzeri kinaz; ANA = antinükleer antikorlar; BMPR2 = kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2; DKH = doğumsal kalp hastalığı; KMR = kardiyak manyetik rezonans; BDH = bağ dokusu hastalığı; Grup = klinik grup (Tablo 1); KHT = kalıtsal hemorajik telenjiyektazi; HIV = insan bağışıklık eksikliği virüsü; YÇBT = yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; KFT = karaciğer fonksiyon testleri; mPAB = ortalama pulmoner arteriyel basınç (mean pulmonary arterial pressure); PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PKH = pulmoner kapiller hemanjiyomatoz; SFT = solunum fonksiyon testleri; PH = pulmoner hipertansiyon; PVOH = pulmoner venooklüzif hastalık; PASB = pulmoner kapiller uç basıncı; SKK = sağ kalp kateterizasyonu; TÖE = transözofageal ekokardiyografi; TTE = transtorasik ekokardiyografi; US = ultrason; V/Q taraması = ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi. ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır (European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537).

Aile öyküsü, BDH, DKH, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon, hemolitik anemi ya da PAH'a neden olabileceği bilinen ilaç ve toksin kullanma öyküsü gibi PAH gelişmesiyle bağlantılı eşlik eden durumlar ve/veya risk faktörleri bulunan hastalar dikkatle araştırılmalıdır (Şekil 1).

2.1.8. Ağırlık Derecesinin Değerlendirilmesi

PAH tanısı koyulduktan sonra, spesifik tedaviye ilişkin karar verilmeden önce hastalığın ağırlık derecesi değerlendirilmektedir. Hastanın klinik durumunun belirlenmesi tedavi stratejisinin seçilmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, bir üst tedavi basamağına çıkılmasında ve prognozun tayininde belirleyicidir.

2.1.8.1. Klinik Parametreler

PAH'ın etiyojisi prognozu anlamlı ölçüde etkilemektedir (45). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1998 yılındaki sınıflandırması New York Kalp Derneği'nin (New York Heart Association) işlevsel sınıflandırmasından sonra pulmoner hipertansiyon işlevsel sınıflandırması (DSÖ-FS) değiştirilmiştir (46). DSÖ-FS (Tablo 4) sağkalım açısından güçlü bir tahmin göstergesi olmaya devam etmektedir. Tedavi edilmeyen İPAH ya da kalıtsal PAH hastalarında medyan sağkalımın DSÖ-FS IV'te 6 ay, DSÖ-FS III'te 2.5 yıl, DSÖ-FS I ve II'de ise 6 yıl olduğu gösterilmiştir (47). Çok genç ya da ileri yaş (<14 yaş ya da >65 yaş), egzersiz kapasitesinde azalma, senkop, hemoptizi ve SağV yetersizliği bulguları da İPAH'ta kötü prognozu göstermektedir.

2.1.8.2. Ekokardiyografik Parametreler

Ekokardiyografi ile saptanan perikard efüzyonunun varlığı, sağ atriyum alan indeksinin artması, eksantrik SolV indeksi azalması ve SağV Doppler indeksinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Triküspit gerikaçış jet hızı temelinde hesaplanan SPAB'ın prognostik değeri yoktur (48-51).

Triküspit anülüsün planimetrik sistolik esneme mesafesinin (TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion) prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (52). TAPSE < 16 mm olması SağV sistolik fonksiyon kusurunu gösterir. TAPSE'nin 14 mm'den küçük olması hayatta kalımın bağımsız bir öngördürücü kriteridir ve TAPSE > 15 mm olan hastaların mortalitesinin az olduğu belirtilmektedir (53).

Tablo 4. DSÖ Pulmoner Hipertansiyon fonksiyonel sınıflandırması.

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

2.1.8.3. Hemodinamik Parametreler

SKK ile ölçülen hemodinamik parametrelerin de prognostik değerinin olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında PA oksijen saturasyonu, sağ atriyum basıncı, kalp debisi, PVR ve belirgin bir vazoreaktivite yanıtı bulunmaktadır (47). PAB'ın da prognostik değeri vardır, ancak hastalığın son evrelerine doğru SağV yetersizliğine paralel olarak düşme eğilimi gösterdiği için güvenilirliği giderek azalır. Bazı çalışmalarda arteriyel O₂ saturasyonunda azalma, düşük sistolik kan basıncı ve kalp hızında artışın daha olumsuz bir prognozla bağlantılı olduğunu düşündüren sonuçlar alınmıştır (54).

2.1.8.4. Egzersiz Kapasitesi

Egzersiz kapasitesini değerlendirmek için 6 dakikalık yürüme testi (6DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testi kullanılmaktadır.

6DYT teknik açıdan basit, ucuz, tekrarlanabilir ve her klinikte yapılabilecek standartlaştırılmış bir testtir (55). Test sırasında yürünen mesafe yanında, efor dispnesi (Borg ölçeği), parmaktan ölçülen O₂ saturasyonu ve koldan ölçülen arteriyel basınç kaydedilmektedir. Yürüme mesafesinin 332 m'nin ya da 250 m'nin altında olması ve %10'un üzerinde O₂ desaturasyonu PAH hastalarında olumsuz prognozu göstermektedir (56-58). İPAH hastalarının 3 ay boyunca i.v. epoprostenol ile tedavisi sonrasında yürüme mesafesinin 380 m'nin üzerine çıkmasının olumlu sağkalımla bağlantılı olduğu, yürüme mesafesinde başlangıca göre artış sağlanmasının ise sağkalımı olumlu etkilemediği bildirilmiştir (57). PAH'la ilgili yapılan çalışmaların çoğunda 6DYT mesafesindeki artış başlıca son nokta olarak ele alınmaktadır.

Kardiyopulmoner egzersiz testi yapılan İPAH hastalarında doruk O₂ kullanımının (<10.4 ml O₂/kg/dak) ve egzersiz sırasında doruk sistolik arter basıncının (<120mmHg) bağımsız kötü prognoz göstergeleri olduğu belirlenmiştir (54).

6DYT, PAH tedavilerinin etkilerini değerlendirmede Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından kabul edilmiş tek egzersiz son noktasıdır.

2.1.8.5. Biyokimyasal Parametreler

PAH hastalarında SağV yetmezliğinin prognozu olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu yüzden SağV fonksiyonlarının invazif olmayan yöntemlerle izlenmesi giderek önem kazanmaktadır. Nitekim miyokardın duvar stresine yanıt olarak salınan B-tipi natriüretik peptidi (BNP) PH'ye bağlı gelişen SağV yetersizliğinin izlenmesinde kullanılan en önemli laboratuvar belirteçtir.

BNP, yüksek molekül ağırlıklı proBNP'nin biyolojik olarak aktif olmayan N-terminal segmentine (NT-proBNP) ve düşük molekül ağırlıklı BNP'ye ayrılmasıyla açığa çıkar. BNP'ye oranla NTproBNP'nin yarılanma ömrü daha uzundur ve bu molekül gerek kan dolaşımında, gerekse örnek alındıktan sonra daha stabildir. BNP/NT-proBNP düzeyleri SağV işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır.

BNP değerinin 180 pg/mL ve NT-proBNP değerinin 1400 pg/mL üzerinde olmasının uzun dönemde kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (59-61). Aynı zamanda izlemede NT-proBNP düzeylerinde artış olması da kötü prognozu göstermektedir (62). BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri, hem başlangıçta risk düzeyi belirlenirken, hem de izlemede tedavi etkinliğini değerlendirmek için ölçülmektedir. PAH'ta düşük ve stabil ya da azalan BNP/NT-proBNP değerleri başarılı hastalık kontrolünü göstermektedir.

2.1.8.6. Prognoz, Tedavi ve İzlem Stratejisi

PAH hastalarının klinik, ekokardiyografik, hemodinamik, biyokimyasal parametreleri ve egzersiz kapasitesi birlikte değerlendirilerek durum tespiti yapılmaktadır. ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu' u bu parametrelerin kombinasyonundan oluşan bir strateji önermiştir. Bu öneriye göre hastaların durumu stabil ve tatmin edici, stabil ancak tatmin edici değil, stabil değil ve kötüleşiyor şeklinde 3 kategoriye ayrılmıştır.

Prognoz daha olumlu	Prognozda belirleyici etmenler	Prognoz daha olumsuz
Yok	Klinik RV yetersizliği kanıtları	Var
Yavaş	Semptomların ilerleme hızı	Hızlı
Yok	Senkop	Var
I, II	DSÖ-FS	VI
Daha uzun (>500 m) ^a	6DYT	Daha kısa (<300 m)
Doruk O ₂ tüketimi >15 mL/dakika/kg	Kardiyopulmoner egzersiz testi	Doruk O ₂ tüketimi <12 mL/dakika/kg
Normal ya da normale yakın	BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri	Çok yüksek ve yükseliyor
Perikard efüzyonu yok TAPSE ^b >2.0 cm	Ekokardiyografik bulgular ^b	Perikard efüzyonu TAPSE ^b <1.5 cm
RAB <8 mmHg ve Kİ ≥2.5 L/dakika/m ²	Hemodinamikler	RAB >15 mmHg ya da Kİ ≤2.0 L/dakika/m ²

Şekil 2. PAH hastalarının ağırlık derecesini, stabilitesini ve prognozu değerlendirmede önemi kabul edilmiş parametreler. BNP = beyin natriüretik peptidi; Kİ = kardiyak indeks; 6DYT = 6 dakikalık yürüme testi; RAB = sağ atriyum basıncı; TAPSE = triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi; DSÖ-FS = Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı. ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır (European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537).

- A. **Stabil ve tatmin edici** - Bu durumdaki hastalarda Şekil 2'deki "daha olumlu prognoz" sütununda belirtilen koşulların çoğu bulunmalıdır. Özellikle de, hastada klinik SağV yetersizliği bulguları olmamalı, hasta stabil olarak DSÖ-FS I ya da senkopsuz II sınıfında olmalı, hastanın bireysel durumuna göre 6 dakikalık yürüme mesafesi >500 m, doruk VO₂ >15 mL/dakika/kg ve BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri normal ya da normale yakın olmalı, perikard efüzyonu olmamalı, TAPSE >2.0 cm, sağ atriyal basınç <8 mmHg ve kardiyak indeks (Kİ) ≥2.5 L/dakika/m² olmalıdır.
- B. **Stabil ancak tatmin edici değil** - Bu durumdaki bir hasta stabil olmasına karşın, durumu kendisi ve tedavisinden sorumlu hekim açısından yeterli düzeyde değildir. Stabil ve tatmin edici durumdaki hastaların tanımında belirtilen ve Şekil 2'nin ilk sütununda yer alan sınırların bir bölümüne ulaşmamaktadır. Bu hastaların yeniden değerlendirilmesi ve tedavisine yönelik yeni bir düzenlemenin yapılması gereklidir.
- C. **Stabil değil ve kötüleşiyor** - Bu durumdaki hastalarda Şekil 2'deki

“daha olumsuz prognoz” sütununda belirtilen koşulların çoğu bulunmaktadır. Özellikle hastada SağV yetersizliğinde ilerlemeye işaret eden semptom ve bulgular vardır, DSÖ-FS’de II’den III’e ya da III’ten IV’e geçiş şeklinde kötüleşme görülmektedir, 6 dakikalık yürüme mesafesi <300 m, doruk VO₂ değeri <12 mL/dakika/kg’dır, BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri yükselmektedir, perikard efüzyonu vardır, TAPSE değeri <1.5 cm, sağ atriyal basınç >15 mmHg’dır ve yükselmektedir ya da KI ≤2.0 L/dakika/m²’dir ve düşmektedir. SağV işlevinde bozukluğa işaret edebilecek angina ve senkop başlaması ya da senkop sıklığında artış olumsuz bir prognoz göstergesidir ve düşük debili kalp yetersizliğinin göstergesi olduğu için derhal değerlendirilmelidir. Bu hastalarda supraventriküler aritmiler de görülebilir ve aritmi gelişmesi klinik durumun kötüleşmesine katkı yapar (47,49,52,54,57,59,60,63-66).

Yukarıda belirtilen değerlendirmeler ışığında PAH hastalarının stabil ve tatmin edici, prognozu olumlu grupta tutulmak için 3-6 ayda bir ilgili hekim tarafından detaylı fizik bakıdan geçirilmesi önerilmektedir. Gereken parametrelerin yeniden değerlendirilmesi sonucunda hastanın ağırlık derecesine ve tedavi şekline karar verilmelidir.

2.1.9. Tedavi

Son on yılda PAH’ta spesifik ilaç tedavileri ile olumlu sonuçlar alınsa da, hastalık kronik seyretmektedir. Bu yüzden de PH kılavuzları, bu hastaların tedavisinin kompleks şekilde, deneyimli merkezler tarafından yürütülmesini önemle vurgulamaktadır.

PAH hastalarının tedavisi genel önlemler, destek tedavisi ve spesifik tedavi başlıkları altında özetlenebilir.

2.1.9.1. Genel Önlemler

PAH hastalarının sosyal yaşamdan kopmamaları için çeşitli destek gruplarına katılımları teşvik edilmelidir (67). Hastalar sıkıntı verici semptomlara neden olan aşırı fiziksel aktiviteden kaçındırılmalı, semptomlar elverdiği ölçüde de aktif olmaya teşvik edilmelidir.

Hastalar O₂ desteği olmaksızın 1500–2000 m'nin üzerine çıkmamalıdır. Mümkin olduğunca uzun süreli uçak seyahatinden kaçınılmalıdır. DSÖ-FS III ve IV hastalarda ve arteriyel kan O₂ basıncı sürekli olarak <8 kPa (60 mmHg) olanlarda uçuş sırasında O₂ uygulanması düşünölmelidir.

İnfluenza ve pnömoksik pnömoni aşıları tavsiye edilmektedir.

2.1.9.2. Destek Tedavisi

Sadece İPAH, kalıtsal PAH ve anoreksijenlere bağlı PAH hastalarında oral antikoagölasyonu destekleyen kanıtlar olduğü için bu hastalarda oral antikoagölasyon önerilmektedir (70). Diğer PAH formları bulunan hastalarda, özellikle şiddetli özofagus varisleriyle seyreden portopulmoner hipertansiyon gibi kanama riskinin yüksek olduğü kişilerde oral antikoagölasyon, kar-zarar ilişkisine göre verilmelidir. İPAH hastalarında hedef INR (uluslararası normalleştirilmiş oran) 2.0-2.5 arasında tutulmalıdır. KTEPH hastalarında ise oral antikoagölasyon tedavinin esasıdır ve INR 2.0-3.0 arasında tutulmalıdır.

Dekompanse sağ kalp yetmezliği bulguları; santral venöz basınç artışı, karaciğer konjesyonuna bağlı hepatomegali, assit ve periferik ödemi olan hastalarda diüretik ve aldosteron antagonistleri verilmelidir. Hipovolemik durum gelişmemesi için de dikkatli olunmalıdır.

Arteriyel kan O₂ basıncı sürekli olarak 8 kPa'nın (60 mmHg) altında olan hastalara günde en az 15 saat boyunca >8 kPa'lık bir arteriyel kan O₂ basıncı elde etmek için O₂ uygulanması tavsiye edilmektedir (71).

Digoksin'in İPAH hastalarında akut olarak kalp debisini iyileştirdiği gösterilse de uzun süreli uygulamada etkinliği bilinmemektedir (72). PAH hastalarında gelişen atriyal taşiaritmilerin tedavisinde, ventriköl hızını yavaşlatmak için kullanılmaktadır.

2.1.9.3. Spesifik Tedavi

Kalsiyum kanal blokerleri – Sadece SKK ile yapılan vazoreaktivite testi sonucunda pozitif yanıt alınan İPAH, kalıtsal PAH ve anoroksijenlere bağlı PAH hastalarının küçük bir grubunda (% 10) kullanılmaktadır. Bu amaçla en çok kullanılan

KKB'ler nifedipin, diltiazem ve az da olsa amlodipindir. Bu ilaçların İPAH'ta etkinliği gösterilmiş günlük dozları görece yüksektir; nifedipin günde 120–240 mg, diltiazem ise günde 240–720 mg uygulanmakta, amlodipin dozunda ise 20 mg'a kadar çıkmaktadır. Tedaviye günde iki kez 30 mg yavaş salımlı nifedipin, günde üç kez 60 mg diltiazem ya da günde bir kez 2.5 mg amlodipin gibi düşük bir dozla başlanması ve dikkatle ve yavaş yavaş artırılarak tolere edilen maksimum doza çıkılması önerilmektedir (41-42). Tedavi başladıktan 3-4 ay sonra yapılan kontrollerde yeterli yanıt (stabil ve tatmin edici grup kriterleri) alınmaz ise tedaviye diğer spesifik ilaçlar eklenmelidir. Vazoreaktivite testi yapılmayan ya da negatif sonuç alınan hastalarda şiddetli olabilecek yan etkilerden dolayı (örn. hipotansiyon, senkop ve SağV yetersizliği) KKB verilmemelidir.

Prostanoidler – Prostatiklin, endotel hücreleri tarafından üretilen ve bütün

damar yataklarında güçlü vazodilatasyona neden olan medyatördür. PAH patogeneğinde, endotel disfonksiyonu sonucunda azalmış prostatiklin sentezine bağlı yeterli vazodilatör etki oluşmamaktadır. Prostatiklin analogları bu noktadan etki ederek klinik iyileşme sağlarlar. Güncel tedavide kullanılan prostatiklin analogları; epoprostenol, iloprost, treprostiniil, ve beraprosttur. Türkiye'de bu gruptan geri ödemesi olan tek ilaç iloprost'tur.

İloprost stabil prostatiklin analogudur, intravenöz (iv), inhaler (aerosol) ve oral kullanımı mevcuttur. İnhaler iloprost günde 6-9 kere, 2.5-5 mg/inhalasyon şeklinde (ortalama 30 mg) uygulanmaktadır. En sık görülen yan etkileri kızarma ve çene ağrısıdır. İloprost ile yapılan çalışmalarda (AIR, STEP) hastaların egzersiz kapasitesinde artış, semptomlarda, PVR'de ve klinik olaylarda da düzelme olduğu gösterilmiştir (73,74). Güncel ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu iloprostu inhaler ve iv olarak, DSÖ FS III-IV olan hastalarda tekbaşına veya kombinasyon tedavisi şeklinde önermektedir (Şekil 3).

Endotelin reseptör antagonistleri (ERA) - Endotel hücreleri tarafından üretilen endotelin-1'in PAH hastalarında plazma düzeyleri artmıştır. Endotelin-1, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde iki ayrı reseptör izoformu olan endotelin-A ve endotelin-B reseptörlerine bağlanarak vazokonstriktör ve mitojen etki gösterir. PAH tedavisinde bu reseptörlere bağlanarak endotelin-1'in etkisini nötralize eden

ERA'ların üç üye formu vardır; bosentan, sitaksentan ve ambrisentan. Türkiye'de bu gruptan geri ödemesi olan tek ilaç bosentan'dır.

Bosentan oral yoldan kullanılan çifte (endotelin-A ve endotelin-B) reseptör antagonistidir. Tedaviye günde iki kez 62.5 mg dozunda başlanılır ve 4 hafta sonra günde iki kez 125 mg dozuna çıkılır. Hastaların %10'unda karaciğer aminotransferaz düzeylerinde artış oluyor, ancak doza bağımlı ve geri dönüşlü bir yan etkidir. Bosentan uygulanan hastalarda ayda bir kez karaciğer işlev testi yapılmalıdır. Hemogloblin düzeylerinde azalma ve spermatogenez bozukluğu da gözlemlenmiştir.

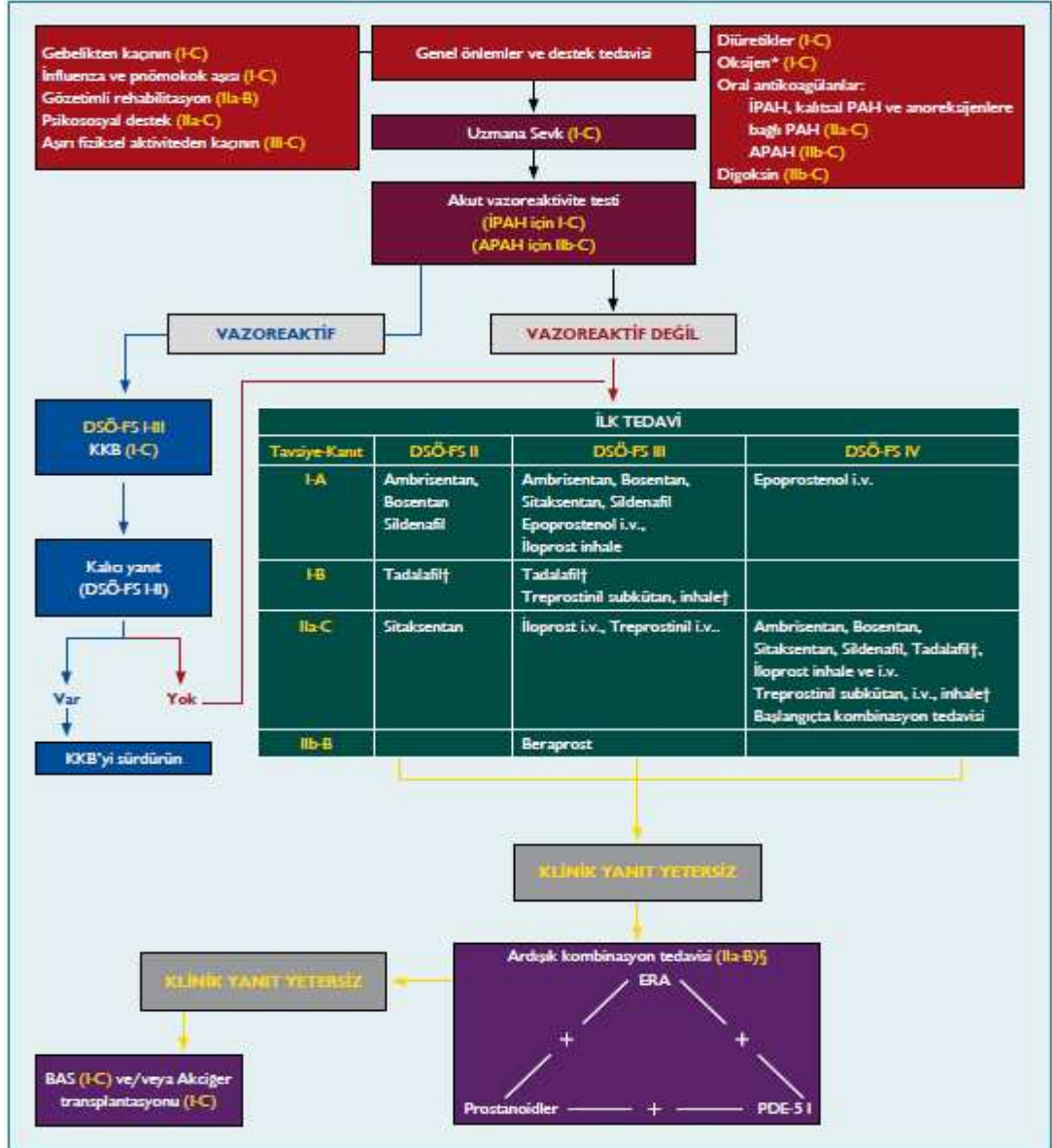
Bosentan beş büyük (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 ve EARLY) çalışmada PAH (idiyopatik, BDH ve Eisenmenger sendromu ile bağlantılı) hastalarında değerlendirilmiş ve egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıf, hemodinamik durum, ekokardiyografi ve Doppler değişkenleri ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açılarından düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (75-79). Güncel ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu, bosentanı DSÖ FS II-III-IV olan hastalarda tekbaşına veya kombinasyon tedavisi şeklinde önermektedir (Şekil 3).

Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri (PDE5I) - cGMP yıkımından sorumlu enzim olan fosfodiesteraz tip-5 inhibisyonu, bu enzimin eksprese edildiği yerlerde NO/cGMP yolu üzerinden vazodilatasyona yol açmaktadır. Akciğerlerdeki damarlarda bol miktarda fosfodiesteraz tip-5 bulunduğu için, PAH'ta fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinden klinik yarar sağlanmaktadır. Bu grubun klinik kullanımda olan üyeleri, sildenafil, tadalafil ve vardenafildir. Türkiye'de bu gruptan geri ödemesi olan tek ilaç sildenafil'dir.

Sildenafil, oral yoldan kullanılan aktif, güçlü bir seçici fosfodiesteraz tip-5 inhibitörüdür. Maksimum etkisi 60 dakika sonra gelişmektedir. Onaylanmış doz günde üç kez 20 mg'dır, ancak etkinin 1 yıla kadar sürmesinin sadece günde üç kez 80 mg dozunda mümkün olduğu gösterilmiştir. Sildenafilin yan etkilerinin çoğu hafif ya da orta şiddettedir ve esas olarak vazodilatasyona bağlıdır (baş ağrısı, kızarma, epistaksis). Yapılan çalışmalar (SUPER-1) sonucunda İPAH, BDH ve DKH'ye bağlı PAH ve KTEPH'te egzersiz kapasitesi, semptomlar ve hemodinamik durumda iyileşme olduğu doğrulanmıştır (80-83). Güncel ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu

sildenafilli DSÖ FS II-III-IV olan hastalarda tekbaşına veya kombinasyon tedavisi şeklinde önermektedir (Şekil 3).

Kombinasyon tedavisine (spesifik ilaç gruplarının birlikte kullanımı) rağmen olumlu yanıt alınamayan (stabil değil ve kötüleşen), seçilmiş hastalarda balonlu atriyal septostomi düşünülmeli, uygun hastalar kalp-akciğer veya çift akciğer nakli için nakil merkezlerine yönlendirilmelidir.



Şekil 3. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında (yalnızca 1. gruptaki hastalarda) kanıta dayalı tedavi algoritması. *Arteriyel kan O₂ basıncını ≥8 kPa (60 mmHg) düzeyinde tutmak için. †Avrupa Birliği'nde ilaç ruhsatlandırma kurumu incelemesi altında. § DSÖ-FS II için IIa-C. APAH = diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon; BAS = balonlu atriyal septostomi; KKB = kalsiyum kanal blokeri; ERA = endotelin reseptör antagonisti; İPAH = idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; PDE5 I = fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü; DSÖ-FS = Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı.

ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan alınmıştır (European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537).

2.1.10. PAH Merkezinin Tanımı

ESC PH Tanı ve Tedavi Kılavuzunda tanı, tedavi ve takip aşamasında PH hastalarına multidisipliner hizmet vermek, tedavi başarısını artırmak ve karmaşık hasta popülasyonunun takibindeki eksiklikleri aradan kaldırmak için iyi bir PAH merkezinin kriterleri belirlenmiştir (1). PAH merkezinin özellikleri;

- Multiprofesyonel bir ekiple (kardiyoloji ve solunum hastalıkları uzmanları, klinik uzman hemşire, radyolog, psikolojik ve sosyal danışmanlık, telefonla başvurulara yanıt uzmanlığını kapsayan) hizmet sunması gerekmektedir.
- Diğer servislerle (örn. BDH servisi, aile planlaması servisi, pulmoner endarterektomi servisi, akciğer transplantasyonu servisi, erişkin DKH servisi) doğrudan bağlantısının olması ve hızlı sevk yolları bulunması gerekmektedir.
- En az 50 PAH ya da KTEPH hastası izlenmeli ve merkeze ayda en az 2 PAH ya da KTEPH bulunduğu belgelenmiş yeni hasta sevk edilmelidir.
- Sevk merkezlerinde PAH hastalarına yılda en az 20 vazoreaktivite testi yapılmalıdır.
- PAH'a yönelik faz II ve faz III klinik çalışmaları kapsayan ortak klinik araştırmalara katılmalıdır.

2.2. Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp hızı değişkenliği (KHD), zaman içerisinde sinüs hızında meydana gelen sıklık değişiklikleri olarak tanımlanır (84). Sağlıklı bireylerde kalp atımları arasındaki aralıklar eşit değildir, sürekli olarak değişmektedir ve bu fizyolojik bir olaydır. Egzersiz, fiziksel ve mental stres, solunum ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında değişiklikler olmaktadır. Kardiyak otomasite esas olarak sinüs düğümü, bazen de ileti sisteminin alt odakları tarafından belirlense de kalp hızı ve ritmi çoğunlukla otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Otonom sinir sisteminin komponentleri kalpte sürekli olarak birbirleriyle denge halindedir. Bu dengenin yansıması olan kalp hızı değişiklikleri, otonom sinir sisteminin durumunu gösteriyor ve kalbin otonomik kontrolünün bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır (84-86).

2.2.1. Kalp Ritminin Otonomik Kontrolü

Kalbin otonomik kontrolü, sempatik ve parasempatik sinirler vasıtasıyla gerçekleşir. Sempatik sinirler, medulla spinalisin torasik ganglia bölgesinden çıkıp, sinüs düğümüne, atriyoventriküler (AV) düğümüne ve tüm kalp kaslarına yoğun bir dağılım gösterir. Sempatik sinir uçlarından salınan norepinefrin, sodyum ve kalsiyum kanal geçirgenliğini artırarak, sinüs düğümünü ateşleme hızını artırır. Kalbin bütün bölümlerinde ileti hızını ve uyarılabilirliğini artırır. Ayrıca hem atriyum hem de ventrikül kasının kasılma gücünü artırır. Sempatik sistem aktivitesi genellikle stresli durumlarda, uyarılma durumlarında ve gündüz artmaktadır. Parasempatik sinirler (vagal sinirler) merkezi sinir sisteminin 9. kranial sinirinden çıkarak, kalbe yakın noktadaki vagal düğüm üzerinden başlıca sinüs ve AV düğümüne, daha az olarak her iki atriyum kasına, çok daha az olarak ventrikül kasına dağılım gösterir. Parasempatik sinir uçlarından salınan asetilkolin, potasyum kanal geçirgenliğini artırarak, sinüs düğümünü ritminin hızını azaltır. Ayrıca AV düğüm ile atriyum kasları arasındaki AV kavşak liflerinin uyarılabilirliğini azaltarak sinüs uyarılarının ventriküle geçişini kısıtlar. Parasempatik aktivite dinlenme, istirahat ve uyku halinde artar (87).

2.2.2. Kalp Hızı Değişkenliğinin Tarihçesi

İlk olarak 1965 yılında Hon ve Lee, anne karnındaki bebeklerde kalp atım hızındaki belirgin değişimlerden sonra fetal stresin ortaya çıktığını ortaya koymuşlar ve bundan sonra KHD'nin klinikle ilişkisi kabul edilmeye başlanmıştır (88). Sayers ve arkadaşları (1973), kalp atımları içinde gizlenmiş fizyolojik bir ritim olduğunu göstermişlerdir (89). Ewing ve arkadaşları (1970), RR mesafelerindeki farklardan yola çıkarak diyabetik hastalarda otonomik nöropati tespitinde kullanılan yatak başı testler geliştirmiştir (90). Wolf ve arkadaşları, 1977 yılında KHD azalmış hastaların miyokard infarktüsü sonrası mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu saptamışlardır (91). 1980'li yılların sonunda KHD'nin akut miyokart infarktüsüne bağlı mortalitede bağımsız ve güçlü bir prediktör olduğunun ispatlanması, KHD'nin klinik önemini belirgin hale getirmiştir (92-94). Dijital ve yüksek frekanslı 24 saat kayıt yapabilen çok kanallı EKG cihazlarının kullanıma girmesi ile KHD'nin birçok fizyolojik ve patolojik durumdaki yeri araştırılmaya başlanmıştır.

2.2.3. Kalp Hızı Değişkenliğinin Ölçülmesi

KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa veya 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtlarından yapılmaktadır (84). Günümüzde, hayatı tehditen eden kardiyak aritmilerin ve kalp yetmezliğinin tedavisinde sık kullanılan cihazların (intra kardiyak defibrilatör ve kardiyak resenkronizasyon cihazları) hafızasındaki uzun süreli kayıtlardan da uygun programlar eşliğinde KHD parametreleri ölçülmektedir (97). Sinüs düğümünden çıkan uyarıyı P dalgaları yansıtmamasına rağmen holter cihazları P dalgalarını tanımada yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden KHD ölçümünde kolay tanınan R dalgaları kullanılmaktadır (96). Holter cihazı kayıtlarının analiz öncesinde yeterli kalitede olup olmadığı şu özelliklere bakılarak kontrol edilmelidir:

- Kayıt en az 100.000 atımı içermelidir.
- Kayıt hem gündüzü hem de geceyi kapsamalıdır.

-Holter cihazı ektopik atım öncesindeki ve sonrasındaki R dalgalarını tanımadığı için kayıttaki ektopik vuruların, tüm atımların %20'sini geçmemesi gerekmektedir. Bu yüzden kayıt ektopik atımlardan temizlenmelidir (95). Eğer kaydedilen R dalgalarının %85 veya daha fazlası normal R vurusu ise ve kayıt süresi 18 saatin üzerinde ise analiz için ölçüm kabul edilebilirdir (96).

Kalp hızı değişkenliğini ölçmede “The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (ESC/NASPE)” tarafından önerilen standartlar ve parametreler kullanılmaktadır (96). “ESC/NASPE Task Force” önerilerine göre KHD ile ilgili ölçüm ve analizler 3 gruba ayrılmıştır:

- Zaman bağımlı (time domain methods) ölçümler,
- Frekans bağımlı (frequency domain methods) ölçümler,
- Doğrusal olmayan analizler.

2.2.3.1. Zaman Bağımlı Ölçümler

Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarında, normal atımlar arasındaki aralıkların (NN aralığı) analizi esasına dayanır. NN aralığı 2 normal atım (R dalgası) arasındaki mesafedir. Zaman bağımlı ölçümler, NN aralıklarından doğrudan hesaplanan; **SDNN** (*Standard deviation of the NN interval*), **SDANN** (*Standard deviation of the average*

NN interval), **SDNN indeksi** ve NN aralıkları arasındaki farklardan hesaplanan; **RMSSD** (*Root-mean-square successive difference*), **pNN50** (*percentage of differences of successive NN intervals greater than 50 ms*) gibi parametrelerden oluşmaktadır (Tablo 5).

NN intervalinden doğrudan ölçülen parametreler (SDNN, SDANN ve SDNN indeksi) kaba ve basit ölçümlerdir ve diüurnal etkileri yansıtırlar. Solunum, tilt ve valsalva manevrasına sekonder kalp hızındaki değişiklikleri gösterebilirler. NN intervalleri arasındaki farklardan ölçülen parametreler (pNN50, RMSSD) kısa süreli değişimleri gösterirler. Bu parametreler kalp hızındaki diüurnal ve diğer başka etkilerden bağımsızdır ve esas olarak parasempatik tonustaki değişiklikleri yansıtırlar (84,96).

Trianguler İndeks: Kayıt süresi boyunca tüm NN aralık sayısının (toplam kalp atım sayısı) mod uzunluğundaki maksimum NN aralık (ilgili moddaki toplam kalp atım sayısı) sayısına bölünmesiyle elde edilir. Trianguler indeksin (Tİ) 15'in altında olması şiddetli baskılanmış, 20'nin altında olması ise orta derecede baskılanmış olarak yorumlanabilir (96).

Tablo 5. KHD'nin zaman bağımlı ölçüm parametreleri

Değişken	Birim	Tanım
Ortalama NN	msn	İki normal vuru arasındaki çevrim (cycle) uzunluğu (2 normal RR dalgası arası mesafe)
SDNN	msn	İnceleme boyunca bütün NN aralıklarının standart sapması
SDNN indeksi	msn	5 dk'lık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
SDANN	msn	Çalışma süresi boyunca 5 dk'lık kayıtlarda ortalama NN aralığının standart sapması
NN50		Tüm kayıt boyunca aralarında 50 msn'den çok fark olan komşu NN intervali sayı
pNN50	%	NN50 sayısının toplam NN sayısına oranı
RMSSD	msn	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü
Tİ		Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN intervali sayısına oranı.

msn - milisaniye

2.2.3.2. Frekans Bağımlı Ölçümler

Frekans bağımlı ölçümler, frekansına ve yoğunluğuna göre gücün nasıl dağılım gösterdiği hakkında bilgi verir. Bunun için güç spektral yoğunluğu (“Power Spectral Density”) analizi kullanılır. Temel ilkesi basit, ancak teknik açıdan karmaşık ölçümlerdir. Burada değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı osilasyonlarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir (84,96).

Spektral analiz için kısa (2-5 dk) ve uzun (24 saat) süreli kayıtlar kullanılmaktadır. Hem uzun hem de kısa süreli kayıtlardan; çok düşük frekans (very low frequency: VLF), düşük frekans (low frequency: LF), ve yüksek frekans (high frequency: HF) olmak üzere üç esas spektral parametre hesaplanabilmektedir. Ultra düşük frekans (ultra low frequency: ULF) bileşeni ise sadece uzun süreli kayıtlardan hesaplanır. LF ve HF frekans bandları total gücün ancak %5’ni oluşturur. Geri kalan kısmı oluşturan VLF ve ULF frekans bandlarının fizyolojik içeriği bilinmediğinden, klinik kullanımı da kısıtlıdır (84). Termoregulasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve periferik vazomotor tonus ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (98). Frekans bağımlı ölçüm parametreleri Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. KHD’nin frekans bağımlı ölçüm parametreleri

Değişken	Birim	Tanım	Frekans aralığı
Total Güç	msn ²	Tüm NN aralıkları arasındaki değişkenlik	≤0.4 Hz
ULF	msn ²	Ultra düşük frekans aralığındaki güç	≤0.003 Hz
VLF	msn ²	Çok düşük frekans aralığındaki güç	0.003 – 0.04 Hz
LF	msn ²	Düşük frekans aralığındaki güç	0.04 – 0.15 Hz
HF	msn ²	Yüksek frekans aralığındaki güç	0.15 – 0.4 Hz

msn² – milisaniye karesi; Hz – Herz

Uzun süreli kayıtlarda LF ve HF parametrelerine etki eden fizyolojik mekanizmalar sabit kalmamaktadır. Yirmidört saatlik kaydın tümünün incelenmesinden elde edilen spektral parametreler ya da 24 saatlik kaydın tümünün

beşer dakikalık periyotlarından elde edilen spektral parametrelerin ortalaması alındığında benzer LF ve HF değerleri elde edilmektedir. Ancak bu ortalama değerler otonomik denge hakkında ayrıntılı bilgi vermekte yetersiz kaldığı için frekans bağımlı ölçümler için kısa süreli kayıtlar tercih edilmektedir (96).

Total güçteki değişikliklerin ve çevresel faktörlerin etkilerini en aza indirmek için LF normalize ünite (LFnu) ve HF normalize ünite (HFnu) geliştirilmiştir:

$$LFnu = LF / (\text{Total Güç} - VLF) \times 100$$

$$HFnu = HF / (\text{Total Güç} - VLF) \times 100$$

Klinik çalışmalarda LF, HF, bunların oranı (LF/HF), LFnu ve HFnu kullanılmaktadır. LF sempatik aktiviteyi göstermekte ve gündüzleri yükselmektedir. HF ise parasempatik aktiviteyi göstermekte ve geceleri yükselmektedir. Mental stres, ayakta durma, 90 derece tilt testi sırasında, koroner ve karotis arterlerin oklüzyonu ile LF artar. HF ise yüze soğuk uygulanması ve solunumla artar. LF/HF oranı da sempatovagal dengenin göstergesidir (84).

Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametreler arasında güçlü korelasyonun olduğu gösterilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Birbiri ile ilişkili olan KHD parametreleri

SDNN, Tİ	Total Güç
SDANN	ULF
SDNN indeksi	5 dk'lık ortalama Total Güç
pNN50, RMSDD	HF

2.2.3.3. Doğrusal Olmayan Analizler

Doğrusal olmayan doğaya sahip birçok otonomik ve hemodinamik etkileşim sonucu ortaya çıkan KHD sinyallerinin, karmaşıklığının derecesi ile ilgili bir ölçü ortaya koyarak, hem KHD oluşum mekanizmalarını anlamak, hem de ani ölüm riskini belirlenmesi için kullanılabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda

doğrusal olmayan özelliklerin ölçümünde Fourier spektrasının 1/f ölçekli çizimleri, D2 korelasyon boyutu, Lyapunov üstel hesabı, Poincare kesitleri, Kolmogorov entropisi ve *detrended fluctuation* analizleri gibi yöntemler ve parametreler kullanılmaktadır (96).

Tablo 8. KHD parametrelerinin normal değerleri

SDNN	141 ± 39
SDANN	127 ± 35
RMSSD	27 ± 12
Tİ	37 ± 15
Total Güç	3466 ± 1018
LF	1170 ± 416
HF	975 ± 203
LFnu	54 ± 4
HFnu	29 ± 3
LF/HF	1.5 – 2.0

2.2.4. Kalp Hızı Değişkenliğini Etkileyen Faktörler

Yaş ve cinsiyete göre KHD parametreleri araştırılmış ve otuz yaş altı kadınlarda erkeklere göre KHD'nin zaman bağımlı parametrelerinin düşük olduğu saptanmıştır. Umetani ve ark. yaptığı bu çalışmada 30 yaş üstünde cinsiyetin kalp hızı değişkenliğine etkisi azalmış, 50 yaş üstünde ise bu etki kaybolmuştur (99). Antelmi ve ark. 653 sağlıklı birey üzerinde yaptığı çalışmada, KHD'nin kalp hızı ile ters bağlantılı olduğunu, KHD parametrelerinin yaş arttıkça azaldığını ve bu azalmanın erkeklerde daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (100).

Gece parasempatik (vagal) aktiviteyi gösteren parametreler, gündüz ise sempatik aktiviteyi gösteren parametreler artmaktadır (84).

Kısa süreli veya kronik sigara içenlerde vagal etki (HF) azalmakta, LF/HF oranı artmakta, sigarayı bıraktıktan sonra ise vagal etki (pNN50 artışı) artmaktadır (101-105).

Aşırı kilolu ve obez kişilerde KHD parametreleri deprese olmuş, vagal aktiviteyi gösteren HF azalmıştır. Kilo verdikten sonra bu parametrelerin düzeldiği (HF artışı) gösterilmiştir (106,107).

Sedanter hayat tarzı da KHD'yi etkilemektedir. Bu kişilerde bazal SDNN ve HF parametrelerinin azaldığı ve egzersiz sonrası arttığı gösterilmiştir (108,109).

Demir eksiklikli anemisi ve beta talasemi hastalarında tüm KHD parametreleri azalmıştır (110,111). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hemoglobin değerleri normalize edildikten sonra tüm KHD parametreleri düzelmemiş, ancak sempatik aktiviteyi gösteren LF azalmıştır (112).

Tiroid disfonksiyonu olan kadınlarda yapılan çalışmada sempatovagal dengenin değiştiği, sempatik etkinin arttığı ve vagal etkinin azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu denge değişimi, hipertroidisi olanlarda hipotroidisi olanlara oranla daha belirgin olmuştur (113). Hipertroidi hastalarında LF ve LF/HF parametrelerinde artma, diğer tüm frekans parametrelerinde azalma saptanmış, tiroid fonksiyonları replase edildikten sonra ise tüm frekans parametreleri düzelenek sağlıklı kontrol grubu ile benzer olmuştur (114). Serum tiroid hormon değerleri ve KHD parametreleri arasında ise anlamlı korelasyon vardır (114-115).

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç grupları da KHD'yi etkilemektedir. Beta reseptörlerin blokajı ile KHD artar (116,117). Akut miyokard infarktüsü sonrası propranolol alan grupta kontrol grubuna göre HF artışı anlamlı saptanmıştır. Ayrıca propranolol sabah saatlerinde LF/HF artışını da engelleyerek sağkalımı olumlu yönde etkilemiştir (118). Diltiazem ve diğer kalsiyum antagonistleri de sempatik aktiviteyi azaltır, ancak beta blokerlerden farklı olarak parasempatik aktiviteyi artırmazlar (119-120). Digoksin LF'yi düşürerek, HF'yi ise etkilemeden LF/HF oranını azaltır. Ayrıca uzun süreli digoksin kullanımında RMSSD ve pNN50 değerleri (parasempatik aktivite) de yükselmektedir (121,122).

2.2.5. Kardiyovasküler Hastalıklarda Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp hızında yüksek bir değişkenlik, iyi çalışan otonom sinir sistemli sağlıklı bir bireye işaret eder. Düşük ve azalmış KHD ise anormal otonom sinir sistemini gösterir. KHD'nin kardiyovasküler hastalıklardaki prognostik önemi sıkça rapor edilmiştir.

Miyokard infarktüsü geçiren, iskemik ve noniskemik kalp yetmezliği olan hastalarda azalmış KHD, mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca anormal KHD, diyabetes mellitus (DM), kronik karaciğer hastalığı, hipoksik akciğer hastalığı, metabolik sendrom, son dönem böbrek hastalığı, HIV enfeksiyonu gibi birçok hastalıkta bildirilmiştir.

Hipertansiyon – Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda KHD ile değerlendirilen vagal tonusun hipertansif kişilerde, normotansif kişilere oranla düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca vagal tonusu azalan kişilerde hipertansiyon gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (123-126).

Diyabetes Mellitus – DM tanısı olanlar, açlık glükozu normal olanlarla karşılaştırıldığında LF'nin düşük olduğu görülmüştür. DM hastalarında HF ve LF/HF oranı da azalmıştır (127-129). DM hastalarında zaman bağımlı parametreler de azalma olur. DM'ye bağlı otonom nöropati geliştikten sonra 5 yıllık mortalite %50'ye yakındır. Bu yüzden, sublinik dönemde nöropati gelişiminin saptanmasında KHD parametreleri büyük önem taşımaktadır (84,96).

Miyokard İnfarktüsü – infarktüs sonrası KHD'de baskılanma, vagal aktivitedeki azalmayı, sempatik aktivitedeki artışı ve elektriksel insitabiliteyi yansıtır. KHD'deki bu azalmanın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kardiyak kökenli nöral aktivitedeki düzensizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Akut miyokard infarktüsü hastalarında yapılmış çalışmalarda SDNN < 70 ms, Tİ < 20 olması, aritmik olaylar ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (130-134). Hatta düşük KHD'li infaktüslü hastalarda 1 yıllık mortalite, yüksek KHD'li hastalardan daha yüksek bulunmuştur (135). Bu konuda yapılan çalışmaların metanalizinde, miyokard infarktüsü sonrası SDNN < 70 ms olan hastalarda, diğer faktörlerden bağımsız olarak gelecek 3 yıl içinde ölüm riski 4 kat yüksek bulunmuştur (136). KHD kılavuzunda

akut infarktüs hastalarına ilk yatışta, taburcu olmadan önce (1-3. hafta) ve 1.yılın sonunda rutin olarak KHD ölçülmesi önerilmektedir (96).

Kalp Yetersizliği – Kalp yetersizliği (KY) olan hastalarda sistolik disfonksiyonun erken evrelerinde, asemptomatik dönemde bile KHD’de azalma gösterilmiştir. Zaman bağımlı parametrelerde azalma ile hastalığın ciddiyeti arasında paralellik mevcuttur. KY’nin başlangıç fazında sempatik aktivitede artış ve parasempatik tonusdeki azalmadan dolayı LF’de yükselme, HF’de ise düşme olmaktadır. Hastalığın ileri evrelerinde HF ve LF bantlarının ritmi bozulur, yüksek sempatik aktivasyonunun olmasına rağmen LF bileşeni çok azalır veya tesbit edilemez. Bunun nedeni β -adrenerjik reseptör duyarlılığındaki bozukluk gibi sempatik aktivasyonun bütünlüğünde meydana gelen kusur sonucu olabilir (137-140). KHD parametreleri içinde SDNN, KY’li hastalarda total mortaliteyi bağımsız öngördürücü olarak en tutarlı ölçü olarak görünmektedir (141-144).

Ani Ölüm – KHD’nin ani kardiyak ölümü öngörmeye pozitif prediktif değeri zayıftır ve diğer ani ölüm göstergeleri ile birlikte kullanılması önerilmektedir (145).

KHD ile ilgili kardiyak ve non-kardiyak konularda çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen klinik kullanımda 2 alanda önemi isbat edilmiştir: Akut miyokard infarktüsü risk belirlemede ve diyabetik nöropatide erken öngördürücü bulgu olarak (84,96).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Amaç

Pulmoner Hipertansiyon hastalarında kalp hızı değişkenliği parametrelerinin kontrol grubu ve klinik bulgular ile karşılaştırarak klinik önemini saptamak ve takip süresinde gelişen olaylarla ilişkisi açısından prognostik değerini belirlemek.

3.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, 4 Kasım 2010 tarihinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komitesi onayı (Karar No:10-11/15) alındıktan sonra, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda, Kasım 2010 ile Ağustos 2011 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.3. Ege Üniversitesi PAH Merkezi

Ege Üniversitesi bünyesinde 2008 yılında kurulmuştur. PAH merkezinde hastalar üç kardiyoloji, bir göğüs hastalıkları, bir kalp-damar cerrahı ve bir romatoloji uzmanından oluşan ekip tarafından izlenmektedir. PH öntanısıyla yönlendirilen hastaların tanılarının aydınlatılması ve tedavilerine yönelik karar vermek, ayrıca PH tanısı ile izlenen hastaların takip ve tedavilerine yön vermek için her hafta düzenli PAH konseyi yapılmaktadır. PAH konseyinde amaç, ESC 2009 PH tanı ve tedavi kılavuzunda önerildiği gibi multidisipliner yaklaşımı sağlamaktır. Hastalarla ilgili tüm tedavi ve tanısal yaklaşım haftalık konsey toplantılarında ortak olarak alınmaktadır.

3.4. Hasta Grubu ve Seçimi

Çalışma için, Ege PAH merkezinde takip ve tedavi edilen PAH (1. grup PH) ve KTEPH (4. grup PH) tanılı ve yeni PAH, KTEPH tanısı alan hastalar değerlendirildi. Ege PAH grubu tarafından izlenen PAH hastalara, tedavi yanıtını ve

klirik gidiŒi değerlendirmek iin 3-4 ayda bir rutin poliklinik kontrolü yapılmaktadır. Bu rutin poliklinik kontrolü iin Kardiyoloji kliniğine baŒvuran PAH hastaları ile yüz yüze görüŒüldü ve dahil edilme kriterlerini karŒılayan, alıŒma hakkında yeterli ve detaylı bilgi verildikten sonra gönüllü olur formunu imzalayan hastalar alıŒmaya dahil edildi.

Dahil Edilme Kriterleri:

1. Ege Üniversitesi PAH merkezinde PAH ve KTEPH tanısıyla tedavi ve takip edilen
2. Ege Üniversitesi PAH merkezinde yeni PAH ve KTEPH tanısı alan
3. alıŒmaya dahil edildiği zaman sinüs ritminde olan (EKG ile belgelenmiŒ)
4. YaŒı 18-75 arasında olan hastalar.

DıŒlama Kriterleri:

1. Sinüs ritmi dıŒında ritm (Atriyal fibrilasyon ve flutter, atriyal taŒikardi)
2. Atriyoventriküler blok (bütün dereceler)
3. Kalıcı pacemaker ritmi
4. YaŒı75'in üstü ve 18'in altı
5. Diyabetes Mellitus (KHD'ni etkilediğinden)
6. Otonom fonksiyon bozukluğu ile giden nörolojik patolojiler
7. Tedavi hedefine ulaŒılamayan veya yeni tanı klinik hiper ve hipotiroidi
8. Holter EKG kaydı KHD'yi değerlendirmek iin yetersiz olan
9. alıŒmaya katılmayı kabul etmeyen ve bilgilendirilmiŒ gönüllü olur formunu imzalamayan hastalar.

alıŒma iin değerlendirilen hastalardan 17'si dıŒlandı. Sekiz hasta atriyal fibrilasyon nedeniyle, iki hasta DM nedeniyle, bir hasta yaŒ>75 ve AF nedeniyle, bir

hasta yaş>75 ve hipertiroidi nedeniyle, bir hasta çalışmaya katılmayı kabul etmediği için ve dört hasta Holter EKG kayıtları KHD parametrelerini değerlendirmeye yeterli olmadığı için dışlandı. Dışlanan hastaların yaş, cins ve tanı özellikleri Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Dışlanan hastaların özellikleri

No	Yaş	Cins	PH Tanısı	Dışlanma Nedeni
1.	60	K	DKH (Opere ASD)	AF
2.	45	K	İPAH	AF
3.	55	K	İPAH	AF
4.	72	K	DKH (Opere ASD)	AF
5.	56	E	KTEPH	DM (HbA1c=8)
6.	22	K	DKH (VSD)	AF
7.	41	K	KTEPH	AF
8.	59	K	DKH (ASD)	DM (HbA1c=9)
9.	80	K	Skleroderma	Yaş > 75, Hipertiroidi
10.	58	K	İPAH	AF
11.	71	K	Skleroderma	Çalışmaya katılmayı kabul etmedi
12.	83	E	KTEPH	Yaş > 75, AF
13.	30	K	DKH (VSD)	Yetersiz Holter EKG kaydı
14.	63	K	Skleroderma	Yetersiz Holter EKG kaydı
15.	59	K	İPAH	Yetersiz Holter EKG kaydı
16.	66	E	KTEPH	Yetersiz Holter EKG kaydı
17.	46	K	KTEPH	AF

İPAH –İdyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; DKH –Doğumsal kalp hastalığı; KTEPH –Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon;ASD-Atriyal septal defekt; VSD -Ventriküler septal defekt;E- Erkek ;K-Kadın; AF –Atriyal fibrilasyon ;DM –Diyabetes mellitus

Çalışmaya, gönüllü olur formunu imzalayan 64 PH (PAH ve KTEPH) hastası (40 kadın, 24 erkek) alındı. İlk önce hastaların boy, kilo, demografik bilgileri kaydedildi. Ardından hastalıkla ilgili detaylı anamnez bilgileri toplandı. Şikayetleri (göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, bayılma, hemoptizi), hastalık süresi, tanı alma süresi, DSÖ-FS kapasiteleri, almakta oldukları spesifik tedavi ve destek tedavileri sorgulandı. Fizik bakı bulguları (ayaklarda şişlik, asit, juguler venöz dolgunluk, siyanoz, çomak parmaklar) kaydedildi. Hastane veri kayıt sisteminden hastaların

biyokimya laboratuvar sonuçları (hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon göstergeleri, tiroid fonksiyon testleri) ve son başvurudaki BNP değerleri elde edildi. EKG'leri çekildi, 6DYT yapıldı. Transtorasik ekokardiyografi yapıldıktan sonra, KHD parametrelerini değerlendirmek için hastalara Holter EKG cihazı bağlanarak 24 saatlik kayıtlar alındı. Holter EKG tetkikinin yapıldığı gün, hastaların çalışmaya dahil edilme günü olarak belirlendi. Bundan sonra hastalar klinik durumlarına ve tedavilerine müdahale edilmeden takibe alındı.

3.5. Sağlıklı Kontrol Grubunun Seçimi

Çalışmaya katılmak için sağlıklı kontrol grubu, Kardiyoloji Polikliniği'ne rutin kontrol için başvuran kişilerden ve sağlıklı hastane personelinden seçildi. Anamnezinde kronik ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, herhangi bir hastalık düşündürecek şikayeti olmayan, fizik bakısında normal bulgular saptanan, laboratuvar tetkikleri (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, CRP, hemogram, açlık glükozu, tiroid fonksiyon testleri) normal sınırlarda olan, EKG'si sinüs ritminde olan, EKO'sunda normal PAB ve normal sınırlarda ekokardiyografik bulgular saptanan ve sağlıklı olduğuna karar verilen kişilere çalışma hakkında detaylı bilgi verildi. Gönüllü olur formunu imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edilen 69 sağlıklı kişiye (45 kadın, 24 erkek) KHD parametrelerinin değerlendirmek için 24 saatlik Holter EKG tetkiki yapıldı.

3.6. Elektrokardiyografi

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bütün olgulara sırt üstü yatar pozisyonda 12 derivasyonlu elektrokardiyogram "Nihon Kohden Cardiofax" markalı EKG cihazı kullanılarak elde edildi. EKG kayıtları sessiz bir odada, sırt üstü yatar pozisyonda, 5 dakikalık bir istirahat sonrasında gerçekleştirildi. Standart EKG çekim kriterleri olan 25 mm/sn kayıt hızında ve 10 mm/mV genliğinde, analizli EKG kaydı alındı. Analiz raporundaki kalp hızı, PR, QRS, QT ve QTc parametreleri değerlendirme için olgu rapor formuna kaydedildi.

3.7. 6 Dakika Yürüme Testi

PH Tanı ve Tedavi kılavuzu'nun önerileri doğrultusunda PAH hastalarına 3-4 ayda bir yapılan rutin kontrollerde 6DYT tekrarlanmaktadır. Burada amaç, PH hastalarının tedaviye yanıtını ve egzersiz kapasitesini belirlemektir (1,55). Çalışmaya dahil edilen hastaların poliklinik kontrolü sırasında rutin olarak yapılan 6DYT verileri ele alındı.

6DYT, Kardiyoloji kliniğinde, bu test için ayrılmış ve belli aralıklarla yürüme mesafesi ile işaretlenmiş alanda deneyimli bir hemşire eşliğinde yapıldı. Test yapılacak alanın yürüme sırasında sessizliği sağlandı. Test öncesi hastalar en az 5 dakika dinlendirildikten sonra başlangıç (istirahat) sistolik ve diyastolik arter basıncı (sol koldan), puls oksimetre ile sağ el parmağından O₂ saturasyonu ölçüldü. Bu ölçümler test sonunda da (bitiş) tekrarlandı. Test sonunda yürüme mesafesi ve yürüme zamanı (süre) kaydedildi.

3.8. Transtorasik Ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme, ekokardiyografi laboratuvarında bulunan Hewlett Packard Sonos 7500 cihazı ile 2,5 mHz frekanslı prob kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme hasta sol yan pozisyonda iken parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen ve apikal dört boşluk kesitlerinden, sırtüstü yatar pozisyonda ise subkostal kesitten Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti standartlarına uygun şekilde yapıldı (146,147). Bütün olguların ekokardiyografik analizi VHS video kasete kaydedildi.

Parasternal uzun eksen penceresinden; sistolde aort kökü, sol atriyum (SolA) çapı ve sol ventrikül (SolV) sistol sonu çapı, diyastolde interventriküler septum (İVS), arka duvar kalınlığı ve SolV diyastol sonu çapı ölçüldü. Renkli Doppler ile aort ve mitral kapak yetersizlikleri değerlendirildi.

Parasternal kısa eksen penceresininin aort kesitinden SağV çıkış yolunun proksimal ve distal çapları, pulmoner arter çapı ölçüldü. Noktasal akım (pulse wave - PW) Doppler ile pulmoner kapak üzerinden pulmoner akselerasyon zamanı (PAZ)

ölçüldü. Devamlı akım (continious wave - CW) Doppler ile pulmoner kapak darlığı araştırıldı. Renkli Doppler ile pulmoner kapak yetersizliği değerlendirildi.

Apikal dört boşluk penceresinin SağV'ün apikali ve lateral serbest duvarının en iyi görüldüğü, SağV boşluğunun en geniş alındığı kesitten SağV çapları ölçüldü. Bu kesitten, sistol sonunda SağV'ün sistol sonu hacmi ve sistolik alanı, diyastolun en geniş yerinde ise diyastolik hacmi ve diyastolik alanı ölçüldü. SağV'ün fraksiyonel alan değişimi (FAD) aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{SağV FAD (\%)} = (\text{SağV diyastolik alanı} - \text{SağV sistolik alanı} / \text{SağV diyastolik alanı}) \times 100$$

Ayrıca bu kesitten, sistol sonunda sağ atriyumun alanı (SağAA) ve hacmi (SağAV) ölçüldü. SağAA değeri vücut yüzey alanına bölünerek SağAA indeksi hesaplandı. M- mode ile triküspit kapak anulusunun SağV lateral duvarı ile birleştiği açıdan TAPSE ölçüldü. PW Doppler ile triküspit ve mitral kapakların diyastolik akım hızları (E, A) ve deselerasyon zamanları (DZ) ölçüldü. Renkli Doppler ile aort, mitral ve triküspit kapak yetersizlikleri değerlendirildi. CW Doppler ile triküspit kapak yetmezliğin geri kaçış hızı (V) ölçüldü. Basitleştirilmiş Bernoulli denklemi ($P=4V^2$) kullanılarak triküspid kapaktan sistolik basınç gradyanı hesaplandı. Hesaplanan basınç değeri ile inferior vena kavanın çapı ve bu venin solunum sırasındaki değişkenliği göz önüne alınarak hesaplanan RA basıncı toplanarak SPAB değeri bulundu.

$$\text{SPAB (mmHg)} = 4V^2 + \text{SağA basıncı}$$

Apikal dört boşluk penceresinden, doku Doppler yöntemi ile sol ventrikülün lateral duvar bazalinden, interventriküler septum bazalinden ve triküspit anulusun SağV lateral duvar bileşeninden akım hızları (S, E', A') ölçüldü. Triküspit anulusdan alınan doku Doppler akımlarından sağ ventrikülün izolumetrik gevşeme zamanı (SağVİVGZ), izovolümetrik kasılma zamanı (SağVİVKZ) ve ejeksiyon zamanı (SağVEZ) ölçüldü. Sağ ventrikülün miyokard performans indeksi (SağVMPİ) bu formülle hesaplandı;

$$\text{SağVMPİ} = (\text{SağVİVKZ} + \text{SağVİVGZ}) / \text{SağVEZ}$$

Subkostal pencereden M-mode ile sağ ventrikülün serbest duvar kalınlığı (SağVSDK), inferior vena kava'nın apı ve solunumsal değişikliği ölçüldü. Vena kava apı ≤ 2.1 cm, solunumsal değişiklik $> \%50$ ise SağA basıncı 0 mmHg; vena kava apı ≤ 2.1 cm, solunumsal değişiklik $< \%50$ ise SağA basıncı 5 mmHg; vena kava apı > 2.1 cm ve solunumsal değişikli $> \%50$ ise SağA basıncı 10 mmHg; vena kava apı > 2.1 cm ve solunumsal değişiklik $< \%50$ ise SağA basıncı 15 mmHg olarak belirlendi.

3.9. Holter Elektrokardiyografi

alışmaya katılan bütün olgulara kliniğimizin Holter laboratuvarında bulunan 3 kanallı, DMS 300-3A (DMS Inc, USA) markalı holter cihazı ile 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonu yapıldı.

Hasta grubunda kalp hızını etkileyen ilaç (β bloker, Ca antagonisti, digoksin, bronkodilatör) kullanan olgularda, kullandığı ilaçlara, en az yarılanma ömrü kadar ara verildikten sonra Holter EKG cihazı bağlandı. β bloker, Ca antagonisti, bronkodilatör tedavi alan hastalara 12-24 saat, digoksin kullananlara ise en az 48 saat ara verildi. 24 saatlik monitorizasyon bittikten sonra ara verilen ilaçlara tekrar başlandı.

Holter EKG cihazı takıldıktan sonra bütün olgulara günlük yaşamlarına aynen devam etmeleri söylendi. Kalp hızını etkileyebilecek kafeinli ieceklerden (kahve, kola) uzak durmaları, cihazın zarar göreceği hareketlerden (duş alma, yüzme) kaçınılması söylendi.

24 saatlik kayıt bitiminde alınan kayıtlar bir bilgisayara nakledilerek DMS marka *CardioScan II* analiz programı (DMS Inc, USA) ile değerlendirildi. Her QRS kompleksi program tarafından analiz edilerek normal, ektopik veya artefakt olarak sınıflandırıldı. Daha sonra kayıtlar incelenerek tanımlanmamış olan diğer artefaktlar ve ektopik vurular işaretlendi. Program, ektopik vuru ve onun önce ve sonrasında normal kalp vurularını kalp hızı değerkenliği için analize almadı. Analiz programı ile kalp hızı değerkenliğinin zaman ve frekans bağımlı parametreleri otomatik olarak hesaplandı. alışma için değerlendirilen KHD parametreleri şunlardır:

Zaman bağımlı parametreler:

- *SDNN*: İnceleme boyunca bütün NN aralıklarının standart sapması,
- *SDANN*: Çalışma süresi boyunca 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN aralıklarının standart sapması,
- *SDNN indeksi*: Yirmi dört saatlik kayıta beşer dakikalık aralıklardaki NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması,
- *RMSSD*: Yirmi dört saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü.
- *pNN50*: NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranı.
- *TI*: Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN intervali sayısına oranı.

Frekans bağımlı parametreler:

- *Total Güç*: Tüm frekans aralıklarındaki güç
- *VLF*: Çok düşük frekans aralığındaki güç (≤ 0.04 Hz).
- *LF*: Düşük frekans aralığındaki güç (0.04-0.15 Hz).
- *LFnu*: LF aralığındaki gücün normalize edilmiş ünitesi.
- *HF*: Yüksek frekans aralığındaki güç (0.15-0.4 Hz).
- *HFnu*: HF aralığındaki gücün normalize edilmiş ünitesi.
- *LF/HF*: LF'nin HF'ye oranı.

Zaman bağımlı parametrelerden Trianguler indeks, frekans bağımlı parametrelerden LFnu ve HFnu aşağıdaki formüller ile manuel hesaplandı:

$$TI = \text{Toplam kalp atım sayısı} / \text{İlgili moddaki maksimum kalp atım sayısı}$$

$$LFnu = LF / (\text{Total Güç} - VLF) \times 100$$

$$HFnu = HF / (\text{Total Güç} - VLF) \times 100$$

Frekans parametrelerinden VLF, LF ve HF, toplam 24 saatlik kayıt süresi dışında, gündüz (saat 06:00 ile 22:00 arası) ve gece (saat 22:00 ile 06:00 arası) vakitlerinde de analiz yapıldı.

Ayrıca 24 saatlik kayıtlar aritmiler yönünden de değerlendirildi. Atriyal ve ventriküler erken vurular, onların toplam sayıları kaydedildi. Kayıtlar atriyal

fibrilasyon, supraventriküler ve ventriküler taşikardi atakları yönünden de sık incelendi.

ESC/NASPE'nin KHD değerlendirme önerilerine göre (96); hem gece, hem de gündüzü kapsamayan, analiz edilecek kayıt süresi 18 saatin altında olan, 100.000 atımdan az sayıda kayıtlı olan, normal kalp atımlarının sayısı bütün atımların %85'inden az olan Holter EKG kayıtları KHD parametrelerini değerlendirmek için yetersiz sayıldı ve çalışmadan çıkarıldı.

3.10. Hasta Takibi ve Verilerin Toplanması

Hastalar, Holter EKG kaydının yapıldığı günden, klinik durumlarına ve tedavilerine müdahale edilmeden takibe alındı. Her hasta için en az altı ay takip süresi hedeflendi. 3-4 ayda bir rutin poliklinik kontrollerine geldiklerinde hastalarla görüşerek klinik durumları ve olumsuz olaylar sorgulandı. Olumsuz olaylar, hastalığın klinik ağırlaşması veya komplikasyonlarla ilgili durumlar olarak nitelendirildi. Bunlara sağ kalp yetmezliği, senkop ve tekrarı, hastaneye yatışlar ve ölüm dahil edildi.

Sağ kalp yetmezliği; ayaklarda şişlik, asit gelişmesi, efor kapasitesinin azalması ve diüretik tedavi ile şikayet ve bulguların gerilemesi olarak tanımlandı.

Kısa süreli ve geçici olarak tam bilinç kaybı ile kendini gösteren durum senkop olarak tanımlandı (148). Açıklanacak başka bir nedeni bulunmayan ve ani kardiyak debi düşüklüğü sonucunda geliştiği düşünülen senkop durumları veri olarak toplandı.

Pulmoner hipertansiyonun altta yatan patolojisi ile bağlı gelişen olaylardan dolayı, klinik durum kötüleşmesi, sağ kalp yetmezliği ve senkop sonucunda yapılan hastane yatışları veri olarak toplandı. PH ile ilgili olmayan durumlardan dolayı veya tetkik amaçlı hastane yatışları veri olarak değerlendirilmedi.

PH'nin klinik seyri sırasında, hastalığın ağırlaşması ve patofizyolojik olarak hastalıkla ilişkili durumlardan dolayı gelişen ölümler veri olarak değerlendirildi. Hastalığın klinik seyri ve patofizyolojisi ile bağlantısı olmayan durum ve

nedenlerden dolayı gelişen ölümler veri olarak alınmadı. Takip süresinde şikayetlerin gelişmesi ile ölüm arasında geçen sürenin 1 saatten az olduğu, doğal (kaza, cinayet, intihar olmaksızın) ve beklenmedik ölüm şekli ani ölüm olarak tanımlandı (149).

Takip verileri hastalar kontrollere geldiklerinde onlarla birebir görüşülerek, hastane veri kayıt sisteminden alınan bilgiler ve telefonla aranarak toplandı. Çalışma bitiminde bütün hastalar telefonla aranarak son durumları sorgulandı. Ölüm tarihleri ölen hastaların son izlem tarihi olarak kabul edildi.

3.11. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS 18.0 programı kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile (ort \pm SS) belirtildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile verildi. Sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmasında *student t testi* kullanıldı. Gerekli görülen durumlarda nonparametrik testler analize dahil edildi (*Mann-Whitney U* ve *Kruskall Wallis*). Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise *ki-kare testi* kullanıldı. Parametrik veya parametrik olmayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde *Spearman (rho)* ve *Pearson (r)* bağıntı analizleri kullanıldı. $P < 0.05$ değeri tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri.

Çalışmada 64 PH (PAH+KTEPH) hastası ve 69 sağlıklı kontrol olgusu karşılaştırıldı. Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan olguların hiçbirinde kronik ve akut hastalık şikayet ve bulgusu yoktu. Ayrıca sağlıklı kontrol grubunda herhangi bir ilaç kullanım öyküsü de mevcut değildi. Hasta (PH grubu) grubu ve kontrol (sağlıklı) grubu arasında yaş, cins, vücut kitle indeksi, kreatinin değeri, açlık kan şekeri ve TSH değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri

	PH grubu (n = 64)	Kontrol grubu (n = 69)	p değeri
Yaş (yıl)	38.67 ± 15.97	39.27 ± 10.30	0.798
Cinsiyet (K/E), (sayı)	40/24	45/24	0.857
Cinsiyet (K/E), (%)	62.5/37.5	65.2/34.8	0.857
Vücut yüzey alanı (m ²)	1.72 ± 0.24	1.81 ± 0.23	0.029
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25.14 ± 6.29	25.88 ± 4.63	0.446
Hemoglobin (g/dl)	15.02 ± 3.04	13.67 ± 1.26	0.002
Hematokrit (%)	47.14 ± 9.45	40.96 ± 3.44	< 0.0001
Ürik asit (mg/dl)	6.61 ± 2.43	4.85 ± 1.31	< 0.0001
Kreatinin (mg/dl)	0.90 ± 0.59	0.81 ± 0.16	0.221
CRP (mg/dl)	0.69 ± 1.12	0.28 ± 0.34	0.016
Albumin (g/dl)	4.39 ± 0.52	4.70 ± 0.25	< 0.0001
Açlık kan şekeri (mg/dl)	88.75 ± 10.08	90.56 ± 10.12	0.314
Trombosit (×10 ³ /mm ³)	200.565 ± 74.997	260.044 ± 64.327	< 0.0001
MCV (fL)	83.26 ± 9.45	86.51 ± 5.38	0.018
RDW (%)	16.98 ± 3.23	13.63 ± 1.06	< 0.0001
TSH (µIU/mL)	2.30 ± 1.45	2.06 ± 1.34	0.380

PH-Pulmoner Hipertansiyon; CRP- C. Reaktif Protein; MCV- Eritrositlerin ortalama birim hacimleri; RDW- Eritrositlerin dağılım genişliği; TSH- Tiroid Stimule edici Hormon; K-kadın; E-erkek

Kontrol grubunda vücut yüzey alanı (p=0.029), albumin değeri (p<0.0001), trombosit sayısı (p<0.0001) ve MCV değeri (p=0.018) anlamlı olarak yüksekti. PH grubunda ise hemoglobin (p=0.002), hematokrit (p<0.0001), ürik asit (p<0.0001), CRP (p=0.016) ve RDW (p<0.0001) değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 10).

PH ve kontrol grubunun EKG parametrelerini karşılaştırdığımızda, PH grubunda kalp hızı, PR mesafesi, QRS süresi ve QTc mesafesinin hepsinin ($p<0.0001$) çok anlamlı yüksek olduğu saptandı. QT mesafesi açısından ise her iki grup arasında anlamlı fark ($p=0.679$) yoktu (Tablo 11).

Tablo 11. Elektrokardiyografik bulguların karşılaştırılması

	PH grubu	Kontrol grubu	p değeri
Kalp hızı (atım/dk)	84.5 ± 16.3	72.7 ± 9.4	< 0.0001
PR mesafesi (msn)	169.0 ± 30.7	142.1 ± 16.5	< 0.0001
QRS süresi (msn)	100.9 ± 18.3	85.7 ± 9.3	< 0.0001
QT mesafesi (msn)	374.9 ± 35.2	372.8 ± 21.5	0.679
QTc mesafesi (msn)	416.9 ± 34.1	397.1 ± 16.1	< 0.0001
<i>PH-Pulmoner Hipertansiyon ;</i>			

Her iki grubun transtorasik ekokardiyografi bulgularını karşılaştırdığımızda aort kökü çapı ($p=0.426$), SolVSSÇ ($p=0.377$) ve SolV arka duvar kalınlığı ($p=0.096$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 12). PH grubunda sol atriyum çapı ($p=0.01$) ve İVS kalınlığı ($p<0.0001$) anlamlı olarak yüksekti. SolVDSC ise PH grubunda ($p<0.0001$) düşüktü. Sağ kalp ile ilgili parametreleri değerlendirdiğimizde SağV ve SağA'un alan ve hacim parametrelerinin hepsi (SağVDSV, SağVSSV, SağVDA, SağVSA, SağAV, SağAA) PH grubunda anlamlı ($p<0.0001$) olarak yüksekti (Tablo 12). SağVFAD parametresi ise PH grubunda anlamlı olarak (30.6 ± 11.9 karşı 44.2 ± 9.6 , $p<0.0001$) düşüktü. SağVSDK ve PA çapı da PH grubunda çok anlamlı ($p<0.001$) yüksekti. TAPSE ve PAZ değerleri PH grubunda anlamlı ($p<0.0001$) düşük, SPAB ise anlamlı ($p<0.0001$) yüksekti. Ayrıca PH grubunda perikardiyal efüzyonlu hasta oranı da anlamlı ($p<0.0001$) olarak yüksekti (Tablo 12).

Tablo 12. Transtorasik ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

	PH grubu (n=64)	Kontrol grubu (n=69)	p değeri
Aort kökü (mm)	26.4 ± 4.9	27.1 ± 4.4	0.426
Sol atriyum (mm)	35.3 ± 7.0	32.6 ± 3.9	0.01
SolVSSÇ (mm)	24.7 ± 5.2	25.4 ± 4.3	0.377
SolVDSÇ (mm)	40.3 ± 6.4	43.9 ± 4.9	<0.0001
İVS (mm)	9.7 ± 1.6	8.7 ± 1.4	<0.0001
Arka duvar (mm)	8.0 ± 1.5	7.6 ± 1.2	0.096
SağVDSV (ml)	77.6 ± 46.2	32.9 ± 11.0	<0.0001
SağVSSV (ml)	49.3 ± 32.6	14.5 ± 6.2	<0.0001
SağVDA (cm ²)	25.7 ± 9.3	15.1 ± 3.1	<0.0001
SağVSA (cm ²)	18.1 ± 7.9	8.4 ± 2.3	<0.0001
SağAV (ml)	99.5 ± 61.3	40.6 ± 14.9	<0.0001
SağAA (cm ²)	25.2 ± 10.1	14.8 ± 3.5	<0.0001
SağVSDK (mm)	9.0 ± 2.5	4.1 ± 0.8	<0.0001
TAPSE (mm)	17.6 ± 3.5	25.1 ± 3.0	<0.0001
SPAB (mmHg)	83.2 ± 25.1	17.6 ± 3.4	<0.0001
PA çapı (mm)	31.4 ± 9.9	18.7 ± 2.8	<0.0001
PAZ (msn)	71.4 ± 21.0	134.1 ± 17.0	<0.0001
SağVFAD (%)	30.6 ± 11.9	44.2 ± 9.6	<0.0001
Perikard efüzyonu (n,%)	13 (%20.3)	1 (%1.4)	<0.0001

PH- Pulmoner hipertansiyon; SolVSSÇ – Sol ventrikül sistol sonu çapı; SolVDSÇ – Sol ventrikül diyastol sonu çapı; İVS –İnterventriküler septum; SağVDSV- Sağ ventrikül diyastol sonu volümü; SağVSSV- Sağ ventrikül sistol sonu volümü, SağVDA – Sağ ventrikül diyastoloik alanı; SağVSA –Sa ventrikül sistolik alanı; SağAV – Sağ atriyum volümü; SağAA –Sağ atriyum alanı; SağVSDK – Sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı; TAPSE- Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi; SPAB –Sistolik pulmoner arter basıncı; PA – Pulmoner arter; PAZ – Pulmoner akselerasyon zamanı; SağVFAD – Sağ ventrikülün fraksiyonel alan değişimi.

Ekokardiyaografik Doppler parametrelerini karşılaştırdığımızda mitral kapak **E** dalga hızı PH grubunda anlamlı ($p<0.0001$) azalmış saptandı, **A** dalga hızı ($p=0.919$) ve DZ ($p=0.252$) açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Triküspit kapak **A** dalga hızının ($p<0.0001$) PH grubunda anlamlı artışı saptandı, **E** dalga hızı ($p=0.469$) ve DZ ($p=0.319$) açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

SolV lateral duvar bazalinden ölçülen doku Doppler parametrelerinden **E'** dalga hızı ($p=0.015$) PH grubunda anlamlı artmış **A'** dalga hızı ($p=0.002$) PH

grubunda anlamlı azalmış saptandı. S dalga hızında ise gruplar arasında fark (p=0.292) saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Transtorasik ekokardiyografideki Doppler bulgularının karşılaştırılması

		PH grubu	Kontrol grubu	P değeri
Mitral kapak	E (cm/sn)	56.1 ± 15.7	78.6 ± 18.7	<0.0001
	A (cm/sn)	61.8 ± 17.1	61.5 ± 11.4	0.919
	DZ (msn)	170.0 ± 48.9	161.7 ± 26.2	0.252
Triküspit kapak	E (cm/sn)	55.8 ± 22.2	58.1 ± 9.8	0.469
	A (cm/sn)	54.9 ± 19.2	43.4 ± 11.3	<0.0001
	DZ (msn)	164.9 ± 59.7	173.9 ± 36.2	0.319
SolV Lateral	S (cm/sn)	9.5 ± 3.0	10.0 ± 1.8	0.292
	E' (cm/sn)	11.8 ± 4.1	13.5 ± 3.5	0.015
	A' (cm/sn)	10.6 ± 3.9	8.7 ± 2.4	0.002
Septum	S (cm/sn)	6.9 ± 2.0	7.5 ± 1.2	0.041
	E' (cm/sn)	6.6 ± 2.4	9.9 ± 2.4	<0.0001
	A' (cm/sn)	6.8 ± 2.6	8.1 ± 1.9	0.002
Triküspit anulus	S (cm/sn)	11.2 ± 2.7	12.7 ± 1.8	<0.0001
	E' (cm/sn)	9.8 ± 3.9	13.0 ± 2.8	<0.0001
	A' (cm/sn)	12.1 ± 4.2	13.3 ± 3.7	0.094
SağVİVGZ (msn)		84.6 ± 24.1	48.3 ± 15.3	<0.0001
SağVİVKZ (msn)		67.6 ± 25.1	58.8 ± 10.0	0.014
SağVEZ (msn)		266.9 ± 64.3	275.8 ± 26.3	0.321
SağVMPİ		0.60 ± 0.24	0.39 ± 0.08	<0.0001
<i>PH – Pulmoner hipertansiyon; SağVİVGZ – Sağ ventrikülün izovolumetrik gevşeme zamanı; SağVİVKZ- Sağ ventrikül izovolumetrik kasılma zamanı; SağVEZ – Sağ ventrikül ejeksiyon zamanı; SağVMPİ – Sağ ventrikül miyokardının performans indeksi</i>				

İVS bazalinden ölçülen doku Doppler parametrelerinden E' dalga hızı (p<0.0001), A' dalga hızı (p=0.002) ve S dalga hızı (p=0.041) PH grubunda anlamlı azalmış saptandı. Triküspit kapak anulusünden ölçülen E' dalga hızı (p<0.0001), A' dalga hızı (p=0.094) ve S dalga hızı (p<0.0001) da PH grubunda anlamlı azalmış saptandı. SağVİVGZ (p<0.0001) ve SağVİVKZ (p=0.014) süreleri PH grubunda anlamlı uzamış saptandı. SağVEZ süresi PH grubunda azalmış olsa da (266.9±64.3 karşı 275.8±26.3, p=321) bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. SağVMPİ ise PH grubunda anlamlı olarak (p<0.0001) yüksek saptandı (Tablo 13).

4.2. PH ve Kontrol Grubunun Holter EKG Parametreleri

PH ve sağlıklı kontrol grubu arasında toplam kalp vuru sayısı ($p=0.521$), kayıt süresi ($p=0.688$) ve ortalama RR süresi ($p=0.886$) açısından istatistiksel fark yoktu. PH grubunda minimal kalp hızı daha yüksek (53.8 ± 13.1 karşı 48.0 ± 6.5 , $p=0.002$), maksimal kalp hızı ise daha düşüktü (134.2 ± 17.3 karşı 140 ± 10.6 , $p=0.025$) ve bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 14).

Tablo 14. Bazal Holter EKG bulgularının karşılaştırılması

	PH grubu (n=64)	Kontrol grubu (n = 69)	P değeri
Toplam kalp vurusu (sayı)	111784 ± 6479	110127 ± 12949	0.521
Kayıt süresi (saat)	23.15 ± 1.19	23.22 ± 0.98	0.688
Minimal kalp hızı (atım/dk)	53.8 ± 13.1	48.0 ± 6.5	0.002
Maksimal kalp hızı (atım/dk)	134.2 ± 17.3	140 ± 10.6	0.025
Ortalama RR süresi (msn)	746.9 ± 105.8	749.1 ± 67.4	0.886
Toplam VEV (sayı)	553.3 ± 1466.7	129.3 ± 371.9	0.027
VT atağı (n, %)	3 (%4.7)	0 (%0)	0.109
Toplam AEV (sayı)	382.9 ± 1177.7	183.8 ± 710.0	0.242
SVT atağı (n, %)	22 (%34.4)	4 (%5.8)	<0.0001
PAF atağı (n, %)	6 (%9.4)	0 (%0)	0.011

VEV – Ventriküler erken vuru; VT – Ventriküler taşikardi; AEV – Atriyal erken vuru; SVT–Supraventriküler taşikardi; PAF – Paroksizmal atriyal fibrilasyon.

Toplam VEV sayısı (553.3 ± 1466.7 karşı 129.3 ± 371.9 , $p=0.027$) ve toplam AEV sayısı (382.9 ± 1177.7 karşı 183.8 ± 710.0 , $p=0.242$) PH grubunda daha yüksek idi, ancak sadece VEV sayısı yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı idi. PH grubunda 3 hastada VT atağına, kontrol grubunda ise 0 hastada rastlansada da bu fark anlamlı değildi ($p=0.109$). SVT atağı (22 (%34.4) karşı 4 (%5.8), $p<0.0001$) ve PAF atağı (6 (%9.4) karşı 0 (%0), $p=0.011$) PH grubunda anlamlı olarak yüksekti. Kontrol grubunda PAF atağı izlenmedi (Tablo 14).

Zaman bağımlı parametrelerden SDNN (115.36 ± 51.61 karşı 149.32 ± 38.88 , $p < 0.0001$), SDANN (104.97 ± 48.26 karşı 140.09 ± 38.13 , $p < 0.0001$), SDNN İndeksi (46.68 ± 21.89 karşı 58.15 ± 21.47 , $p = 0.003$) sürelerinin PH grubunda azalması istatistiksel olarak çok anlamlı idi (Tablo 15).

Tablo 15. Zaman bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması

		PH grubu (n=64)	Kontrol grubu (n = 69)	P değeri
	SDNN (msn)	115.36 ± 51.61	149.32 ± 38.88	<0.0001
	SDANN (msn)	104.97 ± 48.26	140.09 ± 38.13	<0.0001
	SDNN İndeksi (msn)	46.68 ± 21.89	58.15 ± 21.47	0.003
	RMSSD (msn)	30.86 ± 15.42	35.68 ± 28.16	0.221
	pNN50 (%)	8.75 ± 9.93	9.75 ± 9.12	0.546
Gündüz (06:00 – 22:00)	SDNN	105.08 ± 43.99	123.86 ± 35.88	0.009
	RMSSD	28.22 ± 13.72	30.86 ± 25.55	0.457
	pNN50	7.48 ± 8.61	6.99 ± 7.83	0.733
Gece (22:00 – 06:00)	SDNN	92.10 ± 43.94	132.07 ± 47.53	<0.0001
	RMSSD	35.19 ± 20.79	43.55 ± 34.83	0.094
	pNN50	12.68 ± 14.88	16.17 ± 14.49	0.175
	Triangular İndeks	28.05 ± 14.37	39.87 ± 13.64	<0.0001
<p><i>KHD – Kalp hızı değişkenliği; PH – Pulmoner hipertansiyon; SDNN - Bütün vurular arasındaki (NN) farkların standart sapması; SDANN - Çalışma süresi boyunca 5 dk'lık kayıtlarda ortalama NN aralığının standart sapması; SDNN İndeksi – 5 dk'lık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması; RMSSD -24 saatlik kayıttaki ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü; pNN50 - NN50 sayısının toplam tüm NN sayısına oranı.</i></p>				

RMSSD süresi (30.86 ± 15.42 karşı 35.68 ± 28.16 , $p = 0.221$) ve pNN50 değeri (8.75 ± 9.93 karşı 9.75 ± 9.12 , $p = 0.546$) ise PH grubunda azalmış olsa da bu farklar istatistiksel anlamlı değildi. Gündüz ve gece saatlerine göre karşılaştırdığımızda sadece SDNN süresinin azalması hem gündüz ($p = 0.009$) hem de gece ($p < 0.0001$) saatlerinde PH grubunda anlamlı idi. RMSSD ve pNN50 değerlerinin gündüz (sırasıyla $p = 0.457$ ve $p = 0.733$) ve gece saatlerine (sırasıyla $p = 0.094$ ve $p = 0.175$) göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Triangular İndeks (28.05 ± 14.37 karşı 39.87 ± 13.64 , $p < 0.0001$) PH grubunda anlamlı olarak düşüktü (Tablo 15).

Frekans bağımlı parametreleri değerlendirdiğimizde PH grubunda Total Güç (p=0.022), Total LF gücü (p<0.0001), Total HF gücü (p=0.015) ve LFnu (p=0.015) anlamlı olarak düşüktü. Total VLF gücü (p=0.148), HFnu (p=0.756) ve LF/HF (p=0.321) oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Frekans bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması

		PH grubu (n=64)	Kontrol grubu (n = 69)	P değeri
Total Güç (msn ²)		2505.5 ± 2321.7	3427.5 ± 2219.2	0.022
Total VLF (msn ²)		1794.7 ± 1751.9	2188.3 ± 1295.4	0.148
Total LF (msn ²)		462.9 ± 433.1	832.6 ± 641.9	<0.0001
Total HF (msn ²)		215.9 ± 247.2	360.0 ± 410.9	0.015
LFnu		66.6 ± 13.3	71.9 ± 11.5	0.015
HFnu		27.8 ± 11.7	27.0 ± 17.7	0.756
LF/HF		3.17 ± 2.31	3.56 ± 2.14	0.321
Gündüz (06:00 – 22:00)	VLF	1650.2 ± 1580.9	2070.1 ± 1163.0	0.087
	LF	396.3 ± 375.5	777.3 ± 515.1	<0.0001
	HF	163.3 ± 179.2	270.9 ± 366.4	0.032
Gece (22:00 – 06:00)	VLF	2068.6 ± 2248.6	2441.6 ± 1799.2	0.298
	LF	580.8 ± 591.4	924.6 ± 923.9	0.011
	HF	310.0 ± 409.9	490.1 ± 515.6	0.027

KHD – Kalp hızı değişkenliği; PH – Pulmoner hipertansiyon; VLF-Çok düşük frekans; LF-Düşük frekans; HF-Yüksek frekans; LFnu-normalize edilmiş düşük frekans; HFnu –Normalize edilmiş yüksek frekans

LF gücü gündüz (p<0.0001) ve gece (p=0.011), HF gücü de gündüz (p=0.032) ve gece (p=0.027) PH grubunda anlamlı olarak düşüktü. VLF gücünde ise gündüz (p=0.087) ve gece (p=0.298) de gruplar arasında fark yoktu (Tablo 16).

4.3. PH Grubunun Özellikleri

PH grubundaki hastaları tanıya göre değerlendirdiğimizde 16 (%25) hastanın İPAH, 36 (%56.3) hastanın DKH'ye bağlı PAH, 3 (%4.7) hastanın BDH'ye bağlı PAH, 1 (%1.6) hastanın PPH ve 8 (%12.5) hastanın KTEPH tanısı vardı (Tablo 17).

Tablo 17. Pulmoner hipertansiyon grubunun klinik özellikleri

<u>Pulmoner hipertansiyon alt grupları</u>	n (%)
İPAH	16 (%25)
DKH'ye bağlı PAH	36 (%56.3)
BDH'ye bağlı PAH	3 (%4.7)
PPH	1 (%1.6)
KTEPH	8 (%12.5)
Aile öyküsü	1 (%1.6)
Nefes darlığı	63 (%98.4)
Göğüs ağrısı	15 (%23.4)
Çarpıntı	21 (%32.8)
Senkop	13 (%20.3)
Hemoptizi	13 (%20.3)
<u>Fonksiyonel sınıf (DSÖ)</u>	
I	15 (%23.4)
II	26 (%40.6)
III	16 (%25.0)
IV	7 (%10.9)

İPAH – İdyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; DKH – Doğumsal kalp hastalığı; PAH – Pulmoner arteriyel Hipertansiyon; BDH – Bağ dokusu hastalığı; KTEPH – Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; DSÖ – Dünya Sağlık Örgütü

Şikayetlerine göre değerlendirdiğimizde 63 (%98.4) hastada nefes darlığı, 15 (%23.4) hastada göğüs ağrısı, 21 (%32.8) hastada çarpıntı, 13 (%20.3) hastada senkop ve 13 (%20.3) hastada hemoptizi şikayeti vardı. Sadece İPAH tanılı 1 (%1.6) hastanın aile öyküsü vardı, ikiz kız kardeşi bu hastalıktan vefat etmişti (Tablo 17).

Fonksiyonel sınıf derecesine göre bakıldığında 15 (%23.4) hasta DSÖ-FS I, 26 (%40.6) hasta DSÖ-FS II, 16 (%25) hasta DSÖ-FS III, 7 (%10.9) hasta ise DSÖ-FS IV'deydi (Tablo 17).

Fizik bakı bulgularına göre değerlendirdiğimizde 3 (%4.7) hastada asit, 12 (%18.8) hastada juguler venöz dolgunluk, 32 (%50.0) hastada siyanoz, 6 (%9.4) hastada çomak parmak, 17 (%26.6) hastada ise pretibiyal ödem bulgusu vardı (Tablo 18).

Tablo 18. PH grubunun fizik bakı bulguları

	n (%)
Asit	3 (%4.7)
JVD	12 (%18.8)
Siyanoz	32 (%50.0)
Çomak parmak	6 (%9.4)
PTÖ	17 (%26.6)

PH-Pulmoner hipertansiyon; JVD-Juguler venöz dolgunluk; PTÖ-Pretibiyal ödem.

İlaç kullanımına göre PH hastalarını değerlendirdiğimizde 53 (%82.8) hasta PAH spesifik tedavi alıyordu. 47 (%73.4) hasta bosentan, 7 (% 10.9) hasta iloprost, 10 (% 15.6) hasta ise sildenafil alıyordu. Hastalardan 10'u (% 15.6) bu ilaçları kombine kullanıyordu (Tablo 19).

Kalp hızını etkileyen ilaçlara göre PH grubunu değerlendirdiğimizde toplam 15 (%23.4) hasta bu ilaçlardan alıyordu. 1 (%1.6) hasta beta bloker, 6 (%9.4) hasta kalsiyum antagonisti, 7 (%10.9) hasta digoksin ve 2 hasta (%3.1) bronkodilatör alıyordu. 1 hasta hem kalsiyum antagonisti hem de digoksin alıyordu (Tablo 19).

Tablo 19. PH grubunun ilaç kullanım özellikleri

	n (%)
Spesifik ilaç kullanımı	53 (%82.8)
1. Bosentan	47 (%73.4)
2. İloprost	7 (%10.9)
3. Sildenafil	10 (%15.6)
4. Kombinasyon	10 (%15.6)
Kalp hızını etkileyen ilaç kullanımı	15 (%23.4)
1. Beta bloker	1 (%1.6)
2. Ca antagonisti	6 (%9.4)
3. Digoksin	7 (%10.9)
4. Bronkodilatör	2 (%3.1)

PH-Pulmoner hipertansiyon; Ca -Kalsiyum.

Kalp hızını etkileyen ilaç kullanımına ara verilse de olası etkiyi değerlendirmek için KHD parametreleri karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda kalp hızını etkileyen ilaç kullanan ve kullanmayan hasta gruplarının KHD parametreleri arasında fark yoktu. Sadece ilaç kullanan grupta atriyal erken vuru sayısı anlamlı ($p=0.046$) olarak azdı (Tablo 20).

Tablo 20. PH grubunda KHD'yi etkileyen ilaç kullanımına göre Holter EKG verilerinin karşılaştırılması

	İlaç kullanmayan grup (n=49)	İlaç kullanan grup (n = 15)	P değeri
Toplam kalp vurusu (sayı)	111901 ± 17749	110540 ± 12150	0.738
Kayıt süresi (saat)	23.08 ± 1.29	23.32 ± 0.78	0.385
Ortalama RR süresi (msn)	750.1 ± 112.7	741.3 ± 85.0	0.747
Toplam VEV (sayı)	511.6 ± 1441.5	686.6 ± 1638.6	0.714
Toplam AEV (sayı)	482.7 ± 1341.8	82.5 ± 157.9	0.046
SDNN (msn)	114.6 ± 51.9	117.7 ± 52.2	0.842
SDANN (msn)	103.7 ± 47.9	108.9 ± 50.8	0.729
SDNN İndeksi (msn)	47.0 ± 22.5	45.6 ± 20.4	0.821
RMSSD (msn)	30.8 ± 15.9	31.1 ± 14.1	0.938
pNN50 (%)	9.1 ± 10.7	7.7 ± 7.1	0.557
Triangular İndeks	28.8 ± 15.1	25.4 ± 11.6	0.368
Total Güç (msn ²)	2523.7 ± 2412.3	2447.2 ± 2080.8	0.906
Total VLF (msn ²)	1792.9 ± 1817.3	1800.7 ± 1582.9	0.987
Total LF (msn ²)	474.6 ± 454.2	425.4 ± 368.9	0.673
Total HF (msn ²)	224.7 ± 256.5	187.7 ± 220.6	0.59
LF/HF	3.2 ± 2.5	3.1 ± 1.7	0.903

PH – Pulmoner hipertansiyon; KHD – Kalp hızı değişkenliği; VEV – Ventriküler erken vuru; AEV – Atrial erken vuru; SDNN - Bütün vurular arasındaki (NN) farkların standart sapması;SDANN - Çalışma süresi boyunca 5 dk'lık kayıtlarda ortalama NN aralığının standart sapması; SDNN İndeksi – 5 dk'lık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması;RMSSD -24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü; pNN50 - NN50 sayısının toplam tüm NN sayısına oranı; VLF-Çok düşük frekans; LF-Düşük frekans; HF-Yüksek frekans

DSÖ-FS derecesine göre hastaların klinik parametrelerini değerlendirdiğimizde BNP düzeyleri fonksiyonel sınıf arttıkça artmakta, 6 dakika yürüme mesafesi ise azalmaktaydı. TAPSE, DSÖ-FS III ve IV'de en düşük düzeyde saptandı. SağVMPİ değerlerindeki değişme ise fonksiyonel sınıf ile orantılı değildi. SağVFAD ise fonksiyonel sınıf arttıkça azalıyordu (Tablo 21).

Tablo 21. DSÖ fonksiyonel sınıf derecesine göre PH klinik parametrelerinin değişimi

	DSÖ-FS I (n = 15)	DSÖ-FS II (n = 26)	DSÖ-FS III (n = 16)	DSÖ-FS IV (n = 7)
BNP (pg/ml)	44.9 ± 51.6	139.9 ± 263.9	471.5 ± 321.2	703.1 ± 382.5
Yürüme mesafesi (metre)	484.7 ± 58.6	353.9 ± 68.1	214.8 ± 99.0	114.0 ± 85.5
TAPSE (mm)	19.7 ± 2.9	18.0 ± 3.5	15.7 ± 3.0	15.9 ± 2.6
SağVMPİ	0.51 ± 0.14	0.64 ± 0.25	0.63 ± 0.25	0.59 ± 0.30
SağVFAD (%)	36.7 ± 15.2	32.2 ± 10.7	24.7 ± 9.5	25.8 ± 7.0

DSÖ-FS – Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı; PH – Pulmoner hipertansiyon; BNP – Beyin natriüretik peptid; TAPSE – Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi; SağVMPİ – Sağ ventrikül miyokardının performans indeksi; SağVFAD – Sağ ventrikülün fraksiyonel alan değişimi

KHD parametrelerinin fonksiyonel sınıfa göre değişimine baktığımızda SDNN, SDANN, SDNN indeksi, Triangular İndeks değerlerindeki azalmalar fonksiyonel sınıf artışı ile orantılı idi. Total Güç, Total VLF, Total LF ve Total HF değerlerindeki değişim ise fonksiyonel sınıf ile orantılı değildi (Tablo 22).

Tablo 22. DSÖ fonksiyonel sınıf derecesine göre KHD parametrelerinin değişimi

	DSÖ-FS I (n = 15)	DSÖ-FS II (n = 26)	DSÖ-FS III (n = 16)	DSÖ-FS IV (n = 7)
SDNN (msn)	141.5 ± 36.9	129.4 ± 51.7	95.5 ± 45.4	52.6 ± 17.3
SDANN (msn)	131.5 ± 34.7	118.6 ± 45.0	86.6 ± 43.6	41.3 ± 16.1
SDNN İndeksi (msn)	52.5 ± 17.9	54.9 ± 24.5	36.3 ± 15.1	28.4 ± 13.4
Triangular İndeks	35.8 ± 12.6	30.8 ± 14.6	22.5 ± 12.1	13.9 ± 6.8
Total Güç (msn ²)	2905.5 ± 2023.1	3449.5 ± 2829.7	1384.5 ± 1056.5	838.8 ± 791.0
Total VLF (msn ²)	2073.6 ± 1466.9	2495.9 ± 2197.4	983.1 ± 689.9	548.2 ± 615.2
Total LF (msn ²)	538.1 ± 376.5	634.3 ± 522.2	241.7 ± 219.9	195.2 ± 212.4
Total HF (msn ²)	253.1 ± 258.2	281.2 ± 277.7	138.9 ± 204.3	78.9 ± 65.6

DSÖ-FS – Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı; KHD – Kalp hızı değişkenliği; SDNN - Bütün vurular arasındaki (NN) farkların standart sapması; SDANN - Çalışma süresi boyunca 5 dk'lık kayıtlarda ortalama NN aralığının standart sapması; SDNN İndeksi – 5 dk'lık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması; VLF-Çok düşük frekans; LF-Düşük frekans; HF-Yüksek frekans;

4.4. Hasta Grubunun İzlem Verileri

Hasta grubunda izlem süresi boyunca 16 (%25) hastada istenmeyen olumsuz olay gelişti; 7 (%10.9) hastada sağ kalp yetmezliği, 5 (%7.8) hastada senkop (tekrarlama olmadı), 9 (%14.1) hastada ölüm gelişti. 12 hasta (%18.8) sağ kalp yetmezliği, senkop veya klinik kötüleşme ile hastaneye yattı (Tablo 23).

Takip ve tanı süresini değerlendirdiğimizde bütün hastaların tanı alma süresi 49.8 ± 58.3 ay, ölen hastaların tanı alma süresi ise 60.0 ± 56.2 ay idi. Bütün hastaların takip süresi 200.0 ± 91.6 gün iken, ölen hastaların takip süresi 169.2 ± 103.4 gün idi (Tablo 24).

Tablo 23. İzlem süresinde PH grubunda gelişen olumsuz olaylar

	n (%)
Tüm Olaylar	16 (%25)
1. Sağ Kalp Yetmezliği	7 (%10.9)
2. Senkop	5 (%7.8)
3. Tekrarlayan Senkop	0 (%0)
4. Hastaneye Yatış	12 (%18.8)
5. Ölüm	9 (%14.1)

PH-Pulmoner hipertansiyon;

Tablo 24. PH grubunun tanı alma ve takip süresi

		Minimal	Maksimal	Ortalama \pm SS
Tanı alma süresi (ay)	PH grubu (n=64)	0	239	49.8 ± 58.3
	Ölen hastalar (n = 9)	0	168	60.6 ± 56.2
Takip süresi (gün)	PH grubu (n=64)	6	328	200.0 ± 91.6
	Ölen hastalar (n = 9)	7	295	169.2 ± 103.4

PH-Pulmoner hipertansiyon ; SS-Standard sapma

Takip süresinde ölen hastalardan 3'ü erkek, 6'sı ise kadındı. Ölen hastalardan 3'ünde İPAH, 3'ünde KTEPH, 3'ünde ise DKH'ye bağlı PAH tanısı vardı. Ölen hastaların yaşı, takip süreleri ve ölüm nedenleri Tablo 25'de özetlenmiştir.

4.5. İstenmeyen Olaylar ile İlişkili Bulgular

Tüm istenmeyen olaylar ve ölüm ile kontrol grubuna göre PH grubunda anlamlı çıkan parametreler arasında ilişki araştırıldı. Ürik asit düzeyi ve RDW ile tüm olaylar arasında (sırasıyla $Rho=0.298$, $p=0.024$; $Rho=0.323$, $p=0.011$) ilişki bulunurken ölüm ile ilişkileri saptanmadı. CRP ile tüm olaylar ve ölüm arasında (sırasıyla $Rho=0.450$, $p=0.001$; $Rho=0.353$, $p=0.014$) ilişki vardı. MCV ile tüm olaylar ve ölüm arasında (sırasıyla $Rho= -0.278$, $p=0.03$; $Rho= -0.261$, $p=0.042$) negatif ilişki saptandı. Trombosit değerleri ile tüm olaylar ve ölüm arasında ise (sırasıyla $Rho=0.198$, $p=0.129$; $Rho=0.077$, $p=0.56$) ilişki bulunamadı. EKG parametrelerinden sadece PR mesafesinin tüm olaylar ve ölüm ile (sırasıyla $Rho=0.283$, $p=0.026$; $Rho=0.293$, $p=0.021$) ilişkisi vardı. QRS süresi ve QTc mesafesi ile tüm olaylar ve ölüm arasında ilişki yoktu (Tablo 26).

Tablo 25. Takip süresinde ölen PH hastalarının özellikleri

	Yaş (yıl)	Cins	PH Tanısı	Takip süresi (gün)	Ölüm Nedeni
1.	67	E	İPAH	295	Sağ kalp yetmezliği
2.	45	E	KTEPH	113	PE sonrası sağ kalp yetmezliği (14.gün)
3.	55	K	DKH (ASD)	226	Ani ölüm
4.	50	K	DKH (ASD)	260	Histerektomi sonrası ABY + SY (2.gün)
5.	62	K	İPAH	40	Ani ölüm
6.	24	K	DKH (Komp.)	244	SY + Akut batın?
7.	75	K	KTEPH	226	Sağ kalp yetmezliği
8.	45	E	KTEPH	112	PE sonrası sağ kalp yetmezliği (11.gün)
9.	66	K	İPAH	7	Sağ kalp yetmezliği

PH –Pulmoner hipertansiyon; İPAH –İdyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; DKH –Doğumsal kalp hastalığı; KTEPH –Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; ASD-Atriyal septal defekt; Komp -Çift çıkışlı sağ ventrikül+Ventriküler Septal Defekt+Patent Duktus Arteriozus+ Büyük ArterTranspozisyonu; PE-Pulmoner endarterektomi; ABY-Akut böbrek yetmezliği; SY-Solunum yetmezliği; E-Erkek ;K-Kadın

EKO parametrelerinden PAZ, Triküspit anulus S dalga hızı, SağVİVGZ ve SağVMPİ ile tüm olaylar ve ölüm arasında ilişki bulunmadı. SPAB ile tüm olaylar ve ölüm arasında (sırasıyla $Rho=0.348$, $p=0.006$; $Rho=0.269$, $p=0.036$) pozitif ilişki bulundu. TAPSE ve SağVFAD ile tüm olaylar arasında (sırasıyla $Rho= -0.398$, $p=0.001$; $Rho= -0.329$, $p=0.011$) negatif ilişki saptanırken bu parametreler ile ölüm arasında (sırasıyla $Rho= -0.140$, $p=0.277$; $Rho= -0.174$, $p=0.186$) ilişki saptanmadı.

BNP ve DSÖ-FS ile tüm olaylar (sırasıyla Rho=0.573, p<0.0001; Rho=0.641, p<0.0001) ve ölüm arasında (sırasıyla Rho=0.452, p<0.0001; Rho=0.444, p<0.0001) pozitif güçlü ilişki saptandı. Yürüme mesafe ile tüm olaylar ve ölüm arasında ise güçlü negatif ilişki (sırasıyla Rho= -0.466, p<0.0001; Rho= -0.302, p=0.018) saptandı (Tablo 27).

Tablo 26. Laboratuvar ve EKG bulguları ile Olumsuz Olaylar arasında ilişki

	Tüm olaylar		Ölüm	
	Rho	P değeri	Rho	P değeri
Ürik asit (mg/dl)	0.298	0.024	0.235	0.078
CRP (mg/dl)	0.450	0.001	0.353	0.014
MCV (fL)	-0.278	0.03	-0.261	0.042
RDW (%)	0.323	0.011	0.213	0.1
Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.198	0.129	0.077	0.56
PR mesafesi (msn)	0.283	0.026	0.293	0.021
QRS süresi (msn)	0.020	0.88	0.106	0.41
QTc mesafesi (msn)	0.024	0.855	-0.001	0.992

CRP- C. Reaktiv Protein; MCV- Eritrositlerin ortalama birim hacimleri; RDW-Eritrositlerin dağılım genişliği;

Tablo 27. EKO ve klinik parametreler ile Olumsuz Olaylar arasında ilişki

	Tüm olaylar		Ölüm	
	Rho	P değeri	Rho	P değeri
TAPSE (mm)	-0.398	0.001	-0.140	0.277
SPAB (mmHg)	0.348	0.006	0.269	0.036
PAZ (msn)	-0.111	0.408	0.046	0.732
Triküspit anulus S (cm/sn)	-0.159	0.225	0.055	0.675
SağVİVGZ (msn)	-0.012	0.931	0.029	0.831
SağVMPİ	0.106	0.428	0.043	0.75
SağVFAD (%)	-0.329	0.011	-0.174	0.186
BNP (pg/ml)	0.573	<0.0001	0.452	<0.0001
DSÖ-FS	0.641	<0.0001	0.444	<0.0001
Yürüme mesafesi (metre)	-0.466	<0.0001	-0.302	0.018

TAPSE- Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi; SPAB –Sistolik pulmoner arter basıncı;PAZ – Pulmoner akselerasyon zamanı; SağVFAD – Sağ ventrikülün fraksiyonel alan değişimi; SağVİVGZ – Sağ ventrikülün izovolumetrik gevşeme zamanı; SağVMPİ – Sağ ventrikül miyokardının performans indeksi; BNP-B tipi natriüretik peptid; DSÖFS-Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı;

İstenmeyen olaylar ile hemodinamik parametreler arasında ilişkiyi saptamak için sağ kalp kateterizasyon verileri olan hastalar karşılaştırıldı. Olay gelişen 12 hastanın ve olay gelişmeyen 34 hastanın kateterizasyon verileri mevcuttü. Her iki grupta SağA basıncı, ortalama PAB, TPG ve PVR değerleri açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 28).

Tablo 28. Hemodinamik parametreler ile tüm olumsuz olaylar arasında bağlantı

	Olay gelişmeyen grup (n = 34)	Olay gelişen grup (n = 12)	P değeri
SağA basıncı (mmHg)	8.1 ± 4.0	8.6 ± 5.5	0.814
Ortalama PAB (mmHg)	61.9 ± 19.2	62.8 ± 20.7	0.891
TPG (mmHg)	48.4 ± 19.3	47.0 ± 16.0	0.83
PVR (WoodÜ)	13.3 ± 9.1	13.7 ± 6.1	0.922
<i>SağA-Sağ atriyum;PAB-Pulmoner arter basıncı; TPG- transpulmoner gradiyent;PVR – Pulmoner vasküler rezistans.</i>			

4.5. İstenmeyen Olaylar ile Holter EKG Bulguları Arasında İlişki

Toplam 16 hastada istenmeyen olumsuz olay gelişmişti. Buna göre Holter EKG bulgularını değerlendirdiğimizde olay gelişen grupta toplam kalp vuru sayısı (108701 ± 14586 karşı 121678 ± 18622, p=0.019) anlamlı olarak yüksekti. Kayıt süresi açısından iki grup arasında fark yoktu (p=0.269). Minimal kalp hızı olay gelişen grupta (52.1 ± 11.7 karşı 61.1 ± 14.8, p=0.04) anlamlı yüksek, maksimal kalp hızı ise anlamlı olarak (137.4 ± 17.5 karşı 126.3 ± 15.5, p=0.024) düşüktü. Ortalama RR süresi olay gelişen grupta anlamlı olarak (770.7 ± 97.8 karşı 681.8 ± 100.5, p=0.005) azalmıştı. Toplam VEV, AEV sayısı açısından (sırasıyla p=0.472 ve p=0.144), VT ve PAF atağı açısından (sırasıyla p=0.427 ve p=0.154) her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. SVT atağı ise olay gelişen grupta anlamlı (p=0.009) yüksekti (Tablo 29).

Tablo 29. Olay gelişimine göre PH grubunun bazal Holter EKG bulguları

	Olay gelişmeyen grup (n = 48)	Olay gelişen grup (n = 16)	P değeri
Toplam kalp vurusu (sayı)	108701 ± 14586	121678 ± 18622	0.019
Kayıt süresi (saat)	23.27 ± 0.99	22.78 ± 1.63	0.269
Minimal kalp hızı (atım/dk)	52.1 ± 11.7	61.1 ± 14.8	0.04
Maksimal kalp hızı (atım/dk)	137.4 ± 17.5	126.3 ± 15.5	0.024
Ortalama RR süresi (msn)	770.7 ± 97.8	681.8 ± 100.5	0.005
Toplam VEV (sayı)	480.9 ± 1433.8	827.1 ± 1695.6	0.472
VT atağı (n, %)	1 (%2.1)	1 (%6.3)	0.427
Toplam AEV (sayı)	179.3 ± 420.1	1027.8 ± 2189.9	0.144
SVT atağı (n, %)	12 (%25)	10 (%62.5)	0.009
PAF atağı (n, %)	3 (%6.3)	3 (%18.8)	0.154
<i>PH – Pulmoner hipertansiyon; VEV – Ventriküler erken vuru; VT – Ventriküler taşikardi; AEV – Atriyal erken vuru; SVT – Supraventriküler taşikardi; PAF – Paroksizmal atriyal fibrilasyon.</i>			

Zaman bağımlı KHD parametrelerinden SDNN (127.72 ± 51.28 karşı 77.50 ± 34.89, p<0.0001), SDANN (117.11 ± 47.04 karşı 68.13 ± 34.19, p<0.0001), SDNN İndeksi (51.78 ± 22.67 karşı 31.81 ± 11.41, p<0.0001), RMSSD (31.81 ± 11.41 karşı 20.75 ± 9.37, p<0.0001), pNN50 (10.28 ± 10.48 karşı 2.88 ± 3.11, p<0.0001), Trianguler İndeks (31.32 ± 14.49 karşı 18.66 ± 8.75, p<0.0001) parametreleri anlamlı olarak olay gelişen grupta azalmıştı. Bu parametreleri gündüz ve geceye göre iki zaman diliminde değerlendirdiğimizde de olay gelişen grupta bütün parametreler anlamlı olarak azalmış saptandı (Tablo 30).

Tablo 30. Olay gelişimine göre PH grubunun zaman bağımlı KHD parametreleri

		Olay gelişmeyen grup (n=48)	Olay gelişen grup (n = 16)	P değeri
SDNN (msn)		127.72 ± 51.28	77.50 ± 34.89	<0.0001
SDANN (msn)		117.11 ± 47.04	68.13 ± 34.19	<0.0001
SDNN İndeksi (msn)		51.78 ± 22.67	31.81 ± 11.41	<0.0001
RMSSD (msn)		33.76 ± 15.60	20.75 ± 9.37	<0.0001
pNN50 (%)		10.28 ± 10.48	2.88 ± 3.11	<0.0001
Gündüz (06:00 – 22:00)	SDNN	116.67 ± 42.71	71.75 ± 32.19	<0.0001
	RMSSD	30.36 ± 13.90	21.13 ± 11.19	0.012
	pNN50	8.49 ± 9.13	3.69 ± 5.44	0.016
Gece (22:00 – 06:00)	SDNN	101.24 ± 44.27	61.63 ± 27.94	<0.0001
	RMSSD	40.53 ± 21.61	19.69 ± 8.46	<0.0001
	pNN50	15.64 ± 16.24	3.31 ± 3.57	<0.0001
Triangular İndeks		31.32 ± 14.49	18.66 ± 8.75	<0.0001
<p><i>PH – Pulmoner hipertansiyon; KHD – Kalp hızı değişkenliği; SDNN - Bütün vurular arasındaki (NN) farkların standart sapması;SDANN - Çalışma süresi boyunca 5 dk'lık kayıtlarda ortalama NN aralığının standart sapması; SDNN İndeksi – 5 dk'lık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması;RMSSD -24 saatlik kayıttaki ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü; pNN50 - NN50 sayısının toplam tüm NN sayısına oranı;</i></p>				

Frekans bağımlı KHD parametrelerinden Total Güç (3007.2 ± 2524.5 karşı 1129.4 ± 711.8 , $p < 0.0001$), Total VLF gücü (2156.5 ± 1925.4 karşı 833.2 ± 570.4 , $p < 0.001$), Total LF gücü (556.1 ± 464.9 karşı 204.5 ± 171.4 , $p < 0.0001$), Total HF gücü (256.0 ± 261.7 karşı 78.1 ± 63.5 , $p < 0.0001$) anlamlı olarak olay gelişen grupta zayıftı. LF/HF oranı açısından ise olay gelişmeyen ve gelişen gruplar arasında (2.96 ± 1.75 karşı 3.98 ± 3.43 , $p = 0.274$) anlamlı fark saptanmadı. VLF, LF ve HF güçlerini gündüz ve geceye göre iki zaman diliminde değerlendirdiğimizde de olay gelişen grupta bu parametreler anlamlı olarak zayıf saptandı (Tablo 31).

Tablo 31. Olay gelişimine göre PH grubunun frekans bağımlı KHD parametreleri

		Olay gelişmeyen (n = 48)	Olay gelişen grup (n = 16)	P değeri
Total Güç (msn ²)		3007.2 ± 2524.5	1129.4 ± 711.8	<0.0001
Total VLF (msn ²)		2156.5 ± 1925.4	833.2 ± 570.4	<0.0001
Total LF (msn ²)		556.1 ± 464.9	204.5 ± 171.4	<0.0001
Total HF (msn ²)		256.0 ± 261.7	78.1 ± 63.5	<0.0001
LF/HF		2.96 ± 1.75	3.98 ± 3.43	0.274
Gündüz (06:00 – 22:00)	VLF	2000.6 ± 1724.0	721.1 ± 459.2	<0.0001
	LF	471.1 ± 402.1	182.2 ± 164.3	<0.0001
	HF	191.1 ± 192.9	73.0 ± 70.7	0.001
Gece (22:00 – 06:00)	VLF	2449.8 ± 2504.3	1046.3 ± 934.6	0.002
	LF	705.6 ± 643.1	247.2 ± 232.8	<0.0001
	HF	370.4 ± 430.8	88.1 ± 103.6	<0.0001

KHD – Kalp hızı değişkenliği; PH – Pulmoner hipertansiyon; VLF-Çok düşük frekans; LF-Düşük frekans; HF-Yüksek frekans; LFnu-normalize edilmiş düşük frekans; HFnu –Normalize edilmiş yüksek frekans

4.6. Ölüm ile Holter EKG Bulguları Arasında İlişki

Ölüm gelişen 9 hastanın ve sağ kalan 55 hastanın Holter EKG bulgularını karşılaştırdığımızda toplam kalp vuru sayısı (p=0.907), kayıt süresi (p=0.341), minimal kalp hızı (p=0.998) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ortalama RR süresi (754.0 ± 109.3 karşı 710.9 ± 70.6, p=0.142) ölen grupta daha kısa, toplam VEV sayısı (469.1 ± 1351.3 karşı 1166.0 ± 2190.1, p=0.379) ve toplam AEV sayısı (205.2 ± 494.8 karşı 1535.2 ± 2785.7, p=0.191) ölen grupta daha fazla olsa da bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ölüm gelişen grupta VT atağı izlenmezdi. SVT ve PAF atağı ise ölüm gelişen grupta anlamlı olarak (sırasıyla p=0.034 ve p=0.009) yüksek saptandı (Tablo 32).

Tablo 32. Ölüm gelişmesine göre PH grubunun bazal Holter EKG bulgularının karşılaştırılması

	Ölüm gelişmeyen grup (n = 55)	Ölüm gelişen grup (n = 9)	P değeri
Toplam kalp vurusu (sayı)	111956 ± 16985	112608 ± 14878	0.907
Kayıt süresi (saat)	23.25 ± 0.96	22.53 ± 2.09	0.341
Minimal kalp hızı (atım/dk)	54.4 ± 13.6	54.4 ± 10.3	0.998
Maksimal kalp hızı (atım/dk)	137.2 ± 16.9	119.1 ± 13.7	0.004
Ortalama RR süresi (msn)	754.0 ± 109.3	710.9 ± 70.6	0.142
Toplam VEV (sayı)	469.1 ± 1351.3	1166.0 ± 2190.1	0.379
VT atağı (n, %)	2 (%3.6)	0 (%0)	0.554
Toplam AEV (sayı)	205.2 ± 494.8	1535.2 ± 2785.7	0.191
SVT atağı (n, %)	16 (%29.1)	6 (%66.7)	0.034
PAF atağı (n, %)	3 (%5.5)	3 (%33.3)	0.009

PH – Pulmoner hipertansiyon; VEV – Ventriküler erken vuru; VT – Ventriküler taşikardi; AEV – Atriyal erken vuru; SVT – Supraventriküler taşikardi; PAF – Paroksizmal atriyal fibrilasyon.

Zaman bağımlı parametrelerden SDNN (122.0 ± 52.1 karşı 72.1 ± 27.5, p<0.0001), SDANN (111.6 ± 48.1 karşı 62.0 ± 28.2, p<0.0001), SDNN İndeksi (48.9 ± 22.7 karşı 33.0 ± 10.9, p=0.003), pNN50 (9.1 ± 10.2 karşı 4.1 ± 3.4, p=0.009) ve Triangulyar İndeks (29.8 ± 14.6 karşı 17.7 ± 5.6, p<0.0001) ölüm gelişen grupta anlamlı olarak azalmış saptandı. Gündüz zamanı SDNN azalması (111.6 ± 44.5 karşı 66.2 ± 19.1, p<0.0001) ölüm gelişen grupta anlamlı saptansa da, RMSSD (28.2 ± 14.1 karşı 26.3 ± 12.0, p=0.681) ve pNN50 (7.5 ± 8.8 karşı 5.8 ± 6.5, p=0.507) değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gece zamanı SDNN (96.4 ± 44.2 karşı 58.6 ± 26.9, p=0.003), RMSSD (37.2 ± 21.9 karşı 22.7 ± 8.9, p=0.002) ve pNN50 (13.8 ± 15.8 karşı 4.6 ± 3.9, p=0.001) değerleri ölüm gelişen grupta anlamlı olarak azalmış saptandı (Tablo 33).

Tablo 33. Ölüm gelişmesine göre PH grubunun zaman bağımlı KHD parametreleri

		Ölüm gelişmeyen grup (n = 55)	Ölüm gelişen grup (n = 9)	P değeri
SDNN (msn)		122.0 ± 52.1	72.1 ± 27.5	<0.0001
SDANN (msn)		111.6 ± 48.1	62.0 ± 28.2	<0.0001
SDNN İndeksi (msn)		48.9 ± 22.7	33.0 ± 10.9	0.003
RMSSD (msn)		31.2 ± 16.0	25.4 ± 9.2	0.141
pNN50 (%)		9.1 ± 10.2	4.1 ± 3.4	0.009
Gündüz (06:00 – 22:00)	SDNN	111.6 ± 44.5	66.2 ± 19.1	<0.0001
	RMSSD	28.2 ± 14.1	26.3 ± 12.0	0.681
	pNN50	7.5 ± 8.8	5.8 ± 6.5	0.507
Gece (22:00 – 06:00)	SDNN	96.4 ± 44.2	58.6 ± 26.9	0.003
	RMSSD	37.2 ± 21.9	22.7 ± 8.9	0.002
	pNN50	13.8 ± 15.8	4.6 ± 3.9	0.001
Triangular İndeks		29.8 ± 14.6	17.7 ± 5.6	<0.0001
<p><i>PH – Pulmoner hipertansiyon; KHD – Kalp hızı değişkenliği; SDNN - Bütün vurular arasındaki (NN) farkların standart sapması;SDANN - Çalışma süresi boyunca 5 dk'lık kayıtlarda ortalama NN aralığının standart sapması; SDNN İndeksi – 5 dk'lık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması;RMSSD -24 saatlik kayıttaki ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü; pNN50 - NN50 sayısının toplam tüm NN sayısına oranı;</i></p>				

Frekans bağımlı KHD parametrelerinden Total Güç (2742.9 ± 2451.5 karşı 1195.8 ± 770.2 , $p=0.001$), Total VLF gücü (1979.5 ± 1856.2 karşı 826.6 ± 586.1 , $p=0.001$), Total LF gücü (502.5 ± 455.8 karşı 240.6 ± 188.9 , $p=0.007$), Total HF gücü (226.5 ± 254.9 karşı 110.5 ± 60.4 , $p=0.006$) anlamlı olarak ölüm gelişen grupta zayıftı. LF/HF oranı açısından ise ölüm gelişmeyen ve gelişen gruplar arasında (3.4 ± 2.4 karşı 2.5 ± 1.7 , $p=0.24$) anlamlı fark saptanmadı. VLF, LF ve HF güçlerini gündüz ve geceye göre iki zaman diliminde değerlendirdiğimizde de ölüm gelişen grupta bu parametreler anlamlı olarak zayıf saptandı (gündüz HF gücü (169.6 ± 187.7 karşı 105.6 ± 77.4 , $p=0.092$) hariç) (Tablo 34).

Tablo 34. Ölüm gelişmesine göre PH grubunun frekans bağımlı KHD parametreleri

		Ölüm gelişmeyen grup (n = 55)	Ölüm gelişen grup (n = 9)	P değeri
Total Güç (msn ²)		2742.9 ± 2451.5	1195.8 ± 770.2	0.001
Total VLF (msn ²)		1979.5 ± 1856.2	826.6 ± 586.1	0.001
Total LF (msn ²)		502.5 ± 455.8	240.6 ± 188.9	0.007
Total HF (msn ²)		226.5 ± 254.9	110.5 ± 60.4	0.006
LF/HF		3.4 ± 2.4	2.5 ± 1.7	0.24
Gündüz (06:00 – 22:00)	VLF	1835.3 ± 1666.7	680.9 ± 413.8	<0.0001
	LF	427.0 ± 392.6	212.3 ± 190.0	0.017
	HF	169.6 ± 187.7	105.6 ± 77.4	0.092
Gece (22:00 – 06:00)	VLF	2248.3 ± 2394.7	1118.7 ± 1119.3	0.033
	LF	635.3 ± 627.2	296.8 ± 262.0	0.011
	HF	326.7 ± 415.9	121.2 ± 121.2	0.006
<i>KHD – Kalp hızı değişkenliği; PH – Pulmoner hipertansiyon; VLF-Çok düşük frekans; LF-Düşük frekans; HF-Yüksek frekans; LFnu-normalize edilmiş düşük frekans; HFnu –Normalize edilmiş yüksek frekans</i>				

4.7. Tüm Olaylar ve Ölümün KHD Parametreleri ile Düz İlişkisi

KHD parametrelerinin tüm olaylar ve ölüm ile doğrusal ilişkisini değerlendirdiğimizde SDNN (sırasıyla Rho= -0.419, p=0.001; Rho= -0.354, p=0.005), SDANN (sırasıyla Rho= -0.434, p<0.0001; Rho= -0.368, p=0.004), SDNN İndeks (sırasıyla Rho= -0.408, p=0.001; Rho= -0.257, p=0.045) sürelerinin ve Triangular İndeksin (sırasıyla Rho= -0.409, p=0.001; Rho= -0.310, p=0.014) azalması, Total VLF gücünün (sırasıyla Rho= -0.394, p=0.002; Rho= -0.265, p=0.039) zayıflaması ile tüm olaylar ve ölüm arasında doğrusal ilişki saptandı. RMSSD, pNN50, Total Güç, Total LF, Total HF parametrelerinin azalması ile tüm olaylar arasında doğrusal ilişkisi saptanırken, ölüm ile doğrusal ilişki saptanmadı (Tablo 35).

Tablo 35. KHD parametrelerinin Tüm Olaylar ve Ölüm ile ilişkisi

	Tüm olaylar		Ölüm	
	Rho	P değeri	Rho	P değeri
SDNN (msn)	-0.419	0.001	-0.354	0.005
SDANN (msn)	-0.434	<0.0001	-0.368	0.004
SDNN İndeksi (msn)	-0.408	0.001	-0.257	0.045
RMSSD (msn)	-0.397	0.001	-0.097	0.452
pNN50 (%)	-0.360	0.004	-0.117	0.366
Triangular İndeks	-0.409	0.001	-0.310	0.014
Total Güç (msn ²)	-0.387	0.002	-0.247	0.055
Total VLF (msn ²)	-0.394	0.002	-0.265	0.039
Total LF (msn ²)	-0.394	0.002	-0.197	0.128
Total HF (msn ²)	-0.377	0.003	-0.087	0.507

KHD – Kalp hızı değişkenliği; SDNN - Bütün vurular arasındaki (NN) farkların standart sapması; SDANN - Çalışma süresi boyunca 5 dk'lık kayıtlarda ortalama NN aralığının standart sapması; SDNN İndeksi – 5 dk'lık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması; RMSSD -24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü; pNN50 - NN50 sayısının toplam tüm NN sayısına oranı; VLF-Çok düşük frekans; LF-Düşük frekans; HF-Yüksek frekans;

5. TARTIŞMA

Pulmoner hipertansiyon (PH) ülkemizde ve dünyada hala ciddi sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. İdiyopatik PAH, 20 yıl öncesine kadar tedavisi olmayan ve doğal seyrine bırakılan ölümcül bir hastalık olarak görülmekteydi. Tedavi edilmediği takdirde ortalama sağkalımın 2.8 yıl olduğu, hastaların fonksiyonel sınıf derecesi arttıkça sağkalımlarının da azaldığı bildirilmiştir. Tedavi edilmeyen İPAH ya da kalıtsal PAH hastalarında medyan sağkalımın DSÖ-FS IV'te 6 ay, DSÖ-FS III'te 2.5 yıl, DSÖ-FS I ve II'de ise 6 yıl olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 1 yıllık sağkalımın %68, 3 yıllık sağkalımın %48, 5 yıllık sağkalımın ise %34 olduğu bildirilmiştir (47). Güncel PAH tedavisi ile İPAH hastalarında 1 yıllık sağkalımın %92.1, 3 yıllık sağkalımın %75.1, BDH'ye bağlı PAH hastalarında ise 1 yıllık sağkalımın %85.4, 3 yıllık sağkalımın ise %53.6 olduğu bildirilmiştir (150). PAH tanısı aldıkları sırada hastaların %75'nin DSÖ-FS III-IV olduğu bildirilmiş, hastalığın farkındalığının artırılması ve etkili tarama ile yeni tanı sırasında DSÖ-FS II olan hastaların oranı %24'den %44'e ulaşmıştır (12). Hastalığın etiopatogenezinin belli oranda aydınlatılması, tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, özellikle hastalığın erken evrelerinde (DSÖ-FS I-II) yakalanması ve bu dönemlerde tedavi başlanması ile hastaların klinik durumlarının iyileştiğinin ve sağkalımın arttığı gösterilmesi PH'yi umutsuz hastalıklar listesinden çıkarmıştır (75-79).

Son 10 yılda hastalığın erken saptanmasında ve tedavisinde elde edilen başarılarla rağmen PH hala mortalitesi yüksek bir hastalık olmaya devam etmektedir. Klinik gidişi önceden öngörebilmek ve buna göre gerekli önlem ve tedavi değişikliğini yapabilmek her hastalıkta olduğu gibi PAH'da da çok önemlidir. PAH'da hastalığın esas seyrini sağ ventrikülün durumu belirlemektedir. Sağ ventrikül yetersizliği geliştikten sonra hastaların genel durumu hızla bozulmakta ve yeni ajanlarla bile tedavide beklenen etki alınmamaktadır. Yapılan çalışmalarda DSÖ-FS artması, yükselmiş BNP değeri, azalmış 6 dakikalık yürüme mesafesi, ekokardiyografi ile saptanan perikard efüzyonunun varlığı, sağ atriyum alan indeksinin artması, eksantrik SolV indeksi azalması, azalmış TAPSE değeri olumsuz prognostik belirteçler olarak saptanmıştır (47-53,56-62). ESC PH tanı ve tedavi

kılavuzu bu parametreleri aynı zamanda tedaviye olan yanıtı değerlendirme de kriter olarak benimsemiştir. Dikkat edilirse tüm bu parametreler aslında SağV yetersizliğini göstermektedir. Birbirlerine üstünlükleri bilinmemekle birlikte bu parametrelerin kullanım amacı hem hastanın kliniğinin mevcut durumunu, aldığı tedaviye yanıtı belirlemek hem de ilerde oluşabilecek olumsuz olayları öngörebilmektir. Bu çalışmada ise PAH olgularında KHD parametrelerinin sağlıklı kontrollere göre durumunu saptamak ve bu parametrelerin kısa dönem izlemde prognozitik bir belirteç olarak değeri olup olmadığını saptamak amaçlanmıştır.

Zaman içerisindeki sinüs hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanan kalp hızı değişkenliği (KHD) sempatetik-parasempatetik denge hakkında bilgi verdiğinden kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuar sistemin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Örneğin geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda KHD ile değerlendirilen vagal tonusun hipertansif kişilerde, normotansif kişilere oranla düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca vagal tonusu azalan kişilerde hipertansiyon gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (123-126). KHD'nin önemli klinik kullanım alanlarından biri de diyabetik hastalardır. Diyabetiklerde açlık glükozu normal olanlara göre LF değerleri daha düşüktür ve DM hastalarında HF ve LF/HF oranı da azalmıştır (127-129). DM hastalarında zaman bağımlı parametrelerde de azalma gelişir. DM'ye bağlı otonom nöropati geliştikten sonra 5 yıllık mortalite %50'ye yakındır. Bu yüzden, subklinik dönemde nöropati gelişiminin saptanmasında KHD parametreleri büyük önem taşımaktadır (84,96).

Miyokard infarktüsü sonrası KHD'de baskılanma, vagal aktivitedeki azalmayı, sempatik aktivitedeki artışı ve elektriksel insitabiliteyi yansıtır. KHD'deki bu azalmanın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kardiyak kökenli nöral aktivitedeki düzensizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Akut miyokard infarktüsü hastalarında yapılmış çalışmalarda SDNN < 70 ms, Tİ < 20 olması, aritmik olaylar ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (130-134). Hatta düşük KHD'li infarktüslü hastalarda 1 yıllık mortalite, yüksek KHD'li hastalardan daha yüksek bulunmuştur (135). Bu konuda yapılan çalışmaların metanalizinde, miyokard infarktüsü sonrası SDNN < 70 ms olan hastalarda, diğer faktörlerden bağımsız olarak gelecek 3 yıl içinde ölüm riski 4 kat yüksek bulunmuştur (136). Bu nedenle de KHD kılavuzunda

akut infarktüs hastalarına ilk yatışta, taburcu olmadan önce (1-3. hafta) ve 1.yılın sonunda prognostik bir belirteç olarak rutin KHD ölçülmesi önerilmektedir (96).

Kalp yetersizliği (KY) olan hastalarda sistolik disfonksiyonun erken evrelerinde, asemptomatik dönemde bile KHD'de azalma gösterilmiştir. Zaman bağımlı parametrelerde azalma ile hastalığın ciddiyeti arasında paralellik mevcuttur. KY'nin başlangıç fazında sempatik aktivitede artış ve parasempatik tonusdeki azalmadan dolayı LF'de yükselme, HF'de ise düşme olmaktadır. Hastalığın ileri evrelerinde HF ve LF bantlarının ritmi bozulur, yüksek sempatik aktivasyonunun olmasına rağmen LF bileşeni çok azalır veya tesbit edilemez. Bunun nedeni β -adrenerjik reseptör duyarlılığındaki bozukluk gibi sempatik aktivasyonun bütünlüğünde meydana gelen kusur sonucu olabilir (137-140). KHD parametreleri içinde SDNN, KY'li hastalarda total mortaliteyi bağımsız öngördürücü olarak en tutarlı ölçü olarak görünmektedir (141-144).

KHD'nin ani kardiyak ölümü öngörmedeki pozitif prediktif değeri ise zayıftır ve diğer ani ölüm göstergeleri ile birlikte kullanılması önerilmektedir (145).

Deprese olmuş (azalmış) KHD'nin akut miyokard infarktüsü sonrası risk belirlemede ve diyabetik nöropatide erken uyarıcı parametre olarak klinik kullanımı ilgili kılavuz tarafından önerilmektedir (96).

PH hastalarında otonom dengeyi, sempato-parasempatik aktivitenin durumunu araştıran deneysel hayvan ve insan çalışmalarında PH'de otonom dengenin bozulduğu ve sempatik aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Gonçalves ve ark(151), monokrotalin ile PH indüklenmiş fareler üzerinde yaptıkları çalışmada LF/HF oranı dışında diğer parametrelerde artma saptamışlardır. Fauchier ve ark(152) ise hipoksi ile PH indüklenmiş fareler üzerinde yaptıkları çalışmada ağırlıklı olarak sempatik aktivitedeki artışı gösteren LF gücünde azalma saptamışlardır.

PH, KHD ve otonom sistem ilişkisini araştıran insan çalışması çok az sayıdadır. Varolan çalışmalardaki hasta sayıları da oldukça azdır. Fauchier ve ark.(153) 15 sağlıklı kişi, kalp yetmezliği olan 15 dilate kardiyomiyopati ve sağ kalp yetmezliği olan 10 İPAH hastasında KHD'nin zaman ve frekans bağımlı parametrelerini karşılaştırmışlardır. Her iki hasta grubunda KHD parametreleri düşük saptanmıştır. Dilate Kardiyomiyopati hastalarında İPAH'lara kıyasla pulmoner

kapiller uç basıncın yüksek, pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistansın ise düşük olmasına rağmen KHD parametreleri dilate kardiyomiyopati hastalarda daha düşük bulunmuştur. Hiçbir KHD parametresi basınç değerleri ile ilişkili bulunmamış ve artmış PVR'nin KHD parametrelerinin azalmasında etkisinin olmadığı belirtilmiştir (153).

Davos ve ark. erişkin yaşta geç Fontan operasyonu olacak 22 hastanın değerlendirilmesinde LF ve HF gücünün anlamlı olarak deprese olduğunu göstermişlerdir (154). Bu araştırma grubu tarafından erişkin yaşta geç opere olan 45 Fallot Tetralojisi hastasında bütün KHD (zaman ve frekans) parametrelerinin anlamlı olarak azaldığını, deprese olduğunu göstermişlerdir (155).

McGowan ve ark(156) ise 9 PAH hastası ve 9 sağlıklı kişi üzerinde 10 dakikalık EKG kaydı ile KHD'yi ve kas sempatik sinir aktivitesini değerlendirmişlerdir. PAH hastalarında kas sempatik sinir aktivite hızı artmış, Total Güç ve LF gücünde ise azalma saptanmıştır. LF gücünde azalma ile kas sempatik aktivite hızı artışı ve sağ atriyum basıncında artma arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu da PAH hastalarında sempatik aktivitenin ve sağ atriyum gerilmesinin KHD'yi birlikte etkilediğini göstermektedir. Bizim çalışmada da PH hastalarında LF gücü azalmıştı (sempatik aktivitede artış), fakat kateterizasyon işlemi bir önceki çalışmadaki gibi aynı dönemde olmadığı için sağ atriyum basıncının KHD'ye etkisini değerlendiremedik.

Çalışmalarda PH hastalarında KHD azalmasına ve sempatik aktivitenin artışına neden olan etkenler de araştırılmıştır. Velez-Roa ve ark(157). 17 PAH ve 12 kontrol grubu arasında kas sempatik sinir aktivitesi, kalp hızı ve oksijen saturasyonunu değerlendirmişlerdir. Kontrol grubuna kıyasla PAH hastalarında kas sempatik sinir aktivitesi artmış ve kalp hızı yüksek bulunmuştur. Kas sempatik sinir aktivitesi ile kalp hızı, perikardiyal efüzyon varlığı ve fonksiyonel sınıf arasında doğru, oksijen saturasyonu ile ise ters ilişkisi saptanmıştır. Bu çalışmada PAH hastalarında sempatik aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca hiperoksik durumda (oksijen saturasyonu artırılarak) kas sempatik sinir aktivitesinin azalması sempatik aktivitenin kemorefleks mekanizması ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. PAH hastalarında hipoksinin derecesi sol kalp yetmezlikli hastalardan daha ciddidir. Bu yüzden kemorefleks mekanizmasının PAH hastalarında KHD'yi etkileme gücü daha

yüksek olabilir. Horner ve ark.(158) domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmada sinoatriyal nodu özel cihaz ile gerdiklerinde ortalama RR süresi ve HF bandı azalmıştır. Bilateral vagotomi ve beta blokaj sonrası da sinoatriyal nodun gerilmesi ile HF bandı azalmıştır. Sinoatriyal nodun gerilmesinin KHD'yi etkileyen esas mekanizmalardan olduğu ileri sürülmüştür. Atriyum miyokardı üzerinde artmış mekanik gerilme atriyumun dilatasyonuna neden olmaktadır. Buradan sol kalp hastalıklarında ve PAH'ta mekanik gerilme sonucu atriyumun dilatasyonunun KHD'yi etkileyen ana mekanizmalardan olduğu anlaşılmaktadır. Sinoatriyal gerilme ile sinir uçları da gerilmekte ve afferent sinir impulsları artarak otonom sinir sisteminin efferent aktivitesini etkilemektedir. Kalp transplantasyonu yapılmış hastalarda KHD'nin azalması denervasyon zemininde basınç veya gerilme mekanizmasının esas etken olduğunu düşündürmektedir (159). PAH hastalarında atriyal septostomi sonrası O₂ saturasyonun düşmesi ile birlikte kas sempatik sinir aktivitesi de azalmıştır. Septostomi sonrası azalan sempatik hiperkativite sağ atriyum basıncındaki düşme ile ilişkili bulunmuştur (160). Bütün bu çalışmalar sonucunda PAH hastalarında KHD'yi etkileyen esas mekanizmanın hipoksi ve kemoreflaks mekanizmasından ziyade basınç ve gerilim sonucu oluşan mekanoelektrik geridönüşümden kaynaklandığı görülmektedir.

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç grupları KHD'yi etkilemektedir. Beta reseptörlerin blokajı ile KHD artar (116,117). Diltiazem ve diğer kalsiyum antagonistleri de sempatik aktiviteyi azaltır, ancak beta blokerlerden farklı olarak parasempatik aktiviteyi artırmazlar (119-120). Digoksin LF'yi düşürerek, HF'yi ise etkilemeden LF/HF oranını azaltır. Ayrıca uzun süreli digoksin kullanımında RMSSD ve pNN50 değerleri (parasempatik aktivite) de yükselmektedir (121,122). Çalışmamızda PH tedavisinde destek tedavisi amaçlı kullanılan bu ilaçların KHD'ye olası etkilerini minimuma indirmek için en ez ilaçların yarılanma ömrü kadar tedaviye ara verildi. Bu ilaçların PH hastalarında sağkalımı etkilediğine dair veri olmadığından ve destek tedavisi amacıyla verildiği için ilaçlara Holter EKG kaydı öncesi ara verilmesinde etik açıdan sakınca bulunmadı ve etik kurul onayı da bu bağlamda alındı. KHD'yi etkileyen ilaç kullanan ve geçici olarak ara verilen hastalar (n=15, %23.4) ile bu ilaçları kullanmayan hastaların Holter EKG bulguları karşılaştırıldığında (Tablo 20) KHD parametreleri arasında fark saptanmadı. Bununla da yapılan istatistik ve çıkarılan klinik sonuçlarda KHD'yi etkileyen ilaçların etkisi

ortadan kaldırıldı. Nitekim Wensel ve ark. yaptıkları çalışmada 2 hasta KKB ve 3 hasta digoksin kullanıyormuş ve onların sonuçlara etkisi değerlendirilmemiş (68).

PH hastalarında kalp hızı değişkenliğininin zaman ve frekans bağımlı parametrelerininin klinik ve prognostik önemini araştırdığımız bu çalışmada PH grubunda minimal kalp hızı daha yüksek, maksimal kalp hızı daha düşüktü. Kalp hızının dalgalanma aralığının kısıtlandığını gösteren bu bulgu ilk bakışta otonom dengenin bozulduğunu gösteren indirekt bir bulgu olabilir. Çalışmamızda, PH grubunda zaman bağımlı parametrelerden SDNN, SDANN, SDNNİ, Tİ ve frekans bağımlı parametrelerden Total Güç, LF, LFnu anlamlı olarak azalmış bulundu. SDNN ve LF değerlerindeki azalma gündüz ve gece saatlerinde de anlamlı idi. Buradan PH hastalarında bütün gün boyu sempatik aktivitenin arttığı, KHD'nin azaldığı sonucuna varabiliriz. Parasempatik aktiviteyi gösteren RMSSD, pNN50 değerleri PH grubunda rakamsal olarak az olsa da bu fark tüm gün boyu ve gündüz – gece zaman aralıklarında anlamlı değildi. Parasempatik aktiviteyi gösteren bir diğer parametre olan HF gücü PH grubunda anlamlı az bulunsa da, daha kesin bir gösterge olan HFnu'nun değişmemesi ile PH hastalarında parasempatik aktivitenin değişmediği sonucuna varabiliriz. Klinik önemi tam belli olmayan VLF gücünün bizim çalışmamızda da gruplar arasında farkı saptanmadı. Ayrıca LF/HF oranında da fark yoktu (Tablo 14,15,16).

PH hastalarında KHD parametrelerini ve sempatovagal dengenin değişimini araştıran klinik çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır:

Wensel ve ark.(68) 48 PAH hastasında (36 İPAH, 4 DKH'ye bağlı PAH ve 8 BDH'ye bağlı PAH) sadece 20 dakikalık EKG kaydı ile frekans bağımlı KHD parametrelerini değerlendirmişler ve Total Güç, VLF, LF, HF bandlarında kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptamışlardır. Ancak LF/HF oranında fark bulamamışlardır. LF ve HF gücündeki azalma egzersiz kapasitesinin göstergesi olan pik O₂ tüketimindeki progresif azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada 2 hasta KKB ve 3 hasta digoksin kullanıyormuş ve onların sonuçlara etkisi değerlendirilmemiştir.

Lammers ve ark.(69) ise 47 PAH'lı çocuk hastanın (21 İPAH, 21 DKH'ye bağlı PAH, 4 İntersitsiyel akciğer hastası, 1 Vaskulit) retrospektif olarak

değerlendirdikleri Holter EKG kayıtlarında cinsiyete ve yaşa göre zaman bağımlı KHD parametreleri arasında fark saptanmamışlardır. Frekans bağımlı parametrelerin de değerlendirilmediği bu çalışmada DSÖ-FS III hastalarda SDNN, SDANN, RMSSD değerleri DSÖ-FS II olan hastalara kıyasla anlamlı olarak düşük saptanırken 6 dakikalık yürüme mesafesindeki azalma ile bu parametrelerdeki azalma arasında doğrusal ilişki gözlenmiştir. Araştırmacılar aynı zamanda sağ ventrikül fonksiyonları ve hemodinamik parametreler ile KHD parametreleri arasında ilişki saptanmamışlardır. AEV ve VEV ile KHD parametreleri arasında da herhangi bir ilişki de bulunamamıştır. Araştırmacılar ortalama 19 aylık retrospektif izlem sürecinde ölen 9 hasta ölmüş ve transplantasyon yapılmış olan 7 hastayı ayrı olarak değerlendirdiklerinde bu hastaların SDNN, SDANN ve RMSSD değerleri anlamlı olarak düşük bulmuşlar ve öüm ve transplantasyon için prediktiv önem taşıdığı sonucuna varmışlardır ($p<0.05$). Üstelik, SDNN ve SDANN parametrelerini tekbaşına ve fonksiyonel sınıf, senkop, SağV fonksiyonları, hemodinamik parametrelerden bağımsız olarak mortalite için prediktif bulmuşlardır.

Çalışmamız ise gerek hasta sayısının daha fazla olması, gerekse prospektif izlem içermesi yönüyle bu çalışmalara üstünlük taşımaktadır. Üstelik çalışmamızda hem frekans hem de zaman bağımlı KHD parametreleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda PH hastalarının özelliklerini fonksiyonel gruba göre değerlendirdiğimizde fonksiyonel sınıf arttıkça BNP düzeylerinde artma, yürüme mesafesinde azalma ve TAPSE'de azalma saptandı. SağVFAD fonksiyonel sınıf arttıkça doğru orantılı azalmaktaydı, fakat SağVMPİ indeksindeki artma ile fonksiyonel sınıf arasında ilişki gözlenmedi (Tablo 21). KHD parametrelerinin fonksiyonel sınıf ile ilişkisini değerlendirdiğimizde zaman bağımlı parametrelerdeki (SDNN, SDANN, SDNNİ, Tİ) azalma ile fonksiyonel grup arasında ters ilişki vardı. Böyle ki fonksiyonel sınıf arttıkça zaman bağımlı parametreler azalmaktaydı (Tablo 22). Frekans bağımlı parametrelerden Total Güç, VLF, LF ve HF gücü de fonksiyonel sınıf arttıkça azalmaktaydı, fakat DSÖ-FS II hastaların bu parametre değerleri DSÖ-FS I hastalardan daha yüksekti. Bunun nedeni de fonksiyonel sınıf grupları arasında olgu sayılarının eşit olmaması ile izah edilebilir. Bizim çalışmamızda KHD parametrelerinin hastanın klinik durumu (fonksiyonel sınıf) ile ilişkili olduğu ve klinik durum ağırlaştıkça (fonksiyonel sınıf arttıkça) KHD parametrelerinin de azaldığı gösterildi. Velez-Roa ve ark.(157) kas sempatik aktivite

artışı ile fonksiyonel sınıf arasında ilişkiyi göstermişlerdir. Wensel ve ark.(68) tarafından LF ve HF gücündeki azalma egzersiz kapasitesinin göstergesi olan pik O₂ tüketimindeki progresif azalma ile ilişkili bulunmuştur. Lammers ve ark.(69) ise DSÖ-FS III hastalarda SDNN, SDANN, RMSSD değerlerini DSÖ-FS II olan hastalara kıyasla anlamlı olarak düşük saptamışlardır. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu literatür örnekleri ile uyumlu idi. Bütün bu veriler ele alındığında PH hastalarında KHD parametrelerinin hastanın klinik durumu ile ilişkili olduğunu ve klinik durum kötüleştikçe sempatik aktivitenin daha da arttığını, KHD parametrelerinin azaldığını söyleyebiliriz.

Literatürde KHD parametrelerinin prognostik önemini gösteren prospektif çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden biz çalışmamızda takip süresinde gelişen olumsuz olaylar ile KHD parametreleri arasında bağlantıyı araştırdık. Ortalam 200 ± 91.6 günlük takip süresinde toplam 16 (%25) hastada istenmeyen olumsuz olay gelişti. 7 hastada (%10.9) sağ kalp yetmezliği, 5 hastada (%7.8) senkop atağı, 12 hastada (%18.8) hastaneye yatış ve 9 hastada (%14.1) PH ile ilişkili ölüm gerçekleşti (Tablo 23). PH grubundaki hastaları olay gelişmesine göre değerlendirdiğimizde olay gelişen grupta toplam kalp atım sayısı daha fazla, minimal kalp hızı daha yüksek, maksimal kalp hızı daha düşüktü. Genel olarak PH grubunda da kontrol grubuna kıyasla minimal kalp hızı yüksek, maksimal kalp hızı düşük saptanmıştı (Tablo 29). Buradan da PH grubunda olumsuz olayların kalp hızı dalgalanma aralığının daha dar olduğu hastalarda geliştiğini söyleyebiliriz. Ayrıca olay gelişen hastaların ortalama RR süresinin daha kısa saptanması da anlamlı idi. Zaman bağımlı ve frekans bağımlı parametrelerin LF/HF oranı hariç hepsi olay gelişen grupta anlamlı olarak düşüktü. Gündüz ve gece saatleri arasında da KHD parametrelerinin değişimi açısından fark yoktu (Tablo 30,31). Bu parametrelerin tüm olumsuz olaylar ile ilişkisini değerlendirdiğimizde SDNN, SDANN, SDNNİ, RMSSD, pNN50, Tİ, Total Güç, VLF, LF, HF parametreleri ile olumsuz olaylar arasında ters ilişki vardı. RMSDD, pNN50 ve VLF'nin PH grubunda kontrol grubuna kıyasla farklı saptanmamasına rağmen olay gelişen grupta anlamlı düşük saptanmaları ve tüm olaylar ile anlamlı ilişkisinin nedeni ileri araştırmalara aydınlatılabilir. Buradan zaman ve frekans bağımlı KHD parametrelerinin PH hastalarının takip süresinde istenmeyen olayları ile ilişkili olduğunu ve bu olayları öngörebileceğini söyleyebiliriz.

Takip süresinde 9 hastada (%14.1) ölüm gerçekleşti. Ölüm gelişen hasta grubu ile sağ kalan grubu karşılaştırdığımızda ölüm gelişen grupta maksimal kalp hızı daha düşüktü. SDNN, SDANN, SDNNİ, pNN50 ve Tİ ölüm gelişen grupta anlamlı olarak azalmıştı, RMSSD’de ise fark yoktu. Gündüz saatlerinde sadece SDNN azalırken, gece saatlerinde ise SDNN ile birlikte RMSSD ve pNN50 de azalmıştı (Tablo 33). Frekans bağımlı parametrelerden Total Güç, VLF, LF ve HF gücü ölen hasta grubunda anlamlı azalmıştı, LF/HF oranında fark yoktu. Gündüz saatlerinde VLF ve LF’de azalma izlenirken, gece saatlerinde ise VLF, LF ve HF’de azalma saptandı (Tablo 34). Zaman ve frekans bağımlı parametreleri genel olarak değerlendirdiğimizde ölen hastaların otonom sinir sisteminin gece saatlerinde daha fazla baskılandığını söyleyebiliriz. Tablo 35’de ölüm ile ilişkili parametrelere baktığımızda frekans bağımlı parametrelerden sadece VLF’nin ölüm ile ilişkili olduğu anlaşılıyor. Zaman bağımlı parametrelerden ise SDNN, SDANN, SDNNİ ve Tİ ölüm ile ilişkili saptanırken, RMSSD ve pNN50 ile ölüm arasında ilişki gözlenmedi. Bütün bu verileri değerlendirdiğimizde KHD parametrelerinin PH hastalarında mortalite ile ilişkili olduğunu ve prognostik gösterge olarak kullanabileceğini söyleyebiliriz.

Semizel ve ark(161), 23 Eisenmenger sendromlu çocukta yaptıkları araştırmada QT, QTc disperisyonu ve PR süresinin yüksek olduğunu göstermişler. Ayrıca Total Güç, VLF, LF, HF değerlerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak Eisenmenger sendromlu hastalarda düşük bulmuşlar. Çalışmamızda da EKG’deki bazal kalp hızı, PR mesafesi, QRS süresi ve QTc mesafesi PH hastalarında anlamlı yüksek idi. İlave olarak bizim çalışmada PR mesafesi tüm olaylar ve ölüm ile ilişkili bulundu (Tablo 26).

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları ışığında PAH hastalarında KHD parametreleri anlamlı olarak azalmaktadır ve bu azalma prognostik bir belirteç olabilir. Çalışmamız gerek hasta sayısı (64 PH hastası) ve gerekse KHD parametrelerinin hepsini inceleyen, klinik ve olumsuz olaylar ile ilişkisini ve prognostik gösterge olabileceğini gösteren, literatürde bu konuda yapılmış olan tek çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Prospektif izlemli olması ve erişkin popülasyonda yapılmış olması da önceki çalışmalara üstünlüğüdür. Ancak yine de bu konuda daha uzun izlemli ve geniş çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Kalp hızı değişkenliği pulmoner hipertansiyon hastalarında azalmıştır ve bu da otonom sinir sisteminin baskılandığını gösteriyor.
2. PH'de kalp hızı değişkenliği hastanın klinik durumu ile ilişkilidir ve kliniğin ağırlık derecesini gösteriyor.
3. KHD parametrelerinin PH hastalarının takibinde olumsuz olaylar ve mortaliteyi öngörmede prognostik önemi vardır.
4. Çalışmamız gerek hasta sayısı (64 PH hastası) ve gerekse KHD parametrelerinin hepsini inceleyen, klinik ve olumsuz olaylar ile ilişkisini ve prognostik gösterge olabileceğini gösteren, literatürde bu konuda yapılmış olan tek çalışma olma özelliğini taşımaktadır.
5. Bu konuda daha uzun izlemler ve geniş çalışmalara gereksinim olabilir.

7. ÖZET

Giriş: Elde edilen başarılarla rağmen PH hala mortalitesi yüksek bir hastalık olmaya devam etmektedir ve bu hastalarda otonom sinir sisteminin etkilendiği küçük çalışmalarla gösterilmiştir. Zaman içerisindeki sinüs hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanan kalp hızı değişkenliği (KHD) sempatetik-parasempatetik denge hakkında bilgi verdiğinden kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada amaç PH'de KHD'nin klinik önemini saptamak ve takip süresinde gelişen olaylarla ilişkisi açısından prognostik değerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Kasım 2010 ile Ağustos 2011 tarihleri arasında sinüs ritminde olan 64 PH hastası (PAH ve KTEPH) ve 69 sağlıklı kişi alındı. Tüm olgulara EKG ve Transtorasik Ekokardiyografi tetkiki ve biyokimya tahlilleri yapıldı. Ardından DMS 300-3A markalı Holter EKG cihazı ile 24 saatlik EKG monitorizasyonu yapıldı. PH grubunda takip sürecinde gelişen istenmeyen olumsuz olaylar (sağ kalp yetmezliği, senkop, hastaneye yatış ve ölüm) kaydedildi.

Bulgular: PH grubundaki (16 (%25) İPAH, 36 (%56.3) DKH'ye bağlı PAH, 3 (%4.7) BDH'ye bağlı PAH, 1 (%1.6) PPH ve 8 (%12.5) KTEPH) hastaların 24'ü erkek (%37.5) ve ortalama yaş 38.7 ± 16.0 , sağlıklı kontrol grubunun 24'ü erkek (%34.8) ve ortalama yaş 39.3 ± 10.3 idi. Her iki grup arasında toplam kalp vuru sayısı ve kayıt süresi açısından fark yoktu. PH grubunda zaman bağımlı parametrelerden SDNN, SDANN, SDNN İndeksi, Triangular İndeks ve frekans bağımlı parametrelerden Total Güç, LF, HF gücü anlamlı azalmıştı, LF/HF oranında fark yoktu. Fonksiyonel sınıf derecesine göre bakıldığında PH grubunda 15 (%23.4) hasta DSÖ-FS I, 26 (%40.6) hasta DSÖ-FS II, 16 (%25) hasta DSÖ-FS III ve 7 (%10.9) hasta DSÖ-FS IV'deydi. PH hastalarının fonksiyonel sınıf derecesi arttıkça SDNN, SDANN, SDNN İndeksi ve Triangular İndeks değerleri de düz ilişkili olarak azalmaktaydı. Ortalama 200 ± 92 günlük takip süresi boyunca 16 (%25) hastada istenmeyen olumsuz olay (7 (%10.9) hastada sağ kalp yetmezliği, 5 (%7.8) hastada senkop, 12 hastada (%18.8) hastaneye yatış, 9 (%14.1) hastada ölüm) gelişti. Tüm olumsuz olay grubunda ve ölüm gelişen grupta zaman ve frekans bağımlı parametreler anlamlı olarak azalmıştı. Tüm zaman ve frekans bağımlı parametreler istenmeyen olumsuz olaylar ile ilişkili saptandı. SDNN ($Rho = -0.354$, $p = 0.005$),

SDANN (Rho= -0.368, p=0.004), SDNN İndeksi (Rho= -0.257, p=0.045), Triangular İndeks (Rho= -0.310, p=0.014) ve VLF (Rho= -0.265, p=0.039) parametreleri ise hem de mortalite ile ilişkili bulundu.

Sonuçlar: Kalp hızı değişkenliği pulmoner hipertansiyon hastalarında azalmıştır. Otonom sinir sistemi pulmoner hipertansiyonda baskılanmıştır. PH'de kalp hızı değişkenliği hastanın klinik durumu ile ilişkilidir ve kliniğin ağırlık derecesini gösteriyor. KHD parametrelerinin PH hastalarının takibinde olumsuz olaylar ve mortaliteyi öngörmeye prognostik önemi vardır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, kalp hızı değişkenliği, fonksiyonel sınıf, olumsuz olaylar, mortalite.

Summary

Introduction:

Despite the success achieved in the treatment, pulmonary hypertension (PH) continues to be a disease with high mortality. Small studies have shown that the autonomic nervous system is affected in PH patients. Heart rate variability (HRV) which is defined as cyclic changes in sinus rate over time, is used as a measure and indicator of cardiac autonomic tone as it gives information of sympathetic-parasympathetic balance. The aim of this study is to determine the clinical significance and prognostic value of HRV in PH.

Materials and Methods:

A total of 64 PH patients (PAH and CTEPH) with sinus rhythm were enrolled between November 2010 and August 2011. Sixty-nine age and gender matched healthy subjects served as the control group. All patients were evaluated by ECG, transthoracic echocardiography, and biochemical tests. HRV was obtained by 24-hour ECG Holter ECG monitoring (DMS 300-3A-branded device). PH group was evaluated for the development of adverse events (right heart failure, syncope, hospitalization, and death) during six months follow-up.

Results:

The PH group consisted of 16 patients (25%) with IPAH, 36 patients with (56.3%) due to congenital heart disease, 3 (4.7%) due to connective tissue disease, 1 (1.6%) with portopulmonary, and 8 (12.5%) CTEPH. PH group's mean age was 38.7 ± 16.0 years (37.5% males) and Control group's mean age was 39.3 ± 10.3 years (34.8% males). The two groups did not differ in terms of recording time and total number of heart beats. The time-dependent parameters (SDNN, SDANN, SDNN Index, and Triangular Index) and frequency-dependent parameters (total power, LF, HF power) were decreased significantly in PH meanwhile there were no difference between the groups' LF/HF ratio. The distribution of PH group according to the functional class (FC): 23.4% patients in FC-I, 40.6% patients in FC II, 25% in FC-III, and 10.9% in FC-IV. FC was negatively correlated with SDNN, SDANN, SDNN Index and Triangular Index.

Throughout the follow-up period (200 ± 92 days) 25% patients had adverse event, 7 (10.9%) had right-heart failure, 5 (7.8%) had syncope, 12 patients (18.8%) were hospitalized, and 9 (% 14.1) were died. The time and frequency-dependent parameters were significantly decreased in patients who had developed adverse event or died. All the time and frequency-dependent parameters were significantly correlated with adverse events. Mortality was correlated with SDNN (Rho= -0.354, p=0.005), SDANN (Rho= -0.368, p=0.004), SDNN Index (Rho= -0.257, p=0.045), Triangular Index (Rho= -0.310, p=0.014), and VLF (Rho= -0.265, p=0.039)

Conclusion:

Heart rate variability is significantly decreased in patients with pulmonary hypertension. The autonomic nervous system is attenuated in pulmonary hypertension. Heart rate variability is related to the clinical status of PH patients and shows the severity of the disease. HRV parameters have prognostic significance in predicting adverse events and mortality in the follow-up of patients with PH.

Key Words:

Pulmonary hypertension, heart rate variability, functional class, adverse events, mortality

9. KAYNAKLAR

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. *European Heart Journal* (2009) 30, 2493–2537.
2. Stuart Rich, Valerie V. McLaughlin. Pulmonary Hypertension In Braunwald E, Zipes DP, Libby P: *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 6th Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 2005:1807-1843.
3. Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension; *Chest* 1993; 104: 236-250.
4. 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 Oct;34(4):888-94. Epub 2009 Mar 26
5. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43–S54.
6. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins BC, Arakaki JS, Souza R. [Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo]. *Rev Assoc Med Bras* 2006;52:139–143.
7. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886–895
8. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1998 Aug 29;352(9129):719-25.

9. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987 Aug;107(2):216-23.
10. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary Hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;175:A713.
11. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–109.
12. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–1030.
13. Phung S, Strange G, Chung LP, Leong J, Dalton B, Roddy J, Deague J, Playford D, Musk M, Gabbay E. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in an Australian scleroderma population: screening allows for earlier diagnosis. *Intern Med J.* 2009 Oct;39(10):682-91. Epub 2008 Nov 3.
14. Kayıkçioğlu M, Kültürsay H. Seven years of experience in patients with pulmonary arterial hypertension in Ege University Hospital: diagnostic approach of a single center. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008 Aug;8(4):279-85.
15. Stauber RE, Olschewski H. Portopulmonary hypertension: short review..*Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Apr;22(4):385-90.
16. Van de Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, Vachiéry JL, Paelinck B, Morissens M, Budts W The Belgian Eisenmenger syndrome registry: implications for treatment strategies? *Acta Cardiol.* 2009 Aug;64(4):447-53.
17. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Illiceto S, Prandoni P. Incidence of

- chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–2264.
18. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011–2020.
 19. Stuart Rich, Valerie V. McLaughlin. Pulmonary Hypertension In Braunwald E, Zipes DP, Libby P: *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine* 6th Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 2005:1807-1843.
 20. Rubin LJ. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75 (Suppl): 51A-54A.
 21. Kayikçioğlu M. The etiopathogenesis of pulmonary hypertension: inflammation, vascular remodeling. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010 Aug;10 Suppl 1:5-8. doi: 10.5152/akd.2010.113.
 22. Rabinovitch M. Pathophysiology of pulmonary hypertension. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, eds. *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2001. p.1311-46.
 23. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–1472.
 24. Galie N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:571–576.
 25. Humbert M, Morrell N, Archer S, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S13-S24.
 26. Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, Newman J, Phillips JA, Soubrier F, Trembath R, Chung WK. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S32–S42.
 27. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit care Med* 2008; 177: 1377-3

28. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galie N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrell NW, Berg J, Manes A, McGaughan J, Pauciulo M, Wheeler L. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345:325–334
29. Chaouat A, Coulet F, Favre C, Simonneau G, Weitzenblum E, Soubrier F, et al. Endoglin germlike mutation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; 59: 446-8.
30. Alan B, Nalbantgil S. Genetic, cellular and molecular mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010 Aug;10 Suppl 1:9-13.
31. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216–223.
32. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoeper MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127–132.
33. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680–684.
34. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004;183:65–70
35. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637–648.

36. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009;71:49–54.
37. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–1472.
38. Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1307–1311.
39. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;122:1668–1673.
40. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.
41. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81
42. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–3111.
43. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:55A–62A
44. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273–277.

45. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahearn GS. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78S–92S.
46. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S40–S47.
47. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–349.
48. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989;80:353–360.
49. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1214–1219.
50. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838–847.
51. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:1157–1161.
52. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hennes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034–1041.

53. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Køber L, Torp-Pedersen C, Hassager C. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007 Jun-Jul;9(6-7):610-6. Epub 2007 Apr 25.
54. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319–324
55. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–117.
56. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–492.
57. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780–788.
58. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647–652.
59. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865–870.
60. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313–1321.

61. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;98:525–529.
62. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, Nair D, Denton CP, Black CM, Coghlan JG. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27:1485–1494.
63. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Humbert M, Rainisio M, Rubin LJ, Simonneau G. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005;60:1025–1030.
64. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477–1482.
65. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244–249.
66. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114:1417–1431.
67. Loewe B, Graefe K, Ufer C, Kroenke K, Gruenig E, Herzog W, Borst MM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004;66: 831–836.
68. Wensel R, Jilek C, Dörr M, Francis DP, Stadler H, Lange T, Blumberg F, Opitz C, Pfeifer M, Ewert R. Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009 Oct;34(4):895-901.
69. Lammers AE, Munnery E, Hislop AA, Haworth SG. Heart rate variability predicts outcome in children with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2010 Jul 9;142(2):159-65.

70. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580–587
71. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493–498.
72. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787–792.
73. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoeper M, Behr J, Winkler J, Seeger W, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329.
74. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257–1263
75. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–1123.
76. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
77. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353–359.

78. Galie` N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–2100.
79. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
80. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, Durst LA, McGoon MD. Immediate and longterm hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1207–1213.
81. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, Wang SH, Modry D, Archer SL. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;108:2066–2069.
82. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, Olschewski H, Weissmann N, Enke B, Ghofrani S, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139–1141.
83. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2005;353:2148–2157..
84. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp hızı değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 238-245.
85. Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 955-964.

86. Schwartz PJ, Zipes DP. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Zipes I (eds). Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 300-314.
87. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Tibbi Fizyoloji, Çeviri:Çavuşoğlu H. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2001:107-113
88. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. Am J Obstet Gynec 1965; 87: 814-826.
89. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. Ergonomics 1973; 16: 17-32.
90. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetic Care 1985; 8: 491-498.
91. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Australia 1978; 2: 52-53.
92. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59: 256-262.
93. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. Eur Heart J 1989; 10: 1060-1074.
94. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. Circulation 1992; 85: 164-171.
95. Phyllis K. Stein. Assessing Heart Rate Variability from Real-World holter Reports. Car Electrophy Rev.2002;6:239-244
96. Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability-standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J 1996; 17: 354-381.

97. Ayesha Hasan, Vince Paul. Telemonitoring in chronic heart failure. *European Heart Journal* (2011) 32, 1457–1464.
98. Vanderlei LCM et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; 24(2): 205-217
99. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. 24 hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 593-601.
100. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:381–5.
101. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, et al. Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990;65:84–8.
102. Kobayashi F, Watanabe T, Akamatsu Y, et al. Acute effects of cigarette smoking on the heart rate variability of taxi drivers during work. *Scand J Work Environ Health* 2005;31: 360–6.
103. Fifer WP, Fingers ST, Youngman M, Gomez-Gribben E, Myers MM. Effects of alcohol and smoking during pregnancy on infant autonomic control. *Dev Psychobiol* 2009;51: 234–42.
104. Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension* 1999;33:586–90.
105. Yotsukura M, Koide Y, Fujii K, et al. Heart rate variability during the first month of smoking cessation. *Am Heart J* 1998;135:1004–9.
106. Petretta M, Bonaduce D, de Filippo E, et al. Assessment of cardiac autonomic control by heart period variability in patients with early-onset familial obesity. *Eur J Clin Invest* 1995;25:826–32.
107. Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, Sjostrom L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1999;83:1242–7.

108. Rennie KL, Hemingway H, Kumari M, Brunner E, Malik M, Marmot M. Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am J Epidemiol* 2003;158:135–43.
109. Sloan RP, Shapiro PA, DeMeersman RE, et al. The effect of aerobic training and cardiac autonomic regulation in young adults. *Am J Public Health* 2009;99:921–8.
110. Yokusoglu M, Nevruz O, Baysan O, Uzun M, Demirkol S, Avcu F, Koz C, Cetin T, Hasimi A, Ural AU, Isik E. The altered autonomic nervous system activity in iron deficiency anemia. *Tohoku J Exp Med.* 2007 Aug;212(4):397-402.
111. Franzoni F, Galetta F, Di Muro C, Buti G, Pentimone F, Santoro G. Heart rate variability and ventricular late potentials in beta-thalassemia major. *Haematologica.* 2004 Feb;89(2):233-4.
112. Furuland H, Linde T, Englund A, Wikström B. Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol.* 2008 Jan-Feb;21(1):45-52.
113. Karthik S, Pal GK, Nanda N, Hamide A, Bobby Z, Amudharaj D, Pal P. Sympathovagal imbalance in thyroid dysfunctions in females: correlation with thyroid profile, heart rate and blood pressure. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2009 Jul-Sep;53(3):243-52.
114. Chen JL, Chiu HW, Tseng YJ, Chu WC. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Jun;64(6):611-6.
115. Xu L, Li C. Relationship between heart rate variability and serum levels of thyroid hormones, cortisol and prognosis in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2007 Mar;19(3):160-4.
116. Silke B, Guy S, Riddell JG. Effects of beta-adrenoceptor agonists and antagonists on heart-rate variability in normal subjects assessed using summary

- statistics and nonlinear procedures. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997 Dec;30(6):817-23
117. Haberthür C, Schächinger H, Langewitz W, Ritz R. Effect of beta blockade with and without sympathomimetic activity (ISA) on sympathovagal balance and baroreflex sensitivity. *Clin Physiol.* 1999 Mar;19(2):143-52.
118. Lampert R, Ickovics JR, Viscoli CJ, Horwitz RI, Lee FA. Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Am J Cardiol.* 2003 Jan 15;91(2):137-42.
119. Bekheit S, Tangella M, el-Sakr A, Rasheed Q, Craelius W, el-Sherif N. Use of heart rate spectral analysis to study the effects of calcium channel blockers on sympathetic activity after myocardial infarction. *Am Heart J.* 1990 Jan;119(1):79-85.
120. Kawano Y, Makino Y, Okuda N, Takishita S, Omae T . Effects of diltiazem retard on ambulatory blood pressure and heart rate variability in patients with essential hypertension. *Blood Press Monit.* 2000 Jun;5(3):181-5.
121. Vardas PE, Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, Simantirakis EN, Marketou ME, Chlouverakis GI. Effects of long-term digoxin therapy on heart rate variability, baroreceptor sensitivity, and exercise capacity in patients with heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998 Mar;12(1):47-55.
122. Slatton ML, Irani WN, Hall SA, Marcoux LG, Page RL, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm? *J Am Coll Cardiol.* 1997 May;29(6):1206-13.
123. Liao D, Cai J, Barnes RW, et al. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study. *Am J Hypertens* 1996;9:1147–56.
124. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998;32:293–7.

125. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension* 2003;42:1106–11.
126. Terathongkum S, Pickler RH. Relationships among heart rate variability, hypertension, and relaxation techniques. *J Vasc Nurs.* 2004;22(3):78-82.
127. Liao D, Cai J, Brancati FL, et al. Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus—the ARIC Study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;30:211–21.
128. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000;86:309–12.
129. Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L, Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998. *Am J Epidemiol* 2003;158:1058–67.
130. La Rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478–84.
131. Stein PK, Domitrovich PP, Kleiger RE, Schechtman KB, Rottman JN. Clinical and demographic determinants of heart rate variability in patients post myocardial infarction: insights from the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *Clin Cardiol* 2000;23:187–94.
132. Malik M, Camm AJ, Janse MJ, Julian DG, Frangin GA, Schwartz PJ. Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1263–75.
133. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of

- patients at risk for lifethreatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103:2072–7.
134. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
 135. Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, Al-Khalidi HR, Spyt MJ, Holroyde MJ, et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004;109:990–6.
 136. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, Basile F, Silveri NG. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009 Jul-Aug;13(4):299-307.
 137. Brunner-La-Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1136–43.
 138. Van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997;95:1449–54.
 139. Cooley RL, Montano N, Cogliati C, Van de Borne P, Richenbacher W, Oren R, et al. Evidence for a central origin of the lowfrequency oscillation in RR-interval variability. *Circulation* 1998;98:556–61.
 140. Mortara A, La Rovere MT, Signorini M, Pantaleo P, Pinna G, Martinelli L, et al. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994;71:422–30.
 141. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart). *Circulation* 1998;98:1510–6.

142. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1203–7.
143. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:475–82.
144. Bilchick KC, Fetics B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002;90:24–8.
145. Kudaiberdieva G, Görenek B, Timuralp B. Heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007;7(suppl 1):68-70.
146. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
147. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440-63.
148. Zipes DP, Libby P, Bonow OR, Braunwald E: Braunwald'Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 2008:909-919
149. Zipes DP, Libby P, Bonow OR, Braunwald E: Braunwald'Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 2008:865-904.
150. Zhang R, Dai LZ, Xie WP, Yu ZX, Wu BX, Pan L, Yuan P, Jiang X, He J, Humbert M, Jing ZC. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial

- hypertension in the modern treatment era. *Chest*. 2011 Aug;140(2):301-9. Epub 2011 Feb 17.
151. Gonçalves H, Henriques-Coelho T, Bernardes J, Rocha AP, Brandão-Nogueira A, Leite-Moreira A. Analysis of heart rate variability in a rat model of induced pulmonary hypertension. *Med Eng Phys*. 2010 Sep;32(7):746-52.
 152. Fauchier L, Melin A, Eder V, Antier D, Bonnet P. Heart rate variability in rats with chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2006 Oct;55(5):249-54.
 153. Fauchier L, Babuty D, Melin A, Bonnet P, Cosnay P, Paul Fauchier J. Heart rate variability in severe right or left heart failure: the role of pulmonary hypertension and resistances. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar 1;6(2):181-5.
 154. Davos CH, Francis DP, Leenarts MF, Yap SC, Li W, Davlouros PA, Wensel R, Coats AJ, Piepoli M, Sreeram N, Gatzoulis MA. Global impairment of cardiac autonomic nervous activity late after the Fontan operation. *Circulation*. 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II180-5.
 155. Davos CH, Davlouros PA, Wensel R, Francis D, Davies LC, Kilner PJ, Coats AJ, Piepoli M, Gatzoulis MA. Global impairment of cardiac autonomic nervous activity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2002 Sep 24;106(12 Suppl 1):I69-75.
 156. McGowan CL, Swiston JS, Notarius CF, Mak S, Morris BL, Picton PE, Granton JT, Floras JS. Discordance between microneurographic and heart-rate spectral indices of sympathetic activity in pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2009 May;95(9):754-8
 157. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachierey JL, Naeije R, van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation*. 2004 Sep 7;110(10):1308-12.
 158. Horner SM, Murphy CF, Coen B, Dick DJ, Harrison FG, Vespalcova Z, Lab MJ. Contribution to heart rate variability by mechanoelectric feedback. Stretch of the sinoatrial node reduces heart rate variability. *Circulation*. 1996 Oct 1;94(7):1762-7.

159. Bernardi L, Salvucci F, Suardi R, Soldá PL, Calciati A, Perlini S, Falcone C, Ricciardi L. Cardiovasc Res. Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise? 1990 Dec;24(12):969-81.
160. Ciarka A, Vachiéry JL, Houssière A, Gujic M, Stoupel E, Velez-Roa S, Naeije R, van de Borne P. Atrial septostomy decreases sympathetic overactivity in pulmonary arterial hypertension. Chest. 2007 Jun;131(6):1831-7.
161. Semizel E, Alehan D, Ozer S, Serdar MA. Eisenmenger syndrome: identifying the clues for arrhythmia. Anadolu Kardiyol Derg. 2008 Feb;8(1):32-7.