

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

**6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ MESAFESİNİN KOŞULLAMA İLE
DEĞİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İsmail POLAT**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Tarık KIVRAK**

**ELAZIĞ
2019**

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

**6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ MESAFESİNİN KOŞULLAMA İLE
DEĞİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İsmail POLAT**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Tarık KIVRAK**

**ELAZIĞ
2019**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Iğın KARACA
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Tarık KIVRAK _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bana destek olan ve bilgi birikimiyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Tarık KIVRAK'a,

Başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ilgın KARACA olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık eğitimime başlamış olduğum ilk yer olan Uludağ Üniversitesi'nde kendimi her zaman kanatlarının altında hissettiğim ve bu güven duygusuyla daha iyi bir hekim olmama katkı sağlayan Sayın Prof. Dr. Osman Akın SERDAR'a, gerek bilgi ve tecrübesi gerekse duruşu ile kendisini idolüm olarak gördüğüm Sayın Doç. Dr. Tunay ŞENTÜRK'e ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık eğitimimde katkısı azımsanmayacak kadar büyük olan Dr. Alper ÖZTÜRK abime ve tez hazırlarken her aşamada yanımda olan ve yardımını hiç esirgemeyen ve en az benim kadar bu tezde katkısı olan Dr. Mehdi KARASU abime, sürekli arkamı toplayan, asistanlığın en zor zamanlarında desteklerini benden hiç esirgemeyen ve güler yüzleriyle, anaç ruhlarıyla beni her daim mutlu eden Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Başhemsiresi Ergül TUNALI ve Hemşire Munise ablama, asistanlık yıllarımda yolumun kesiştiği ve birlikte çalışma imkanı bulduğum günleri güzelleştiren ve kolaylaştıran tüm meslektaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Şüphesiz bugün olduğum yerin her zerresini kendilerine borçlu olduğum öncelikle babam ve annem olmak üzere aileme,

Öğrencilik yıllarımda sefaletini, tusiye zamanlarımda stresini, pratisyenlik dönemlerimin korku ve heyecanını, çömez asistanken uykusuz gecelerimi, kıdemli asistanken sorumluluklarımda vermiş olduğu yükü benimle beraber yaşayan ve bir gün olsun of demeden yanımda olan, çoğu zaman benim düşünemediğim şeyleri düşünüp mantıklı olan yolda ilerlememi sağlayan yol arkadaşım ve en büyük destekçim olan canım eşim'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İsmail POLAT

ÖZET

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arter basıncında ve pulmoner vasküler dirençte artışla karakterize, sağ kalp yetmezliği ve ölüme yol açan progresif bir hastalıktır. Egzersiz intoleransı pulmoner hipertansiyonun (PH) esas özelliğidir. PH'li hastalarda egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde, altı dakika yürüme testi (6DYT) yaygın olarak kullanılmaktadır. Altı dakika yürüme testi mesafesi (6DYM), PH'de esas klinik sonuç ölçümü olarak belirlenmiş ve yeni PH tedavileri için yapılan pek çok çalışmada primer son nokta olarak kullanılmıştır. Aynı zamanda prognostik öneme sahiptir, prognozun iyi bir göstergesidir. PH'de bu denli önemli bir yeri olan 6 dakika yürüme testinin duyarlılığına ve nesnellğine etki eden birçok çevresel ve kişiye ait faktör bulunmaktadır. Çalışmanın amacı 6 dakika yürüme testi mesafesinin koşullama ile anlamlı bir değişime uğrayıp uğramayacağını araştırmaktır.

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne Ağustos 2019 – Eylül 2019 tarihleri arasında başvurmuş Grup I-IV Pulmoner Hipertansiyonlu 50 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar rastgele ikişerli gruplara ayrıştırıldı ve bu ikili gruptaki hastalara önce tek tek sonrada iki hastaya aynı anda 2002 Amerikan Toraks Derneği (ATS) konsensusuna uygun şekilde 6 dakika yürüme testi yapıldı.

Hastalara yapılan 6 dakika yürüme testi sonuçları incelendiğinde çalışmaya dahil edilen 50 hastanın tek tek yürüdükleri birinci testin sonunda yürüdükleri ortalama mesafe $348,8 \pm 97,7$ m olarak izlenirken iki kişinin aynı anda yürüdüğü ikinci testin sonunda yürüdükleri ortalama mesafe $381,4 \pm 95,3$ m olarak izlendi. İkinci yürüme testinde ilk teste göre ortalama 32,6 metre yani %9,3 bir mesafe artışı izlendi. Ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$).

Bu çalışmada koşullandırmanın hastaların performansını arttırdığı ve yürüme mesafesinde artış sağlandığı gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda 6 dakika yürüme testinin duyarlılığını ve nesnellğini arttırmak için koşullandırmanın kullanılabileceği ortaya konulmuştur.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE CHANGE OF SIX-MINUTE WALK TEST DISTANCE WITH CONDITIONING

Pulmonary hypertension (PH) is a progressive disease characterized by an elevation of pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance, leading to right ventricular failure and death. Exercise intolerance is the main characteristic of pulmonary arterial hypertension (PAH). The six-minute walking test (6MWT) and cardiopulmonary exercise test are widely used in assessing exercise capacity of PH patients. Six-minute walking distance (6MWD) has been specified as the main clinical outcome in PH and has been used as the primary end-point in many studies conducted for new PH treatments. In addition, it has prognostic importance and is a good prognostic marker. There are many environmental and individual factors that affect the sensitivity and objectivity of the 6-minute walk test, which has such an important role in PH. The aim of the study was to investigate whether the 6-minute walk test distance may undergo significant changes with conditioning.

Fifty patients with Group I-IV pulmonary hypertension who were admitted to outpatient clinic of Cardiology Department of Firat University Medical Faculty (between August 2019 and September 2019) were included in the study. These patients were randomly divided into pairs, and first, one by one and then, two patients simultaneously were subjected to a 6-minute walk test in accordance to the 2002 American Thoracic Society (ATS) consensus.

When the 6-minute walk test results were examined, the mean distance of the 50 patients included in the study was 348.8 ± 97.7 m at the end of the first test, and 381.4 ± 95.3 m at the end of the second test. The second walking test showed a mean increase of 32.6 meters or 9.3% than the first test. And this increase was found to be statistically significant ($p < 0.01$).

In this study, it was observed that conditioning improved the performance of the patients and increased the walking distance. As a result of the study, it was demonstrated that conditioning can be used to increase the sensitivity and objectivity of the 6-minute walk test.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	vii
GRAFİK LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Pulmoner Hipertansiyon	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Klinik Sınıflandırma	2
1.1.3. Patofizyoloji	2
1.1.4. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	5
1.1.5. Genetik	6
1.1.6. Klinik Bulgular	8
1.1.7. Tanı Yöntemleri	9
1.1.8. Prognoz	17
1.1.9. Pulmoner arterial hipertansiyon (Grup-I PH)	18
1.1.10. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (Grup-IV PH)	22
1.1.11. Tedavi	23
1.1.12. 6 Dakika Yürüme Testi	27
2. GEREÇ ve YÖNTEM	30
2.1. Çalışma Protokolü	30
2.1.1. Hasta Alım ve Dışlama Kriterleri	30
2.1.2. Genel Değerlendirme ve Ölçümler	30
2.1.3. Altı Dakika Yürüme Testi ve Ölçümler	31
2.2. İstatistiksel Yöntem ve Örneklem Büyüklüğü	32
3. BULGULAR	34
4.TARTIŞMA	43
5. KAYNAKLAR	45
6. ÖZGEÇMİŞ	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyonun Hemodinamik Tanımları	1
Tablo 2. Klinik Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması	3
Tablo 3. PAH Gelişimi İçin Risk Faktörleri	7
Tablo 4. Pulmoner Hipertansiyon için Modifiye New York Kalp Birliği (NYHA) Sınıflandırması	9
Tablo 5. Pulmoner Hipertansiyon Kuşkusu Taşıyan Semptomatik Hastalarda Ekokardiyografik Pulmoner Hipertansiyon Olasılığı	11
Tablo 6. Triküspid Yetersizlik Hızı Ölçümüne Ek Olarak PH Olasılığını Değerlendirmek İçin Kullanılan ve PH'yi Düşündüren EKO Bulguları	12
Tablo 7. Pulmoner Arter Hipertansiyonu Olan Hastalarda Risk Sınıflandırılması	19
Tablo 8. 6DYT'nin Mutlak ve Rölatif Kontrendikasyonları	29
Tablo 9. BORG Skalası	29
Tablo 10. 6DYT Sonlandırma Kriterleri	31
Tablo 11. Hastaların Demografik Özellikleri	34
Tablo 12. Hastaların İlaç Kullanım Dağılımı	36
Tablo 13. Hastaların Laboratuvar Sonuçları	37
Tablo 14. Hastaların Ekokardiyografik Özellikleri	38
Tablo 15. Hastaların SKK Sonuçları	38
Tablo 16. Birinci 6 Dakika Yürüme Testi	39
Tablo 17. İkinci 6 Dakika Yürüme Testi	39
Tablo 18. Altı Dakika Yürüme Testinin İstatistiksel Analiz Sonuçları	42

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Hastaların EKG Ritim Dağılımı	35
Grafik 2. Hastaların PAH Spesifik İlaç Kullanım Dağılımı	36
Grafik 3. 6DYT Mesafesinin Cinsiyete Göre Dağılımı	40
Grafik 4. 6DYT Mesafesinin Yaşa Göre Dağılımı	41
Grafik 5. 6DYT Mesafesinin Birinci Ve İkinci Teste Göre Dağılımı	42



KISALTMALAR LİSTESİ

6DYM	: 6 dakika yürüme mesafesi
6DYT	: 6 dakika yürüme testi
ACEi	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AF	: Atrial fibrilasyon
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
ATS	: Amerika Toraks Derneği
BDH	: Bağ dokusu hastalığı
BNP	: Beyin natriüretik peptidi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CI	: Kardiyak indeks
CO	: Kardiyak output
CPET	: Kardiyopulmoner egzersiz testi
DBG	: Diyastolik basınç gradienti
DLCO	: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
ECV	: Ekstrasellüler volüm
EKG	: Elektrokardiyografi
ERA	: Endotelin reseptör blokörü
ESC/ERS	: Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Solunum Derneği
FEV1	: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi
HPAH	: Kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon
HRCT	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
IPAH	: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
KKH	: Konjenital kalp hastalığı
KMR	: Kardiyak manyetik rezonans
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
LAD	: Sol atrium çapı
LV	: Sol ventrikül
LVEDD	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

LVESD	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NT-proBNP	: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
oPAB	: ortalama pulmoner arter basıncı
ORT	: Ortalama
PA	: Pulmoner arter
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAUB	: Pulmoner arter uç basıncı
PCH	: Pulmoner kapiller hemanjiomatozis
PDE-5i	: Fosfodiesteraz 5 inhibitörü
PE	: Pulmoner emboli
PEA	: Pulmoner endarterektomi
PH	: Pulmoner hipertansiyon
PoPH	: Porto pulmoner hipertansiyon
PVD	: Pulmoner vasküler direnç
PVOD	: Pulmoner veno-okluzif hastalık
RA	: Sağ atrium
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma
RV	: Sağ ventrikül
SKK	: Sağ kalp kateterizasyonu
SMC	: Düz kas hücresi
sPAB	: Sistolik pulmoner arter basıncı
SR	: Sinüs ritmi
SS	: Standart sapma
SSc	: Sistemik skleroz
SVR	: Sistemik vasküler rezistans
TLC	: Total akciğer kapasitesi
WU	: Wood ünitesi

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Pulmoner Hipertansiyon

1.1.1. Tanım

İlk olarak 1891 yılında Dr. Ernst von Romberg tarafından tanımlanmış olan pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner vasküler dirençte artışla karakterize, nefes darlığı, çarpıntı, angina, senkop gibi şikayetlerle ortaya çıkan ve ilerleyen dönemlerde sağ kalp yetmezliği ile sonuçlanarak erken ölüme yol açabilen mortal ve progresif bir hastalıktır (1).

Pulmoner hipertansiyon; sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile belirlenen, istirahat halindeki ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır (2).

Stabil klinik durumlarda değerlendirilen, farklı pulmoner arter basıncı (PAB), pulmoner arter uç basıncı (PAUB), kalp debisi (KD), diyastolik basınç gradienti (DBG) ve pulmoner vasküler direnç (PVD) kombinasyonlarına göre farklı hemodinamik PH tanımları Tablo 1'de ilgili klinik sınıflamalarıyla birlikte gösterilmiştir (2).

Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyonun Hemodinamik Tanımları

Tanım	Özellikler	Klinik grup(lar)
PH	oPAB ≥ 25 mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	oPAB ≥ 25 mmHg PAUB ≤ 15 mmHg	1.Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3.Akciğer hastalıklarına bağlı PH 4.Kronik tromboembolik PH 5.Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH
Postkapiller PH	oPAB ≥ 25 mmHg PAUB > 15 mmHg	2.Sol kalp hastalığına bağlı PH 5.Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH
İzole postkapiller PH	DBG < 7 mmHg ve/veya PVD ≤ 3 WU	
Kombine postkapiller ve prekapiller PH	DBG ≥ 7 mmHg ve/veya PVD > 3 WU	

PH: pulmoner hipertansiyon oPAB: ortalama pulmoner arter basıncı PAUB: pulmoner arter uç basıncı
PVD: pulmoner vasküler direnç DBG: diyastolik basınç gradienti WU: Wood ünitesi

1.1.2. Klinik Sınıflandırma

Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflandırması, pratikte hemodinamik sınıflandırmadan daha çok tercih edilmektedir. İlk olarak 1973'de ilk uluslar arası birinci pulmoner hipertansiyon konferansında klinik sınıflandırma yapılmıştır (1). Fakat bu sınıflandırma daha sonraki yıllarda yapılan PH sempozyumlarında bir takım değişikliğe uğramıştır.

2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Klavuzu'nda bu yıla kadar olan değişiklikler güncellenmiş ve PH klinik olarak sınıflandırmanın amacı, bir çok sayıdaki klinik durumu, benzer klinik özelliklerine, patolojik bulgularına, hemodinamik özelliklerine ve tedavi stratejilerine göre beş grupta kategorize etmek olarak belirtilmiştir (2).

2018'de yapılan Altıncı Dünya PH Sempozyumu'nda ise 2015 de yapılan sınıflandırmada bir takım değişiklikler yapılmış olup günümüzde klinik sınıflandırmanın güncel hali oluşturulmuştur. Altıncı Dünya PH Sempozyumu'nda güncellenen PH klinik sınıflandırılması Tablo 2'de görülmektedir (3).

1.1.3. Patofizyoloji

Pulmoner arterlerin açıklanamayan sklerozu ilk kez 1891 yılında Ernst von Romberg tarafından belgelenmiştir (4). Dresdale ve ark. (5) kalp kateterizasyonu yaptılar ve pulmoner dolaşımın hipertansif bir vaskülopatisini tarif ettiler. Buna göre PH vazokonstriksiyon, pulmoner arter basınçlarında bir artış ve hem pulmoner hem de sistemik etkileri olan bir vazodilatör olan tolazolin enjeksiyonuna ölçülebilir bir tepki olarak karakterize edildi.

156 hastada yapılan yoğun patolojik değerlendirme, Wagenvoort'un (6) hastalığın patognomonik özelliği olduğu düşünülen pleksojenik pulmoner arteriyopati olarak adlandırılan kapsamlı vasküler yaralanma ve yeniden şekillendirmeyi tanımlamasına izin verdi. Histolojik bulgular artık klinik sınıflamanın temel taşı değildir; çünkü gözlemlenen patolojik paternlerin az bir kısmı hastalığa özgüdür, biyopsiler artık nadiren yapılmaktadır ve postmortem teşhisler tanım gereği klinik olarak yararlı değildir.

Tablo 2. Klinik Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon
1.1 İdiyopatik
1.2 Kalıtsal
1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı
1.4 Diğer hastalıklarla ilişkili
1.4.1 Bağ dokusu hastalığı
1.4.2 HIV enfeksiyonu
1.4.3 Portal hipertansiyon
1.4.4 Doğuştan kalp hastalığı
1.4.5 Şistozomiyazis
1.5 Kalsiyum kanal blokerlerine (KKB) uzun vadeli yanıt veren PAH
1.6 Venöz kapiller (PVOD/PCH) tutulumun belirgin belirtileri olan PAH
1.7 Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
2.1 Korunmuş LVEF'li kalp yetmezliğine bağlı PAH
2.2 Azalmış LVEF'li kalp yetmezliğine bağlı PAH
2.3 Kapak hastalığı
2.4 Postkapiller PH ile sonuçlanan doğuştan / kazanılmış kardiyovasküler hastalıklar
3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
3.1 Obstrüktif akciğer hastalığı
3.2 Restriktif akciğer hastalığı
3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer akciğer hastalıkları
3.4 Akciğer hastalığı olmaksızın hipoksi
3.5 Gelişimsel akciğer hastalıkları
4. KTEPH ve diğer pulmoner arter obstrüksiyonları
4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
4.2 Diğer pulmoner arter obstrüksiyonları
4.2.1 Sarkom (orta/yüksek grade) veya anjiosarkom
4.2.2 Diğer malign tümörler
4.2.3 Non-malign tümörler (uterin leiomyom)
4.2.4 Bağ dokusu hastalığı olmadan arterit
4.2.5 Konjenital pulmoner arter darlıkları
4.2.6 Parazitler (hidatidoz)
5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon
5.1 Hematolojik bozukluklar: Kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar
5.2 Sistemik bozukluklar: Sarkoidoz, pulmoner histiositozis, gaucher hastalığı, glikojen depo hastalığı, nörofibromatozis
5.3 Diğerleri: Fibröz mediastinit, kronik böbrek yetersizliği (diyalize bağımlı olan/olmayan)
5.4 Kompleks doğuştan kalp hastalığı

Pulmoner hipertansiyon gelişiminde genellikle 3 faktör sorumlu tutulmaktadır. Bunlar vazokonstriksiyon, remodeling ve insitu trombozudur. Pulmoner vasküler yatak üzerindeki artan stres damar duvarında hasara, endotel tabakada ve düz kas hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Fizyolojik şartlarda vazokonstriktif ve proliferatif mediatörlerle (endotelin, tromboksan vb.) antiproliferatif ve vazodilatatör mediatörler (nitrik oksit, prostasiklin vb.) arasında bulunan denge bozulur ve böylelikle pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) gelişir ve progressif olarak ilerler.

Zaman içinde geri dönüşümsüz hasarın neticesinde kompensatuar mekanizmalar bozulur pulmoner vasküler direnç (PVD) ilerler. Pulmoner basıncın sağ ventrikülün üzerine yansması ve görece olarak daha zayıf olan sağ ventrikül fonksiyonlarını bozması hemodinamik bozulmanın altında yatan temel neden olur. Avrupa kardioloji cemiyetinin pulmoner hipertansiyon (PH) hemodinamik tanımlamasına dayanılarak yapılan değerlendirmede prekapiller, izole post kapiller ve kombine prekapiller–post kapiller PH’de temelde diyastolik basınç gradienti (DBG) ve PVD’nin kullanıldığı görülmektedir.

Pulmoner hipertansiyona neden olan farklı hastalıklar farklı mekanizmlarla kapiller yatağın farklı bölümleri üzerinde özellikle etki göstermektedir. Sol kalp hastalıklarına bağlı gelişen PHT’de pulmoner venöz sistem üzerinde oluşan basınç artışı geriye doğru yansiyarak pulmoner kapiller yatak üzerinde basınç artışına yol açabildiği gibi akciğer hastalıklarına bağlı gelişen PH’de uzun süreli hipoksiye bağlı gelişen vazokonstriksiyon ve medial hipertrofi pulmoner arteriyel yatak üzerinde ilerleyici obstrüksiyona ve direnç gelişimine sebep olmaktadır. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon’da (KTEPH) farklı mekanizmalar sonucunda pulmoner arterlerde ortaya çıkan tekrarlayan trombüsün tam veya kısmi tıkanıklığa yol açması sonucunda vasküler direnç gelişmesi ve ilerleyen fibrozisle birlikte artan basınçlar söz konusudur.

Bazı anoreksijenlerin yutulması, muhtemelen vazokonstriktör serotoninin kan seviyelerini artırarak, PAH gelişimine yol açabilir. İştah açıcı, aminorex fumaratın ülkelerine girişten sonraki oranın 20 kat arttığı İsviçre, Avusturya ve Almanya’da 1966 ve 1968 arasında PAH salgını meydana geldi (7). Kalıtsal PAH açısından bakıldığında dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-b) reseptör süper ailesinin bir üyesinde, kemik morfogenetik protein reseptörü tip II (BMP-RII) üzerinde meydana gelen mutasyonlar, ailesel PAH’ın ana nedeni olarak tanımlanmıştır. Bugüne kadar 140’tan fazla farklı BMP-RII mutasyonu tanımlanmıştır ve haplo yetmezliğinin normal işlev için yetersiz miktarda protein üretilmesine yol açtığı zaman hastalığın meydana geldiği düşünülmektedir (8).

1.1.4. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Pulmoner hipertansif bozukluklar için klinik olarak yararlı sınıflandırma şemaları üzerinde fikir birliğine varmak için, 1973'ten bu yana Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sponsorluğunda birkaç uluslararası çalışma grubu oluşmuştur. Bu sınıflandırma şemaları, her iki patofizyoloji ile ilgili yeni bilgiler ortaya çıktıkça mekanizmalar ve klinik özellikler ışığında geliştirilmiştir. Literatürde pulmoner hipertansiyon insidansına yönelik yeterli veri yoktur ancak sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonun en sık görüldüğü düşünülmektedir.

Pulmoner arter hipertansiyonu olan hastaların kayıtları hastalığın sunumunu ve doğal öyküsünü karakterize etmede etkili olmuş ve prognostik bir temel oluşturmuştur. 1980'lerde yapılan ilk veri toplanmasından bu yana, daha sonraki kayıt veritabanları, demografik faktörler, tedavi ve hastaların hayatta kalması hakkında bilgi vermiş ve farklı dönem ve ortamlardaki popülasyonlar arasında karşılaştırmalara izin vermiştir. Yapılan çalışmalarda tüm PAH alt tipleri olan hastaların dahil edilmesi, bu alt popülasyonların karşılaştırılmasına da izin vermiştir. Mevcut kayıtların temel bir gözlemi, modern tedavi çağında hayatta kalmanın, daha önce gözlemlenenen daha gelişmiş olduğu ve PAH alt popülasyonları arasındaki sonuçların büyük ölçüde değiştiğidir. PAH'ın sürekli sistematik klinik sürveyansı, tedavi geliştikçe ve mekanizmaların anlaşılmasının ilerlemesi bakımından önemli olacaktır.

İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH), sanayileşmiş ülkelerde milyonda 1 ila 2 vaka tahmini insidansıyla nadir görülen bir hastalıktır. Sporadik raporların sınırlamalarının üstesinden gelmek için, Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), 1980'lerin başlarında Primer Pulmoner Hipertansiyonun Karakterizasyonu için muhtemel Ulusal Kayıt Kuruluşu'nu kurdu. 1981 ve 1985 arasında, 32 merkezden 187 hastayı barındıran kayıtlar toplandı. Hastalık her yaştan hem erkek hem de kadınları ve birçok farklı etnik grubu etkiledi. Kayıttaki hastaların ortalama yaşı 36.4 idi ve kadınlar ve erkekler için benzerdi. Bununla birlikte, kadınlar 1.7/1 kadın/erkek oranıyla daha sık etkilenmişti. Hastaların yüzde dokuzu 60 yaşından büyüktü. Kohortun ırkı ve etnik kökenliliği genel nüfusa benziyordu. Fransa, İsrail, Japonya, Meksika ve Çin'den seri olarak benzer demografik eğilimler bildirilmiştir. Dispne en sık görülen semptomdu ve NIH sicilinde hastalar arasında semptomların

başlamamasından tanıya kadar geçen süre ortalama 2 yıldır (9-12). Fransa'da 2002-2003 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmaya (9) katılan hastalardan PAH grubunda %39,2'sinde İPAH, %3,9'unda ailesel PAH, diğer hastalıklarla ilişkili PAH grubunda %15,3'ü bağ dokusu hastalıklarıyla, %11,3'ü konjenital kalp hastalığıyla, %10,4'ü portal hipertansiyonla, %9,5'i ilaçlarla, %6,2'si HIV ile ilişkili PAH olarak belirlenmiştir.

Ülkemizde yapılan SIMURG çalışmasının sonuçlarına göre Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) en sık görülen gruptu (% 69), ardından grup 4 PH (% 19), grup 3 PH (% 8) ve kombine prekapiller-post kapiller PH (% 4) tespit edildi. Konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH, PAH'ın en sık alt grubu (% 47) idi. Tanı sırasındaki hastaların fonksiyonel sınıflarının çoğu III idi. Sağ kalp kateterizasyonu (SKK) oranı ayda 11.9 ± 11.6 idi. En sık kullanılan vazoreaktivite ajanı intravenöz adenozin (% 60). Hedef tedaviler altındaki tüm hastalar periyodik olarak fonksiyonel kapasite, altı dakikalık yürüme testi ve 3 aylık aralıklarla eko ölçümleriyle takip edilmişti (13).

Sınıflandırmaya yönelik güncel yaklaşım, klinik ve ilişkili özelliklerle birlikte PH'nin hemodinamik tanımına dayanır. Farklı tedavi yaklaşımları söz konusu olduğu için PAH olarak sınıflandırılan durumlar ve PH'nin diğer bilinen nedenleri arasındaki farkın tespit edilmesi önemlidir. PH üreten hücresel ve moleküler mekanizmaların anlaşılması eksik kalsa da, PAH gelişimi için açıkça tanımlanabilen birkaç risk faktörü tanınmaktadır. Bazı risk faktörlerinin nedensel ilişkisi, kontrollü epidemiyolojik çalışmalar (örneğin fenfluramin türevi anoreksojenik ajanlara maruz kalma) ile kesin bir şekilde tesis edilmişken diğerleri ile (örneğin, tiroid hastalıkları) daha zayıf bir şekilde saptanmıştır (Tablo 3) (14-16).

1.1.5. Genetik

Pulmoner arteriyel hipertansiyon'un (PAH) sporadik ya da ailesel kümelenme gösterdiği bilinmektedir (17). Fransız PAH kayıtlarında, 674 hastalık kohortta 26 ailesel PAH vakası tanımlandı; bu, tüm PAH vakalarının % 3,9'una ve idiyopatik, ailesel veya anoreksijen ile ilişkili PAH alt grubundaki ailesel PAH'ların %7,3'üne denk gelmekteydi (10). 2000 yılında, PAH'dan etkilenen ailelerde bağlantı analizi, kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 geninde (BMPR2) mutasyonlar buldu

(18,19). BMP2 geni, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) ailesinin tip 2 reseptör üyesini kodlar. Günümüzde, germline BMP2 mutasyonları, ailede hastalık öyküsü olan PAH hastalarının % 58-74'ünde ve idiyopatik PAH hastalarının % 3.5-40'ında saptanmaktadır (20, 21).

Tablo 3. PAH Gelişimi İçin Risk Faktörleri

A. İlaçlar ve Toksinler			
kesin	çok muhtemel	mümkün	muhtemelen
Aminorex	Amfetaminler	Meta-amfetaminler	Oral kontraseptifler
Fenfluramin	L-Triptofan	Kokain	Östrojen tedavisi
Deksfenfluramin	İnterferon	Kemoterapötik ajanlar	Sigara içmek
Toksik kolza yağı Dasatinib		Antidepresanlar	
B. Demografik ve Tıbbi Koşullar			
Kadın cinsiyet		Hamilelik Sistemik hipertansiyon	Obezite
C. Hastalıklar			
HIV enfeksiyonu	Portal hipertansiyon / karaciğer hastalığı Kolajen vasküler hastalıklar Konjenital sistemik-pulmoner-kardiyak şantlar Splenektomi	Tiroid hastalıkları	

Otozomal dominant vasküler displazi olan kalıtsal hemorajik telanjiektazi (HHT) gösteren hastalarda PAH gelişiminin gözlemlenmesi, diğer iki PAH predispozan genini tanımlanmasına izin verdi: ACVRL1 (Activin A reseptörü tip II benzeri kinaz 1) ve endoglin genler. Daha yakın zamanlarda, büyük bir PAH ailesinde bütün ekzom sekansı kullanılması ile Austin ve ark. PAH gelişiminde caveolin-1 genindeki mutasyonların rol oynadığını göstermiştir (22). Caveolin-1 proteini, membran reseptörlerine katılmak ve TGF-B sinyal yolağı gibi hücrelerel sinyalleşme kaskadı başlatmak için çok önemli olan calveola oluşumu için gereklidir. Bu, TGF-B sinyal yolunda yer alan genlerdeki mutasyonların pulmoner vasküler yeniden şekillenme için tetikleyici olabileceği hipotezini destekler. Ayrıca, bu sinyal yolu, pulmoner vasküler endotel hücreleri ve düz kas hücreleri (SMC'ler) gibi çeşitli hücre tiplerinin büyümesini, farklılaşmasını ve apoptozisini kontrol eder. Bu nedenle, TGF-B sinyal yolunda yer alan genlerdeki mutasyonlar, pulmoner vasküler SMC'lerin

anormal proliferasyonundan sorumlu olabilir ve apoptoza dirençli hücrelerin seçimine ve idiyopatik PAH'nın damgasını taşıyan pleksiform lezyonların oluşumuna yol açabilecek endotelin hücre apoptozisini teşvik edebilir (23). Ayrıca, modifiye edilmiş genler PAH'ın gelişmesine katılabilir veya kolaylaştırabilir.

Son çalışmalar serotonin taşıyıcılarının, serotonin reseptörlerinin, potasyum kanallarının veya anjiyopietin-1'in potansiyel rolünü öne sürmüştür (24).

1.1.6. Klinik Bulgular

Pulmoner hipertansiyon belirtileri spesifik değildir: efor dispnesi, yorgunluk, halsizlik, göğüs ağrısı, sersemlik/senkop ve daha az sıklıkla öksürük olarak sayılabilir. Ödem, assit, abdominal distansiyon progresif sağ kalp yetmezliğinde ortaya çıkar. Nadiren hemoptizi, Ortner sendromu/ses kısıklığı (unilateral vokal kord paralizi) ve aritmi PH'yi karakterize edebilir. Hemoptizi, PAH'ı karmaşıklştırabilir ve dilate bronşiyal arterlerin embolizasyonunu gösteren hayatı tehdit edici bir durum olabilir. Patognomonik klinik PH belirtisi yoktur. Klinik sunum sağ kalp yetmezliği veya ilişkili hastalıklar ile ilgilidir. Efordaki kalıcı dispne en sık görülen semptomdur; neredeyse hastalarda hafif hemodinamik anormallikler olsa bile mevcuttur (25). Dispne genellikle sinsice başlar ve hastalar tarafından genellikle ihmal edilir bu ise PH tanısını koymada yaklaşık iki yıllık olan gecikmeyi açıklamaktadır.

New York Kalp Cemiyeti (NYHA), dispnenin klinik değerlendirmesi için bir sınıflandırma sistemi sağlamaktadır. Hastaları fiziksel aktivite sırasında ne kadar sınırlı olduklarına bağlı olarak fonksiyonel sınıflarda sınıflandırmak için dört kategori önerilmiştir; Sınırlamalar/belirtiler normal solunum ile ilgilidir (Tablo 4).

Fiziksel bulgular arasında artmış ikinci kalp sesi (P2 bileşeni), sağ ventriküler lifting, jugüler venöz distansiyon, hepatojugular reflü, asit, hepatomegali ve/veya splenomegali, ödem, triküspit regürjitasyonu veya pulmoner regürjitasyon üfürümleri ve S3 gallopu bulunur.

Pulmoner hipertansiyon ile ilişkili hastalıklar öykü ve fizik muayene ile anlaşılabilir (26).

1.1.7. Tanı Yöntemleri

1.1.7.1. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyogram, PH'nin varlığına ilişkin güvenilir bir ipucu olarak kabul edilir. Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) olan hastalarda EKG özelliklerinin daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). EKG'nin karmaşık hastalarda veya hastalıkların seyri sırasında erken safhalarda bir tarama aracı olarak kullanımı kesin değildir.

Tablo 4. Pulmoner Hipertansiyon için Modifiye New York Kalp Birliği (NYHA) Sınıflandırması

SINIF I : Pulmoner hipertansiyonu olan ancak fiziksel aktivite sınırlaması olmayan hastalar. Sıradan fiziksel aktivite gereğinden fazla dispne veya halsizlik, göğüs ağrısı veya presenkop yakınmalarına neden olmaz

SINIF II : Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, fiziksel aktivitede hafif bir sınırlama olur. Dinlenmede rahatlar. Sıradan fiziksel aktivite, aşırı dispneye veya halsizliğe, göğüs ağrısına veya presenkopa neden olur

SINIF III : Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda fiziksel aktivite belirgin sınırlamayla sonuçlanır. Dinlenmede rahatlar. Sıradan aktiviteden daha az bir efor , aşırı dispne veya halsizlik, göğüs ağrısı veya presenkop yakınmalarına neden olur

SINIF IV : Semptomsuz herhangi bir fiziksel aktivite gerçekleştiremeyen pulmoner hipertansiyonu olan hastalar. Bu hastalar sağ kalp yetmezliği belirtileri gösterir. Dispne ve / veya yorgunluk dinlenmede bile bulunabilir. Rahatsızlık herhangi bir fiziksel aktivite ile artar.

Elektrokardiyografi, sağ ventrikül hipertrofisi ve yüklenmesi ve sağ atriyal dilatasyon göstererek PH için progresif veya destekleyici kanıtlar sağlayabilir. Ventriküler aritmiler nadir gözlenir. İleri evrelerde supraventriküler aritmilerin varlığı ile birlikte yüksek kalp hızları hemodinamiyi daha da kötüleştirebilir. Normal bir EKG, PH'yi dışlamaz. EKG, PH'yi tespit etmek için bir tarama aracı olarak düşük hassasiyete ve özgüllüğe sahiptir.

1.1.7.2. Göğüs radyografisi

İdiyopatik PAH hastalarının % 90'ında, tanı anında göğüs radyografisi anormaldir (28). Göğüs radyografisi, orta veya şiddetli akciğer hastalığı veya sol kalp anormallikleri nedeniyle pulmoner venöz hipertansiyonun tanımlanmasına yardımcı olabilir. Bulgular, periferik kan damarlarının kaybıyla kontrast oluşturan proksimal pulmoner arter dilatasyonunu içerir. Daha ileri vakalarda sağ atriyal ve ventriküler genişleme görülebilir.

1.1.7.3. Solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları

Solunum fonksiyon testleri, toplam akciğer kapasitesini ve akciğerin karbon monoksit (DLCO) için diffüzyon kapasitesini içermelidir (29). PAH'lı hastaların çoğunda hafif kısıtlayıcı bileşen vardır. DLCO'da (öngörülenin <% 60'ı) veya şiddetli eforlu hipokseminde belirgin azalma, pulmoner veno-tıkayıcı hastalık/pulmoner kapiller hemanjiomatoziyi gösterebilir (30). Solunum fonksiyon testleri altta yatan akciğer anormalliklerini değerlendirmede yardımcı olacaktır. İdiyopatik PAH'da birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1) ve toplam akciğer kapasitesi (TLC) genellikle normal veya hafif anormaldir (31). Arteriyel kan gazlarının sonuçları genellikle hafif hipoksemi ve hipokapni gösterir. Şiddetli hipoksemi, altta yatan PVOD veya kronik akciğer hastalığının bir parametresi olabilir.

1.1.7.4. Kardiyopulmoner egzersiz testi

Teşhis amaçlı kardiyopulmoner egzersiz testleri (CPET) non-invaziv veya hemodinamik testlerle yapılabilir (32). CPET, PH hastalarında egzersiz sırasında ortaya çıkan akciğerin göreceli hipoperfüzyon derecesini ve egzersiz sırasında oluşan sistemik dolaşımı ölçebilir ve egzersiz sınırlamasının ciddiyetini sınıflandırabilir ve tedaviye verilen yanıtları değerlendirebilir (33). CPET, açıklanamayan dispnesi olan hastalarda egzersiz sınırlamasının doğasını belirlemek için faydalıdır, ancak PAH gelişimi için risk altındaki asemptomatik denekler için tek tarama aracı olarak kullanılmamalıdır; CPET, bu hastalarda kardiyopulmoner sınırlamaları değerlendirmede ve pulmoner vasküler tutulumu değerlendirmede yardımcı olabilir. Ortaya çıkan kanıtlar CPET'in PAH gelişimi için yüksek risk altındaki semptomatik hastaların değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir (34). CPET

özellikle altta yatan baskın kardiyopulmoner patofizyolojinin tanımlanmasında yardımcı olabilir (35). Ek olarak, egzersiz bozukluğunun şiddetini ölçmek ve prognozu tahmin etmek için PAH tanısı konduktan sonra CPET düşünülmelidir.

1.1.7.5. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi pulmoner hipertansiyon tanı ve takibinde temel invaziv olmayan yöntemdir. Bunun yanında sağ kalp kateterizasyonuna yönlendirmede en sık kullanılan tarama testidir. Pulmoner hipertansiyon açısından yapılan değerlendirmede sağ ventrikül ve sağ atrium boyutları, triküspit yetmezlik jeti üzerinden yapılan değerlendirme ile elde edilen Vmax ve triküspit gradient, sağ atrial basıncın dolaylı yoldan tahmini için kullanılan inferior vena kava çapı ve inspirasyonla değişimi gibi parametreler sistolik pulmoner arter basıncının hesaplanması pulmoner arter yüklenme bulguları gibi pulmoner hipertansiyon tanısal niceliklerinin belirlenmesini sağlar. PH'nin ekokardiyografik olasılığı, normal erişkinlerde önceden yayınlanmış verilerden (36) türetilmiş ve triküspit regürjant hızı, sağ ventrikül boyutu, ventrikül septal fonksiyonu, inferior vena kava çapı dalgalanmalarının solunum döngüsü ile kombinasyonu, sistolik sağ atriyum alanı, sistolik hız ve erken diyastolik pulmoner yetersizlik hız ve pulmoner arter çapı paterni kullanılarak uzman görüşü ile konsolide edilmiştir (2). 2015 ESC/ERS kılavuzu semptomatik hastalarda PH ihtimaline ve PH'yi düşündüren ekokardiyografik sonuçlara yönelik kriterler geliştirmiştir (Tablo 5, 6).

Tablo 5. Pulmoner Hipertansiyon Kuşkusunu Taşıyan Semptomatik Hastalarda Ekokardiyografik Pulmoner Hipertansiyon Olasılığı

Zirve triküspit yetersizlik akımı hızı (m/s)	Diğer EKO 'PH bulguları*'nın varlığı	Ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon olasılığı
≤2,8 ya da ölçülemeyen	Yok	Düşük
≤2,8 ya da ölçülemeyen	Var	Orta
2,9-3,4	Yok	
2,9-3,4	Var	Yüksek
> 3,4	Gerekli değil	

*Tablo-6'daki bulgular

Tablo 6. Triküspid Yetersizlik Hızı Ölçümüne Ek Olarak PH Olasılığını Değerlendirmek İçin Kullanılan ve PH'yi Düşündüren EKO Bulguları

A: Ventriküller	B: Pulmoner arter	C: İnférieur vena kava ve sağ atrium
Sağ ventrikül/sol ventrikül bazal çapı oranı >1.0	Sağ ventrikül çıkış Doppler hızlanma süresi <105 m/sn ve/veya midsistolik çentiklenme	Azalmış inspiratuar kollapsla birlikte inferior kava çapı >21 mm (bir burun çekmeyle <% 50 veya sessiz solunumla <% 20)
İnterventriküler septumun düzleşmesi (sol ventrikül eksantrisine indeksi > sistol ve/veya diyastolde > 1.1)	Erken diyastolik pulmoner yetersizlik hızı >2.2 m/sn	Sağ atriyal alan (sistol sonu) >18 cm ²
	Pulmoner arter çapı >25 mm	

1.1.7.6. Abdominal ultrason taraması

Pulmoner hipertansiyon şüphesi varsa portal hipertansiyon veya karaciğer hastalığını dışlamak amacıyla, tüm hastalarda karın ultrasonu yapılmalıdır. Portal hipertansiyondan şüphelenildiğinde, tanı, serbest ve tıkalı hepatik ven basıncı arasındaki artmış gradyanın ölçülmesiyle sağ kalp kateterizasyonu (SKK) sırasında doğrulanabilir (37).

1.1.7.7. Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi

Tedavi edilme potansiyeli taşıyan KTEPH hastalarını saptamak amacıyla, PH hastalarında ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi yapılmalıdır. Duyarlılığı BT'den daha yüksek olduğu için, KTEPH'te ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi tercih edilen tarama yöntemi olmaya devam etmektedir (38). PAH'ta ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi normal çıkabilir; ancak perfüzyonda, periferde eşleştiremeyen ve segmental olmayan küçük defektler de saptanabilir. Tamamlayıcı inceleme olarak kontrast BT kullanılabilir. Ancak bu yöntem, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin ya da geleneksel pulmoner anjiyografinin yerine geçmez. Öte yandan eşleştiremeyen perfüzyon defektlerinin KOAH'ta da görülebileceği unutulmamalıdır.

1.1.7.8. Göğüs bilgisayarlı tomografi

Sağ ventriküler dilatasyon, sağ atriyal dilatasyon, genişlemiş ana pulmoner arter (çap ≥ 29 mm) veya ana pulmoner arter/çıkan aort çapı oranı ≥ 1 gösteren bilgisayarlı tomografi (BT), PH'yi göstermektedir (39). Yüksek çözünürlüklü kontrastsız inceleme parankimal akciğer hastalığını tanımlayabilir ve akciğer hastalıklarına bağlı PH ile PAH arasında ayırım yapabilir. KTEPH tanısında, pulmoner arterlerin kontrast HRCT'si (yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi), tam damar tıkanıklığı, damar güdükleri, intimal düzensizlikleri, trombüs oluşumlarının yanı sıra bantlar ve ağlar gibi değişiklikleri gösterebilir (40). Ayrıca bronşiyal arter kolleteralleri bu teknikle tanımlanabilir. Proksimal pulmoner tıkanıklık, segmental veya postgmental arterlerde önemli ve erişilebilir organize fibröz doku ile ilişkilidir. Proksimal tıkanma ya da obliterasyon saptanmamışsa; lezyonların distal olduğu ve cerrahi müdahaleye açık olmadığı düşünülmektedir. Göğüs HRCT'de ayrıca mediastinal adenopati, buzlu cam opasiteleri ve septal çizgiler varlığında PVOD (pulmoner veno-okluzif hastalık) düşünülebilir (41).

Bilgisayarlı tomografi tarihsel olarak kardiyak yapısal anormalliklerin değerlendirilmesinde kullanılmamıştır, çünkü MRG ve ekokardiyografi tercih edilen güncel yöntemlerdir. Bununla birlikte, PH ile ilişkili birçok kardiyak bulgu, kalp odalarının genişlemesi, RV serbest duvarının kalınlaşması ve interventriküler septumun soldan sapması dahil olmak üzere, non-gated kontrastlı BT ile tanımlanabilir. BT, parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş ve intrakardiyak şantlar gibi doğuştan kalp hastalığı ile ilişkili yapısal anormallikleri de tanımlayabilir. Elektrokardiyogramlı BT, RV ve sol ventrikül (LV) fonksiyonunu kantitatif olarak değerlendirmek için kullanılabilir. Ek olarak, ana PA'nın distensibilitesindeki bir azalma, PAH varlığı ile yüksek oranda ilişkilidir.

1.1.7.9. Kan testleri

Hepatit B, hepatit C veya HIV serolojisi için serolojik testler ilişkili hastalıkları taramak için yapılmalıdır. Tiroid hormonu ölçümü, PAH'da sıklıkla karşılaşılan

hipertiroid fonksiyon bozukluğunu veya otoimmün tiroiditi gösterebilir (42). Karaciğer fonksiyon anormallikleri kongesyonu, primer karaciğer hastalığını ve/veya tedavinin sonuçlarını temsil edebilir. Beyin natriüretik peptidinin (BNP) ve N-terminal pro-BNP'nin (NT-proBNP) yükselmesi sağ ventrikülün aşırı yüklenmesi ile ilişkilidir ve daha kötü sonuçları tahmin edebilir. Bağ dokusu hastalığı (BDH), hepatit ve HIV için rutin tarama gereklidir. Bağ dokusu hastalıkları (tombofilik durumlar ile ilişkili) ve kronik tromboembolik PHT (KTEPH) hastaları, koagülopatiler ve trombofili için, antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanı ve anti- β 2-glikoprotein antikorları açısından taranmalıdır. Skleroderma için önerilen serolojik testler ANA'ları içerir. Yüksek bir şüphe indeksi varsa, anticentromere, antitopoizomeraz, anti-RNA polimeraz III, çift sarmallı DNA, anti-Ro, anti-La ve U1-RNP antikorlarından oluşan bir panel düşünülebilir (26).

1.1.7.10. Kardiyak MRG

Kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntülemesi RV boyutları, morfolojisi ve işlevinin doğrudan değerlendirilmesini sağlar. Kan akışıyla ilgili atım hacmi, kalp debisi, PA distensibilitesi ve RV kitlesi gibi özelliklerin, invaziv olmayan yoldan saptanmasına olanak verir. Konjenital kalp hastalıkları şüphesinde ekokardiyografi kesin değilse KMR faydalı olabilir.

Gadoliniumun gecikmiş klirensi nedeniyle PH'da sağ ventrikül giriş noktalarındaki geç gadolinium gelişimi (LGE), sağ ventrikül performansı ile ters orantılıdır (43); bununla birlikte, son çalışmalarda PH'de prognostik bir gösterge olarak kullanımı sorgulanmıştır (44).

T1 eşleme ekstrasellüler hacim (ECV) ölçümü için invazif olmayan bir tekniktir ve LGE tespit edilemeyen miyokardiyal tutulum zamanında tespit edilebilir. PH'nin küçük bir çalışmada bağımsız olarak sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu için yapılan ayarlamadan sonra artmış sağ ventrikül ECV ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). Sağ ventrikül ECV'nin olumsuz klinik sonuçları güvenilir bir şekilde tahmin edip etmediğini belirlemek için risk araştırması, prognostikleştirme ve terapötik etkinlik değerlendirmesi için daha büyük çalışmalar gereklidir.

Dört boyutlu akış manyetik rezonans olarak da bilinen zaman içinde çözülmüş üç boyutlu faz-kontrastlı MRI, kardiyovasküler kan akışını görselleştirir ve nicelleştirir. Pulmoner arter akım paternleri PH geliştirme riski taşıyanlarda non-invaziv erken bir belirteç olabilir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının proksimal pulmoner arterlerinde duvar kayma gerilimi azalır ve pulmoner endotel hücre disfonksiyonu ve PAH progresyonuna katkıda bulunabilir (46). Duvar kayma gerilmesi, PAH hastalarını normal kontrollerden ayırt etme kabiliyetine sahip dört boyutlu akış manyetik rezonansı ile karakterize edilebilir (47).

Özetle;

- 1-MRG, PH şüphesi olan hastalarda kapsamlı kardiyak değerlendirme sağlar.
- 2-MRG, biventriküler morfoloji ve fonksiyonun değerlendirilmesinde altın standart bir tekniktir ve PH hastalarını izlemek için son derece uygundur.
- 3-MR, PAH'da prognostik değer sağlar.
- 4-MRG, özellikle sol kalp hastalığı ve kronik tromboembolik hastalık için PH sınıflamasına yardımcı olur.

1.1.7.11. Sağ kalp kateterizasyonu

Kritik bakımdaki hastalarda pulmoner arter (PA) kateterizasyonu ile ilişkili potansiyel zararın kanıtlarına ek olarak, invazif olmayan kardiyak görüntüleme tekniklerinin tanısal gücü ve mevcudiyetindeki önemli gelişmeler, sağ kalp kateterizasyonunda (SKK) düşmeye neden olmuştur (48). Ancak son yıllarda, SKK, kardiyografilerin tanısal savunmasında önemli bir araç olarak kalmaya devam etmekte, kardiyak outputu (CO) belirlemek, intrakardiyak şantları ve kapak disfonksiyonunu değerlendirmek için kullanılacak doğrudan hemodinamik veriler sağlamaktadır. SKK ve vazoreaktivite PAH ve KTEPH tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluk derecesini değerlendirmek ve seçilmiş hastalarda pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini test etmek için gerekir.

Kalp kateterizasyonu sırasında; PAB (sistolik, diyastolik ve ortalama), sağ atriyal basınç, PKUB ve RV basıncı ölçülmelidir. Kalp debisi üç kez ölçülmeli ve oksijen tüketimi değerlendiriliyorsa, ölçümlerde tercihen termodilüsyon ya da Fick yöntemi kullanılmalıdır. Sistemik-pulmoner şant olması durumunda Fick yönteminin

kullanılması zorunludur. Superior vena kava, inferior vena kava, PA ve sistemik arter kanlarında oksijen satürasyonu da belirlenmelidir. PVD nin hesaplanması için bu ölçümler gereklidir. Her hastada kademeli olarak O₂ satürasyonu değerlendirmesi yapılmalıdır. Pulmoner arter O₂ satürasyonu >%75 saptandığında sol-sağ şanttan şüphelenilmelidir. Sol kalp hastalığına bağlı PH ayırıcı tanısı için yeterli PAUB ölçümleri yapılmalıdır. PAUB'un değerlendirilmesi prekapiller (normal PCWP ≤15 mmHg) ve postkapiller PH (PAUB >15 mm Hg) arasındaki ayrımlara izin verebilir. Koroner arter hastalığı veya kalp yetersizliği risk faktörleri olan hastalarda ilave olarak sol kalp kateterizasyonu yapılabilir. PAUB de beklenmeyen derecede yükseklikler saptanması durumunda olası yanlışlıkları ortadan kaldırmak için LV diyastol sonu basıncının ölçülmesi önemlidir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda tanısal SKK yapılırken, uzun süreli kalsiyum kanal blokeri (KKB) tedavisinden yarar görecektir İPAH, HPAH ve ilaç ile ilişkili PAH hastalarını saptamak için vazoreaktivite testi de yapılmalıdır. Pozitif akut yanıt (pozitif akut yanıt veren hasta) kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda ortalama PAB değerinde 10 mmHg azalma ile mutlak ortalama PAB değerinin 40 mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır.

Deneyimli merkezlerde SKK prosedürleri düşük morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir (49). Pulmoner hipertansiyon (PH) tanısı için altın standart yöntemdir ve kalp ve/veya akciğer nakli öncesi hastaların değerlendirilmesinde önemli bir bileşendir (50). Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) çekirdek müfredatı 2013, kursiyerlerin “kateterizasyon laboratuvarında ve yatak başında sağ kalp kateterizasyonu yapma ve kardiyak outputu, intravasküler basınç ve oksijen satürasyonunu” ölçme becerisine sahip olmaları gerektiğini belirtir (51).

En sık görülen komplikasyonlar erişim bölgesi hematomu, vagal reaksiyon, pnömotoraks ve aritmidir. Erişim yolu, operatör deneyimi, kalp cihazlarının ve damar içi kateterlerin mevcudiyeti ve önceki venöz kanülasyon öyküsü ve buna bağlı komplikasyonların geçmişi gibi bir dizi faktöre bağlıdır. Sol kalp kateterizasyonu eşzamanlı olarak yapılırsa, femoral ven (FV) erişimi yaygın olarak kullanılır, bununla birlikte bir dizi küçük çalışma, sırasıyla bir antekubital fossa veni ve radyal arter yoluyla SKK ve sol kalp kateterizasyonunun uygulanabilirliğini ve güvenliğini göstermiştir (52).

Swan-Ganz kateteri gibi balon kateterleri, distal uçta sağ kalpten geçişi kolaylaştırmak için bir balona sahiptir. Floroskopiye ihtiyaç duyulmadan yerleştirilmek üzere tasarlanmışlardır, ancak hastada sağ kalpte genişleme veya şiddetli triküspid yetersizliği olması durumunda görüntüleme sıklıkla yararlıdır. Monitörizasyonla basınç ölçümleri alınmadan önce sistemde hava kabarcıklarının olmadığına ve basınçların sıfırlandığına dikkat edilmelidir. Sonrasında pulmoner arter uç basınçları, pulmoner arter basınçları kalp boşluklarının basınçları kaydedilir. Aynı işlem esnasında kan gazları alınır. İntrakardiyak boşluklardan ve büyük damarlardan doğrudan kan alımı, sistemik ve pulmoner dolaşım arasında şantların saptanmasını ve miktarını belirlemeyi sağlar.

Pulmoner anjiyografi, pulmoner emboli (PE), PA darlığı ve arteriyovenöz malformasyonları teşhis etmek için kullanılabilir. PE tanısı iki radyografik projeksiyonda trombüs gösterilmesini gerektirir (53).

1.1.8. Prognoz

İlk tedavi planından bağımsız olarak ve ilk tedavi yanıtına rağmen, birçok hastada persistan orta-şiddetli pulmoner arter hipertansiyonu ve daha uzun süreli kötü prognoz ile ilişkili olan sağ ventrikül yetersizliği vardır. Çok sayıda prognostik belirteç tanımlanmış olmasına rağmen, hiçbir parametre, pulmoner arter hipertansiyonu ve bunun sonucu olarak sağ ventrikül yetersizliğinin patobiyolojisinin karmaşıklığını ve kardiyopulmoner fizyolojisini yeterince yakalayamamaktadır. Teşhiste, bazı hasta özellikleri, erkek cinsiyet, yaşlılık ve pulmoner arter hipertansiyonunun alt tipi dahil olmak üzere daha kötü prognozu tahmin eder (54). Daha önemlisi, diğer parametreler, daha kötü NYHA fonksiyonel sınıfı, daha kısa 6 dakikalık yürüme mesafesi ve daha düşük kalp debisi veya indeksi ile sağ ventrikül yetmezliği de dahil olmak üzere, kötü sağkalımın öngördürücüsüdür (55). Bu nedenle, kılavuz, pulmoner arter hipertansiyonunun ve sağ ventrikül yetmezliğinin ciddiyetini değerlendirmek, tedaviye yanıtı ölçmek ve tedavide yoğunlaşma veya değişikliklerle ilgili kararları yönlendirmek için pulmoner arter hipertansiyonunun ve sağ ventrikül yetmezliğinin ciddiyetini değerlendirmek için çoklu belirteçlerden oluşan bir panel kullanarak düzenli ve kapsamlı bir değerlendirme önermektedir (Tablo 7).

Hastalar düşük risk, orta risk veya klinik kötüleşme veya ölüm için yüksek risk olarak sınıflandırılabilir. Yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık ve eşlik eden hastalıklar da dahil olmak üzere PAH tedavisinden etkilenemeyen hastalık tezahürü ve prognozu üzerinde etkisi olan birkaç başka faktör vardır. Güvenilir bireysel tahminler her zaman zor olsa da, düşük riskli olarak kategorize edilen hastalarda tahmini 1 yıllık mortalite < % 5'tir. Temel olarak bu hastalar, WHO-FC I veya II'de 6DYM >440 m olan ve klinik olarak anlamlı RV disfonksiyonu belirtileri olmayan progresif olmayan bir hastalık gösterir. Orta risk grubundaki tahmini 1 yıllık ölüm oranı % 5-10'dur. Bu hastalar tipik olarak WHO-FC III'te orta derecede bozulmuş egzersiz kapasitesi ve RV disfonksiyonu belirtileri vardır, ancak RV yetmezliği ile birlikte değildir. Yüksek risk grubundaki hastalarda tahmini bir yıllık mortalite > % 10'dur. Bu hastalar WHO-FC III veya IV'te progresif hastalık ve ciddi RV disfonksiyonu bulguları veya RV yetmezliği ve sekonder organ disfonksiyonu ile başvururlar.

1.1.9. Pulmoner arterial hipertansiyon (Grup-I PH)

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) , akciğer hastalıklarına bağlı PH, KTEPH ya da seyrek görülen diğer hastalıklar gibi izole post-kapiller PH nedenleri olmaksızın prekapiller ve kombine post-kapiler PH ile ayırt edilen bir klinik durumdur. PAH, PH alt grubudur. PH kriterlerine ek olarak PAUB (pulmoner arter uç basınç) ≤ 15 mmHg ya da PAUB > 15 , DPG ≥ 7 mmHg ve/veya PVR > 3 wood değildir (2).

Birinci grupta yer alan PAH kendi içinde idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH), ilaçlara bağlı PAH, kalıtsal PAH ve diğer sebeplere bağlı PAH olmak üzere 4 alt gruba ayrılmaktadır. Yenidoğanın ısrarcı PH'ı diğer PAH alt grupları ile bazı açılardan benzemekle beraber daha çok farklılıklar içermektedir. Son sınıflama ile birlikte yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu grup 1 olarak belirlenmiştir.

1.1.9.1. Erişkin doğuştan kalp hastalığına bağlı pulmoner arter hipertansiyonu

Erişkin doğuştan kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner arter hipertansiyonu, PH klinik sınıflandırma grubunun 1. grubunda yer alır ve çok heterojen bir hasta popülasyonunu temsil eder. Her bir hastayı erişkin KKH (konjenital kalp hastalığı) ile

Tablo 7. Pulmoner Arter Hipertansiyonu Olan Hastalarda Risk Sınıflandırılması (2. Referanstan uyarlanmıştır)

Prognostik parametre (tahmini 1 yıllık ölüm oranı)	Düşük risk (<%5)	Orta risk (5-10%)	Yüksek risk (>10%)
Klinik olarak sağ kalp yetmezliği	Hayır	Hayır	Evet
Semptom progresyonu	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Hiç	Bazen, ortostatik veya alışılmamış fiziksel eforla	Sık sık, küçük fiziksel eforda bile
WHO fonksiyonel sınıfı	I/II	III	IV
6 Dakika yürüme mesafesi	>440 m	165-440 m	<165 m
Spiroergometry	pik VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% ref.); VE/VCO ₂ eğimi <36	pik VO ₂ 11-15 ml/min/kg (>65% ref.); VE/VCO ₂ eğimi 36-44	pik VO ₂ <11 ml/min/kg (>65% ref.); VE/VCO ₂ eğimi >44
Serum BNP/NT-proBNP	BNP <50 ng/ml NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50-300 ng/ml NT-proBNP 300-1400 ng/ml	BNP >300 ng/ml NT-proBNP >1400 ng/ml
Kardiyak görüntüleme (ekokardiyografi, mrg)	RA yüzey alanı <18cm ² perikardiyal effüzyon yok	RA yüzey alanı 18-26 cm ² hiç veya minimal perikardiyal effüzyon	RA yüzey alanı >26 cm ² perikardiyal effüzyon
Hemodinami	RA basıncı <8mmHg CI >2,5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RA basıncı 8-14 mmHg CI 2-2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	RA basıncı >14mmHg CI <2,0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

SvO₂: mix venöz oksijen saturasyonu VO₂: oksijen tüketimi VE/VCO₂: dakika ventilasyonu – karbondioksit üretim ilişkisi

ilişkili PAH ile daha iyi karakterize etmek için spesifik bir klinik sınıflandırma ve anatomik-patofizyolojik sınıflandırma sağlanmıştır (56). Patent duktus arteriosus, sinüs venosus atriyal septal defekt veya parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş gibi bazı malformasyonlar sıklıkla gizlenir ve hastalar IPAH hastası olarak yanlış sınıflandırılır. Bu nedenle bu doğuştan anomaliler özel olarak araştırılmalıdır.

Avrupa'daki bir ankette %5-10 rakamı bildirilmiş olmasına rağmen, yetişkin KKH'deki PAH prevalansını değerlendirmek için hiçbir çalışma tasarlanmadığından, epidemiyolojik veriler yetersiz kalmaktadır (57). Pulmoner vaskülaritenin, sistemik-

pulmoner şantlara bağlı olarak artan kan akışına ve ayrıca artan basınca kalıcı olarak maruz kalması, PVR'de bir artışa yol açan tipik bir pulmoner obstrüktif arteriyopatiye (diğer PAH formlarıyla aynı) neden olabilir. PVR sistemik vasküler rezistansa (SVR) yaklaşır veya aşarsa, şant tersine çevrilir (Eisenmenger sendromu) (58).

1.1.9.2. Bağ dokusu hastalığına bağlı pulmoner arter hipertansiyonu

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, SSc, sistemik lupus eritematozus, karışık BDH (bağ dokusu hastalığı) ve daha az oranda romatoid artrit, dermatomiyozit ve Sjögren sendromu gibi BDH'ların iyi bilinen bir komplikasyonudur (59). BDH ile ilişkili PAH, Batı ülkelerinde IPAH'dan sonra en yaygın ikinci PAH türüdür (10). SSc, özellikle sınırlı değişkeninde, Avrupa ve ABD'de PAH ile ilişkili ana BDH'yi temsil eder. SSc hastalarının büyük kohortlarında hemodinamik olarak kanıtlanmış pre-kapiller PH prevalansı% 5 ila 12 arasında değişmektedir (60). Bu hastalarda PH, interstisyel akciğer hastalığı ile birlikte veya kapiller öncesi arteriyelleri (PAH) ve kapiller sonrası venülleri (PVOD) etkileyebilen izole bir pulmoner vasküler hastalığın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (61). Bu nedenle, çok yönlü bir hastalık bağlamında tedaviyi belirlediğinden, hangi mekanizmanın etkin olduğunu belirlemek zorunludur.

1.1.9.3. Portal hipertansiyona bağlı pulmoner arter hipertansiyonu

Portal hipertansiyon ile ilişkili PAH genellikle PoPH olarak adlandırılır. Bu durum, anormal pulmoner vazodilatasyon ve hipoksemi ile karakterize hepatopulmoner sendrom ile karıştırılmamalıdır (62). Bununla birlikte, her iki koşul arasında da örtüşmeler oluşabilir (63). PoPH terimi, ima edildiği gibi, mutlaka karaciğer hastalığının varlığı ile değil, portal hipertansiyonunun varlığı ile ilişkilidir. Bununla birlikte, sirotik karaciğer hastalığı portal hipertansiyonun en sık nedeni olduğundan PoPH en sık sirozlu hastalarda görülür. Portal hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık % 1-5'i PAH geliştirir (64) ve risk karaciğer hastalığı etiolojisinden ve hepatik fonksiyon bozukluğundan büyük ölçüde bağımsız gözükmektedir (65). Her ne kadar bazı genetik risk faktörleri tanımlanmış olsa da (66), portal ve PH arasındaki patogenetik bağlantı belirsizliğini korumaktadır.

1.1.9.4. İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner arter hipertansiyonu

Yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi (HAART) kullanımı ve fırsatçı enfeksiyonların agresif yönetimi, HIV bulaşmış hastalarda yaşam ömrünün artmasına katkıda bulunmuştur. Sonuç olarak, komplikasyon yelpazesi PAH dahil diğer uzun vadeli koşullara doğru kaymıştır. HAART ile modern HIV yönetiminin de sağkalımın artmasına ve HIV ile ilişkili PAH insidansının azalmasına neden olması muhtemeldir (67). Birlikte ele alındığında, hayatta kalma ve insidans üzerindeki bu etkiler, HIV ile enfekte hastalarda son yıllarda istikrarlı bir PAH prevalansı ile sonuçlanmıştır. HIV ile ilişkili PAH'ın patogenezi hala belirsizliğini korumaktadır. Bu hastalardan elde edilen karmaşık pleksiform lezyonlarda viral partiküllerin bulunmaması, enflamasyon ve büyüme faktörleri üzerinde viral enfeksiyonun dolaylı bir etkisinin, virüse daha önce maruz kalmış bir hastada tetikleyici olarak hareket edebileceğini düşündürmektedir.

1.1.9.5. Pulmoner veno-oklüziv hastalık ve pulmoner kapiller hemanjiomatozis

Hem PVOD hem de PCH nadir görülen durumlardır ancak giderek artan bir şekilde PH nedenleri olarak kabul edilmektedirler (68). PKH'nin patolojik özellikleri PVOD hastalarının% 73'ünde, PVOD patolojik özellikleri ise PKH hastalarının %80'inde bulunur (69). Patolojik özellikler ve klinik özellikler ile PAH tedavisi ile ilaca bağlı pulmoner ödem riski arasındaki benzerlik, bu iki koşulun üst üste geldiğini ortaya koymaktadır ve PCH'nin PCOD'un kapiller sonrası tıkanması nedeniyle PVD'nin sekonder bir anjiyoproliferatif süreci olabileceği öne sürülmüştür (70). Bu nedenle, PVOD ve PCH, patolojik, genetik ve klinik benzerlikleri ve PAH ile farklılıkları nedeniyle, PAH yanında klinik sınıflandırmanın spesifik bir alt grubunda birlikte sınıflandırılmıştır. PVOD / PCH'nin gerçek insidansı bilinmemektedir, çünkü birçok vaka hala PAH olarak sınıflandırılmaktadır. İdiyopatik PAH olgularının gerçekte PVOD / PCH kriterlerini karşılama oranı %10 civarındadır (71). İPAH'ın aksine, PVOD'da erkek baskınlığı vardır ve prognoz daha kötü görünmektedir. Ailevi PVOD varlığı bildirilmiştir, ancak bu hastalığa sahip hastalarda BMPR2 mutasyonları nadir olarak bulunmuştur (72).

1.1.10. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (Grup-IV PH)

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), majör damar tromboembolizminin bir sonucu olarak tıkaçıcı bir PA remodeling hastalığıdır. Semptomatik bir PE olayından sonraki ilk 2 yıl içerisinde KTEPH'nin %0.1-9.1 oranında kümülatif insidansı olduğu bildirilmiştir (73). Büyük hata payı, muhtemelen başvuru önyargısı, erken semptomların yetersizliği ve akut PE'yi önceden var olan KTEPH semptomlarından ayırmada zorluk olması nedeniyledir (74). Her ne kadar tam prevalans ve KTEPH'in yıllık insidansı bilinmese de, bazı veriler bu durumun yılda yaklaşık milyon kişi başına 5 kişide olabileceğini göstermektedir (75).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun ayırıcı tanısında, şu anki en iyi bilgilere göre aşağıdaki koşullar göz önünde bulundurulmalı ve tedavi edilmelidir. Bu koşullar arasında PA sarkomu, tümör hücre embolisi, parazitler (kist hidatik), yabancı cisim embolisi ve konjenital veya kazanılmış PA darlığı sayılabilir.

Pulmoner emboli (PE) sonrası KTEPH için rutin tarama mevcut kanıtlarla desteklenmemektedir; Daha öncesinde akut PE olmadan da önemli sayıda KTEPH vakası gelişir. Tanı sırasındaki hastaların ortanca yaşı 63'tür ve her iki cinsiyet de eşit derecede etkilenir (76); pediatrik olgular nadirdir (77). Klinik semptomlar ve belirtiler erken KTEPH'de spesifik değildir veya yoktur, sağ kalp yetmezliği belirtileri ancak ilerlemiş hastalıkta belirginleşir. Bu nedenle erken tanı KTEPH'de halen bir sorun olmaya devam etmekte olup, uzman merkezlerde semptom başlangıcı ve tanı arasında geçen ortalama süre 14 aydır (78). Mevcut olduğunda, KTEPH'nin klinik semptomları akut PE veya IPAH'a benzeyebilir. Ödem ve hemoptizi KTEPH'de daha sık görülürken senkop IPAH'da daha sık görülür (79). KTEPH tanısı, bu durumu "subakut" PE'den ayırt etmek için en az 3 ay etkili antikoagülasyondan sonra elde edilen bulgulara dayanmaktadır. Bu bulgular PAWP \leq 15 mmHg ile birlikte ortalama PAP \geq 25 mmHg olması, akciğer taramasında perfüzyon defektleri ve multidetektör BT anjiyografi, MR görüntüleme veya konvansiyonel pulmoner sineanjiyografi ile görülebilen KTEPH için spesifik tanı bulguları olan halka benzeri stenozlar, webler/yarıklar ve kronik tam tıkanıklıklardır.

Pulmoner endarterektomi, KTEPH için tercih edilen tedavi yöntemidir. Avrupa'da, hastane içi ölüm oranı şu anda % 4,7'ye kadar düşmektedir (80) ve yüksek hacimli merkezlerde daha düşüktür (81). Hastaların çoğunluğu semptomlardan önemli ölçüde kurtulduğunu ve hemodinamiğin normale yakınlaştığını deneyimlemektedir (82). Akut PE için cerrahi embolektominin aksine, KTEPH tedavisi, serebral perfüzyon desteği gereksinimi olmadan, derin hipotermi ve dolaşım durması altında yapılan, pulmoner arterlerin medial tabakası ile gerçek bir bilateral endarterektomi gerektirir (83).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon için optimal tıbbi tedavi, antikoagülanlar ve diüretikler ve kalp yetmezliği veya hipoksemi durumunda O₂'den oluşur. Yaşam boyu antikoagülasyon, PEA'dan sonra bile, yeni oral antikoagülanların etkinliği ve güvenliği ile ilgili veri olmamasına rağmen önerilir. KTEPH'de pulmoner mikrovasküler hastalık, PAH için onaylanan ilaçların endikasyon dışı kullanımı için gerekçe sağlamıştır. Bazı randomize olmayan çalışmalar, egzersiz kapasitesi ve hemodinamikte iyileşme için kanıt sağlamıştır (84-86). KTEPH'in hedefe yönelik tıbbi tedavisi, teknik olarak opere olamayan hastalarda veya kabul edilemez bir cerrahi risk varlığında fayda gösterebilir. PEA'dan sonra persistan veya tekrarlayan PH'lı hastalar da hedefe yönelik tıbbi tedaviye aday olabilirler.

1.1.11. Tedavi

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaları için tedavi, son on yılda aşamalı olarak gelişti, karmaşıklık ve etkinlik kanıtı arttı. PAH hastalarının tedavi süreci, sadece bir ilaç reçetesi olarak kabul edilemez, ancak ciddiyetin başlangıç değerlendirmesini ve daha sonra tedaviye yanıtı içeren karmaşık bir strateji ile karakterize edilir. PAH hastaları için mevcut tedavi stratejisi üç ana basamağa ayrılabilir (87):

1. İlk yaklaşım genel önlemleri (fiziksel aktivite ve kontrollü rehabilitasyon, hamilelik, doğum kontrolü ve menopoz sonrası hormonal tedavi, elektif cerrahi, enfeksiyonun önlenmesi, psikososyal destek, tedavilere bağlılık, genetik danışma ve seyahat), destekleyici tedaviyi (oral antikoagülanlar, diüretikler, O₂, digoksin), uzman

merkezlere sevk ve kronik KKB (kalsiyum kanal blokörü) tedavisinin endikasyonu için akut vasoreaktivite testini içerir.

2. İkinci aşama, vazoreaktif hastalarda yüksek doz KKB ile başlangıç tedavisini veya hastanın prognostik riskine göre vasküler reaktif olmayan hastalarda PAH için onaylanan ilaçları içerir.

3. Üçüncü bölüm, ilk tedavi stratejisine verilen yanıtla ilgilidir; Yetersiz bir cevap durumunda, onaylanmış ilaç kombinasyonlarının ve akciğer transplantasyonunun rolü önerilmektedir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon için tıbbi tedavinin amacı hem hastaların semptomatik durumunu iyileştirmek hem de klinik bozulma oranını yavaşlatmaktır. Aşağıdaki listede gösterildiği gibi PAH'ı tedavi etmek için kullanılan altı ana ilaç sınıfı vardır. Kalsiyum kanal blokerleri, akut vasoreaktivite testi pozitif olan ve sürekli bir yanıt gösteren hastalarda endikedir. Hastaların çoğu, diğer beş ilaç sınıfından biriyle tedaviye adaydır.

1.1.11.1. Kalsiyum kanal blokerleri

Amlodipin

Diltiazem

Nifedipin

Kalsiyum kanal blokörünün seçimi, nifedipin ve amlodipini tercih eden göreceli bir bradikardi ve diltiazem lehine göreceli bir taşikardi ile başlangıçta hastanın kalp atış hızına dayanmaktadır. IPAH'da etkinlik gösteren bu ilaçların günlük dozları nispeten yüksektir: nifedipin için 120-240 mg, diltiazem için 240-720 mg ve amlodipin için 20 mg. Daha düşük bir başlangıç dozu ile başlanması tavsiye edilir. Günde iki kez 30 mg yavaş salınan nifedipin veya günde üç kez 60 mg diltiazem veya günde bir kez 2.5 mg amlodipin, ve maksimum tolere edilen doza kadar dikkatli bir şekilde arttırılır. Doz artışı için sınırlayıcı faktörler genellikle sistemik hipotansiyon ve alt ekstremitelerde periferik ödemdir. Pozitif vazodilatör yanıtı kriterlerini karşılayan ve KKH'lerle tedavi edilen IPAH'lı hastalar hem güvenlik hem de etkinlik nedeniyle yakından takip edilmeli, SKK de dahil olmak üzere 3-4 aylık bir tedaviden sonra tam olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Vazodilatör yanıtın, BDH, HIV, porto-pulmoner hipertansiyon (PoPH) ve PVOD'lu hastalarda KKB tedavisine uzun süreli olumlu bir yanıt öngörmediği görülmektedir (88).

1.1.11.2. Endotelin reseptörü antagonistleri

Bosentan

Ambrisentan

Masitentan

Endotelin sisteminin aktivasyonu, PAH hastalarının hem plazma hem de akciğer dokusunda gösterilmiştir. Endotelin-1 plazma seviyelerindeki artışın PH'ın bir nedeni veya sonucu olup olmadığı açık olmasa da, veriler PAH patogenezinde endotelin sistemi için belirgin bir rolü desteklemektedir (89). Endotelin-1, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde, endotelin reseptörleri tip A ve B gibi iki ayrı reseptör izoformuna bağlanarak vazokonstriktör ve mitojenik etki gösterir. Endotelin reseptör blokerleri bu yol üzerinden etki göstermektedirler.

1.1.11.3. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri

Sildenafil

Tadalafil

Vardenafil

Siklik guanozin monofosfatı (cGMP) parçalayan enzim olan fosfodiesteraz tip 5'in inhibisyonu, bu enzimi eksprese eden bölgelerde NO / cGMP yolu boyunca vazodilatasyon ile sonuçlanır. Pulmoner vaskülatür önemli miktarda fosfodiesteraz tip 5 içerdiğinden, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin (PDE-5i) potansiyel klinik faydası PAH'da araştırılmıştır. PDE-5 aynı zamanda antiproliferatif etkiler göstermektedir. Üç PDE-5'in tümü erektil disfonksiyon tedavisi için onaylanmıştır. Sildenafil, tadalafil ve vardenafil ile, sırasıyla 60, 75-90 ve 40-45 dakika sonrasında gözlenen maksimum etki ile birlikte önemli bir pulmoner vazodilatasyon sağlanır (90).

1.1.11.4. Guanilat siklaz stimulatörleri

Riosiguat

Sildenafil, tadalafil ve vardenafil gibi PDE-5'ler NO-cGMP yolunu hızlandırıp cGMP degradasyonunu yavaşlatırken, sGC stimulatörleri cGMP üretimini artırır. sGC stimulatörleri ile çeşitli hayvan modelleri üzerinde yapılan klinik öncesi çalışmalar, antiproliferatif ve antiremodelling özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Bir randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) (91) günde 3 doz 2.5 mg riociguat ile tedavi edilen 443 PAH hastasında egzersiz kapasitesi, hemodinami, WHO-FS ve klinik kötüleşme zamanı açısından olumlu sonuçlar gösterilmiştir. Plasebo grubunda ve 2.5 mg grubunda en sık görülen yan etki senkoptur (sırasıyla% 4 ve% 1). Riociguat ve PDE-5'in kombinasyonu, bir RKÇ çalışmasının açık etiketli fazında tespit edilen hipotansiyon ve diğer ilgili yan etkiler nedeniyle kontrendikedir (92).

1.1.11.5. Prostatiklin analogları

Epoprostenol

İlioprost

Treprostiniil

Beraprost

Prostatiklin, ağırlıklı olarak endotel hücreleri tarafından üretilir ve tüm vasküler yatakların güçlü vazodilatasyonunu indükler. Bu bileşik, trombosit agregasyonunun en güçlü endojen inhibitörüdür ve aynı zamanda hem sitoprotektif hem de antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. PAH'lı hastalarda, prostatiklin metabolik yollarının düzensizliği, pulmoner arterlerde ve prostatiklin idrar metabolitlerinde prostatiklin sentaz ekspresyonundaki azalmanın değerlendirilmesiyle gösterilmiştir (93). PAH'lı hastalarda prostatiklinin klinik kullanımı, farklı farmakokinetik özelliklere sahip olan fakat kalitatif olarak benzer farmakodinamik etkileri paylaşan stabil analogların sentezi ile genişletilmiştir.

1.1.11.6. İP reseptör agonistleri

Selexipag

Selexipag, oral olarak temin edilebilir, seçici bir prostasiklin IP reseptörü agonistidir. Selexipag ve metaboliti, endojen prostasiklininkine benzer etki tarzlarına sahip olmasına rağmen, prostasiklin'den kimyasal olarak farklıdır. Bir RKÇ de ERA ve / veya PDE-5i tedavisi alan PAH hastalarındaki selexipag kullanımının, 17 hafta sonra PVR'yi azalttığı gösterilmiştir (94). 1156 hastayı kaydeden olaya dayalı bir evre 3 RKÇ de, ERA'larla ve / veya PDE-5i ile tek başına veya tek veya çift terapiye ek selexipag kullanımının bileşik morbidite ve mortalite sonlanım noktalarını % 39 azaltabildiğini göstermiştir (95).

1.1.12. 6 Dakika Yürüme Testi

Fonksiyonel egzersiz kapasitesinin objektif değerlendirilmesi için çeşitli yöntemler vardır. Bazıları, egzersiz performansına dahil olan tüm sistemlerin eksiksiz bir değerlendirmesini sağlarken, bazıları temel bilgiler sağlar. En popüler klinik egzersiz testleri merdiven çıkma, 6DYT, "Shuttle walk" testi, egzersize bağlı astımın tespiti, kardiyak stres testi (örn. Bruce protokolü) ve kardiyopulmoner egzersiz testidir (96, 97).

6 dakika yürüme testinin en güçlü endikasyonu orta ila şiddetli kalp veya akciğer hastalığı olan hastalarda tıbbi girişimlere verilen yanıtı ölçmektir. 6DYT aynı zamanda hastaların fonksiyonel durumunu belirlemek için ve ayrıca bir morbidite ve mortalite öngörüsü olarak da kullanılmıştır (98). Tüm bu endikasyonlar aşağıdaki gibidir;

1. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme

- AC transplantasyonu
- AC rezeksiyonu
- AC volüm azaltıcı cerrahi
- Pulmoner rehabilitasyon

- KOAH
- Pulmoner hipertansiyon
- Kalp yetmezliği

2. Fonksiyonel durum değerlendirmesi

- KOAH
- Kalp yetmezliği
- Kistik fibrozis
- Periferik vasküler hastalıklar
- Fibromiyalji
- Yaşlı hasta

3. Morbidite ve mortalite değerlendirmesi

- KOAH
- Kalp yetmezliği
- Primer pulmoner hipertansiyon

6 dakika yürüme testinin tekrarlanabilirliđi ve diğer fonksiyonel kapasite ölçümleriyle korelasyonu iyidir. Normal bir kişinin 6 dakika içinde yürüme mesafesi 400-700m'dir (98).

Test 30 metre uzunluğunda, her 3 metrede bir işaretlenmiş, başlangıç ve bitiş çizgisi görünebilir bir çizgi ile işaretlenmiş engebesiz ve düz bir parkurda yapılır. Teste başlamadan önce hasta bir sandalyede 15 dk dinlendirilir. Bu sırada hastanın 6 dakika yürüme testi için kontrendikasyonları sorgulanır (Tablo 8). Kontrendikasyonu yok ise hasta dinlendikten sonra hastanın tansiyonuna, puls-oksimetre ile oksijen saturasyonuna, nabzına ve BORG skalasına (Tablo 9) göre hastanın dispne ve yorgunluk derecesine bakılır.

Tablo 8. 6DYT'nin Mutlak ve Rölatif Kontrendikasyonları

Mutlak Kontrendikasyonları
<ul style="list-style-type: none">• Son 1 ay içinde unstabil angina pektoris• Son 1 ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü
Rölatif Kontrendikasyonları
<ul style="list-style-type: none">• İstirahat kalp hızının dakikada 120'nin üzerinde olması.• Sistolik kan basıncının 180 mmHg'dan büyük olması veya diyastolik basıncının 100 mmHg'dan büyük olması

Tablo 9. BORG Skalası

0	hiç yok	5	şiddetli (ağır)
0,5	çok çok az	6	
1	çok az	7	çok şiddetli
2	az	8	
3	orta	9	
4	biraz şiddetli	10	çok çok şiddetli

Testten önce alınan ilaç varsa bunlar kayıt edilir. Hasta başlangıç çizgisine getirilir. Hastaya; parkurda 6 dakika boyunca kendi yürüme temposunda yürümesi, şikayeti olması halinde istediği zaman testi sonlandırabileceği, test süresince ihtiyacı olması halinde durup dinlenebileceği ve "test bitti" komutu verilinceye kadar teste devam etmesi gerektiği şeklinde bilgi verilir. Ve kronometre başlatılarak "test başladı" komutu ile test başlatılır ve "test bitti" komutu ile test sonlandırılır. Test süresince eğer hasta durup dinlenir teste ara verirse kronometre durdurulmaz. Hastada göğüs ağrısı, tolere edilemeyen nefes darlığı, bacak krampları, sendeleme, diaforez, morarma veya soluklaşma ve oksijen saturasyonunun <85 olması halinde test sonlandırılmalıdır (98). Test bittikten sonra hasta sandalyeye oturtulur puls-oksimetre ile oksijen saturasyonuna, nabzına ve BORG skalasına göre hastanın dispne ve yorgunluk derecesine bakılır ve hastanın 6 dakika boyunca yürüdüğü mesafe hesaplanarak test sonlandırılır. Hastanın test sırasında angına, baş dönmesi, kalça ağrısı, bacak ağrısı, baldır ağrısı gibi şikayetleri olmuş ise kayıt edilir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Çalışma Protokolü

2.1.1. Hasta Alım ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne Ağustos 2019 – Eylül 2019 tarihleri arasında başvurmuş Grup I-IV Pulmoner Hipertansiyon tanısı ile takipli 50 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- Grup I-IV PH tanısı konulmuş olması
- Hastanın daha önce testin yapılacağı parkurda 6DYT yapmış olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Son bir ay içinde unstabil angina pectoris
- Son bir ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü
- Dinlenim kalp hızının dakikada 120'nin üzerine olması
- Sistolik kan basıncının 180 mmHg'dan büyük olması veya diyastolik kan basıncının 100 mmHg'dan büyük olması
- Pulse oksimetre ile bakılan oksijen saturasyonunun < %85 olması

2.1.2. Genel Değerlendirme ve Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen 50 hastadan ayrıntılı anamnez alındı. Aile öyküsü ve sigara, alkol gibi alışkanlıkları sorgulandı. Hastanın kullanmakta olduğu ilaçları sorgulandı ve kayıt edildi. Her hastaya istirahat halinde EKG çekildi. EKG'de ritim, kalp hızı ve varsa diğer ek patolojik bulgular incelenip kayıt edildi. Hastaların böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, hemogram, TSH ve BNP değerlerine bakıldı ve kayıt edildi. Hastalara Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji bölümünde veya dış merkezde yapılmış ve kayıt altına alınmış olan transtorasik ekokardiyografi ve sağ kalp kataterizasyonu sonuçları incelendi ve kayıt altına alındı.

2.1.3. Altı Dakika Yürüme Testi ve Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen 50 hastaya 6 dakika yürüme testi Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde uygulanmıştır.

50 hasta rastgele ikişerli gruplara ayrıştırıldı ve bu ikili gruptaki hastalara önce tek tek sonrada iki hastaya aynı anda 2002 Amerikan Toraks Derneği (ATS) konsensusuna uygun şekilde 6 dakika yürüme testi yapıldı. Yürüme parkuru olarak Kardiyoloji Kliniği koridoru seçildi. 30 metre uzunluğunda bir yürüyüş parkuru oluşturuldu. 30 metrelik bu alan her 3 metre mesafe ile işaretlendi ve 1'den 10'a kadar numaralandırıldı. 30 metrelik parkurun başlangıç ve bitiş noktası kalın ve görünebilir bir çizgi ile çizildi. 30 metre gidiş 30 metre dönüş olmak üzere toplam 60 metrelik bir yürüme mesafesi 1 tur olarak kabul edildi. İhtiyaç olması halinde ulaşımı kolay ve hızlı olması için acil müdahale arabası yürüme testinin yapıldığı koridora yakın bir yere yerleştirildi. Tablo 10'da belirtilen 6DYT sonlandırma kriterlerinden birisinin olması halinde testin sonlandırılacağı planlandı.

Tablo 10. 6DYT Sonlandırma Kriterleri

SpO ₂ < %85
Göğüs ağrısı
Tolere edilemeyen nefes darlığı
Bacak krampları
Sendeleme
Diaforez
Morarma / Soluklaşma

İkişerli gruplara ayrılan hastalara ilk önce birbirlerini görmeyecek şekilde ayrı ayrı 6DYT yapıldı. Hastalar işlem öncesi 15 dakika oturarak dinlendirildi. Hastalar 15 dakika dinlendirildikten sonra tansiyon ölçüldü, puls oksimetre ile saturasyon ve nabıza bakıldı ve kayıt edildi. Daha sonra hastanın dispne ve yorgunluğu sorgulandı ve Borg skalasına göre derecelendirilip kayıt edildi. Hastanın teste başlamadan önceki ana kadar gün içinde almış olduğu ilaçlar sorgulandı ve kayıt edildi. Hastaya günlük yürüme temposunda yürümesi söylendi. İsteddiği yerde dinlenebileceği ve herhangi bir

şikayeti olması halinde söylemesi gerektiği söylendi. Eğer dinlenirse bu sürenin test süresine dahil olduğu açıklandı. Ve kronometre başlatılması ile eş zamanlı olarak ‘‘BAŞLA’’ komutu verildi ve hasta yürümeye başladı. Hasta yürürken puls oksimetre parmağında takılı kaldı. Ve her tur sonunda hasta durdurulmadan hastanın oksijen saturasyonu kontrol edildi. Dinlenme ihtiyacı olması halinde kronometre durdurulmadı. 6 dakika boyunca hasta izlendi fakat hasta ile birlikte yürünmedi. 6 dakika tamamlandıktan sonra ‘‘TEST BİTTİ’’ komutu ile birlikte test sonlandırıldı. Hastanın 6 dakikada yürüdüğü toplam mesafe metre cinsinden hesaplandı ve kayıt edildi. Hasta oturtuldu. Hastanın puls oksimetre ile oksijen saturasyonuna ve nabzına bakılıp kayıt edildi. Test sonrası dispne ve yorgunluğu sorgulandı ve Borg skalasına göre derecelendirilip kayıt edildi. Eğer hasta teste ara verdiyse sebebi ile birlikte kayıt edildi. Ve hastanın test sırasında angina, baş dönmesi, kalça ağrısı, bacak ağrısı, baldır ağrısı gibi şikayetleri olmuşsa sorgulanıp kayıt edildi. Daha sonra ikinci hasta işleme tabi tutuldu. Aynı işlemler ikinci hasta için de uygulandı ve veriler kayıt edildikten sonra her iki hasta minimum 30 dk dinlendirildi. Daha sonra her iki hasta aynı anda aynı parkurda başlangıç çizgisine getirildi. Her iki hastaya ayrı ayrı pulse oksimetre takıldı. Ve her iki hastaya birbirlerinden bağımsız bir şekilde günlük yürüme tempolarında yürümeleri ve yine dinlenmek istedikleri zaman dinlenebilecekleri söylendi ve test başlatıldı. 6 dakika sonunda test sonlandırıldı ve her iki hasta oturtuldu. Hastaların 6 dakikada yürüdüğü toplam mesafe metre cinsinden ayrı ayrı hesaplandı ve kayıt edildi. Puls oksimetre ile oksijen saturasyonlarına ve nabızlarına bakılıp kayıt edildi. Test sonrası dispne ve yorgunlukları sorgulandı ve Borg skalasına göre derecelendirilip kayıt edildi.

Çalışmamızda hastaların birlikte yürümesi ile bir nevi koşullanmaları düşünülmüş olup 6 Dakika Yürüme Testi'nin koşullanma ile anlamlı bir değişime uğrayıp uğramayacağı araştırılmıştır.

2.2. İstatistiksel Yöntem ve Örneklem Büyüklüğü

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Sürekli ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Bağımlı sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Bağımlı

Gruplarda t testi kullanıldı ve sonuçlar hata çubuk grafikleriyle desteklendi. Aynı bireyler üzerinde farklı zamanlarda yapılan sürekli ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada Tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

SPSS referansı: IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.



3. BULGULAR

Çalışmamıza 10'u erkek (%20) 40'ı kadın (%80) olmak üzere toplam 50 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $50,6 \pm 16,6$ olarak hesaplanmıştır. Erkek hastaların ortalama yaşı $45,6 \pm 16,2$, kadın hastaların ortalama yaşı ise $51,9 \pm 16,6$ olarak hesaplanmıştır.

Hastaların 3'ü (%6) aktif sigara içicisi olarak belirlendi çalışmaya dahil edilen diğer 47 hastanın (%94) ise sigara içme öyküsü mevcut değildi.

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 41'i (%82) grup-I pulmoner hipertansiyon ile takip edilirken geri kalan 9 hasta (%18) grup-IV pulmoner hipertansiyon ile takip edilmektedir. Çalışma grubundaki hastalarda hipertansiyon, 17 hastada mevcut olup, %34 oranında izlenmiştir. Diabetes mellitus, 7 hastada mevcut olup, %14 oranında izlenmiştir. Koroner arter hastalığı, 8 hastada mevcut olup, %16 oranında izlenmiştir. Hiperlipidemi, 4 hastada mevcut olup, %8 oranında izlenmiştir. Hastaların demografik özellikleri Tablo 11'de özetlenmiştir.

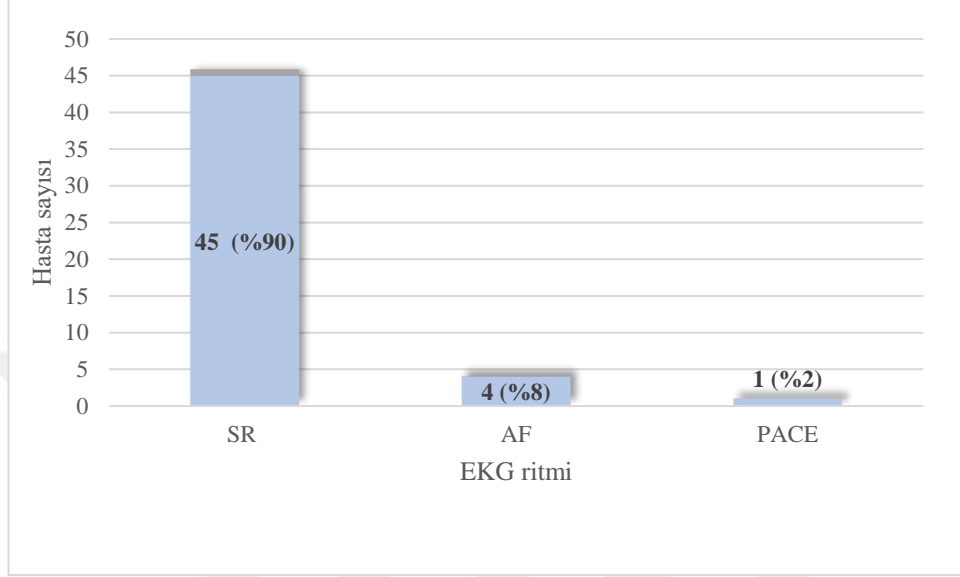
Tablo 11. Hastaların Demografik Özellikleri

Hasta sayısı	50
Erkek cinsiyet, n (%)	10 (%20)
Kadın cinsiyet, n (%)	40 (%80)
Yaş, ort ^x ± SS ^{xx}	50,68 ± 16,6
Sigara, n (%)	3 (%6)
Aile öyküsü, n (%)	7 (%14)
HT, n (%)	17 (%34)
DM, n (%)	7 (%14)
HL, n (%)	4 (%8)
KAH, n (%)	8 (%16)
Grup I PH, n (%)	41 (%82)
Grup IV PH, n (%)	9 (%18)

*Ort: Ortalama **SS: Standart sapma DM: Diyabetes Mellitus HL: Hiperlipidemi HT: Hipertansiyon KAH: Koroner arter hastalığı PH: Pulmoner hipertansiyon

Kırk beş hasta (%90) sinüs ritminde izlendi. 4 hasta (%8) atrial fibrilasyonda izlendi. 1 hasta (%2) ise pace ritminde izlendi. Pace ritmindeki hastaya atrioventriküler

tam blok nedeni ile DDD-R pace takıldığı öğrenildi. Elli hastanın ekg kayıtları incelendiğinde 4 hastada (%8) sağ dal bloğu, 1 hastada (%2) ise sol dal bloğu izlendi. Hastaların EKG kayıtlarındaki ritim dağılımı Grafik 1’de özetlenmiştir.



AF: Atrial fibrilasyon SR: Sinüs ritmi

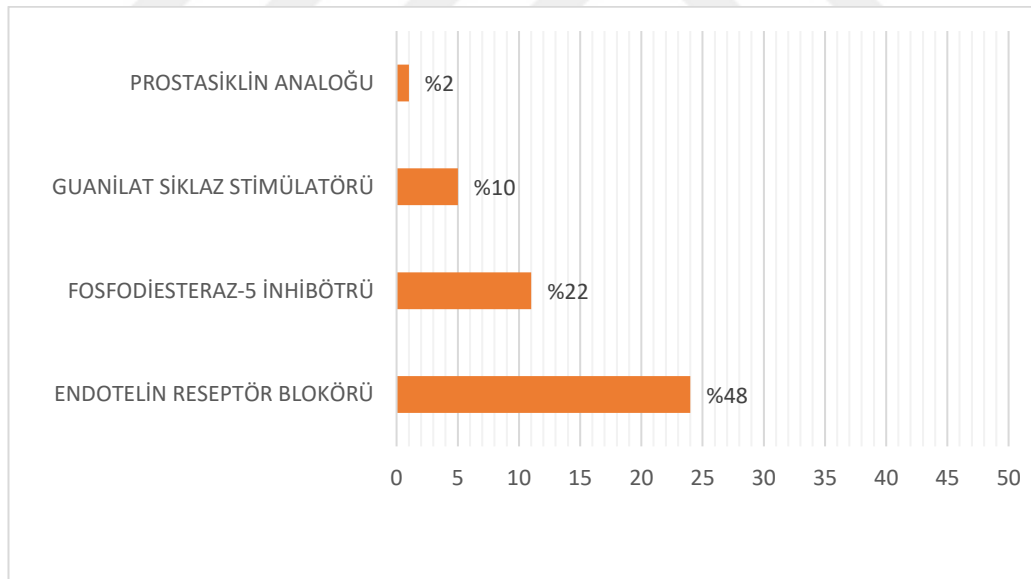
Grafik 1. Hastaların EKG Ritim Dağılımı

Hastaların medikal tedavileri incelendiğinde; 20 hasta (%40) furosemid kullanmakta, 16 hasta (%32) beta blokör kullanmakta, 4 hasta (%8) kalsiyum kanal blokörü kullanmakta, 10 hasta (%20) anjiotensin dönüştürücü enzim blökorü (ACEi) veya anjiotensin reseptör blokörü (ARB) kullanmakta, 10 hasta (%20) asetilsalisilik asit kullanmakta, 3 hasta (%6) ADP reseptör blokörü olan klopidrogel kullanmakta, 4 hasta (%8) statin grubundan atorvastatin kullanmakta, 7 hasta (%14) oral antidiyabetik ilaç kullanmakta, 16 hasta (%32) oral antikogaülan ilaç kullanmakta, 24 hasta (%48) endotelin reseptör blokörü kullanmakta, 11 hasta (%22) fosfodiesteraz-5 inhibitörü kullanmakta, 1 hasta (%2) prostasiklin analogu kullanmakta ve 5 hasta ise (%10) guanilat siklaz stimülatörü olan riociguat kullanmaktaydı. Oral antikoagülan ilaç kullanan 16 hastanın 4’ü (%25) varfarin, 12’si (%75) ise yeni nesil oral antikoagülan kullanmaktaydı. Endotelin reseptör blokörü kullanan 24 hastanın 15’i (%62,5) masitentan, 9’u (%37,5) ise bosentan kullanmaktaydı. Hastaların ilaç kullanım dağılımı Tablo 12’de özetlenmiştir ayrıca pulmoner hipertansiyon için spesifik ilaç kullanan hastaların ilaç kullanım dağılımı Grafik 2’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Hastaların İlaç Kullanım Dağılımı

Diüretik	20 (%40)
Beta Blokör	16 (%32)
Kalsiyum Kanal Blokörü	4 (%8)
ACEi/ARB	10 (%20)
Aldosteron Reseptör Antagonisti	3 (%6)
Asetil Salisilik Asit	10 (%20)
ADP Reseptör Blokörü	3 (%6)
Statin	4 (%8)
Oral Antikoagülan	16 (%32)
Oral Antidiyabetik	7 (%14)
Endotelin Reseptör Blokörü	
	Bosentan: 9 (%18)
	Masitentan: 15 (%30)
Fosfodiesteraz-5 İnhibötrü	11 (%22)
Prostasiklin Analöğü	1 (%2)
Guanilat Siklaz Stimülatörü	5 (%10)

ACEi: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ADP: Adenozin difosfat ARB: Anjiotensin reseptör blokörü



Grafik 2. Hastaların PAH Spesifik İlaç Kullanım Dağılımı

Hastaların laboratuvar tetkikleri incelendiğinde 50 hastanın ortalama hemoglobin değeri $12,9 \pm 1,7$ olarak izlendi. Ortalama üre değeri $32 \pm 15,5$ ve ortalama kreatin değeri $0,6 \pm 0,2$ olarak izlendi. Ortalama NT-proBNP değeri $507,6 \pm 744,1$ ve

ortalama TSH değeri $2 \pm 1,2$ olarak izlendi. Hastaların ortalama laboratuvar değerleri Tablo 13’de özetlenmiştir.

Tablo 13. Hastaların Laboratuvar Sonuçları

	Ort [*] \pm SS ^{**}
Üre	$32 \pm 15,5$
Kreatin	$0,69 \pm 0,22$
Hemoglobin	$12,96 \pm 1,77$
Hematokrit	$40,57 \pm 5,55$
AST	$21,34 \pm 11,86$
ALT	$18,84 \pm 8,76$
NT-proBNP	$507,66 \pm 744,1$
TSH	$2 \pm 1,27$

*Ort: Ortalama **SS: Standart sapma Alt: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat transaminaz NT-proBNP: N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid TSH: Tiroid stimulan hormon

Hastaların ekokardiyografi sonuçları incelendiğinde 50 hastanın ortalama LVEF’si $54,7 \pm 4,8$ izlendi. 8 hastada (%16) kapak hastalığı izlendi. Kapak hastalığı olarak orta veya ciddi mitral kapak hastalıkları ile orta veya ciddi aort kapak hastalıkları alındı. Hastaların ortalama sPAB değeri $39,3 \pm 14,1$ olarak izlendi. Sağ atrium sistol sonu alanına bakıldığında ise bazı hastaların ekokardiyografi ölçümleri dış merkezde yapıldığı için sağ atrium sistol sonu alanı bakılmadığından 46 hastada sağ atrium sistol sonu alanı değerlendirildi. Ve bu hastaların ortalama sağ atrium sistol sonu alanı $19,4 \pm 5,6$ olarak izlendi. Hastaların ekokardiyografik ölçümleri Tablo 14’de özetlenmiştir.

Hastaların sağ kalp kateterizasyon sonuçları incelendiğinde 10 hastaya SKK dış merkezde yapılmış olup ve hastaların yanında dökümanite sonuçları olmadığından bu hastaların SKK sonuçları değerlendirmeye alınmamıştır. Kırk hastanın SKK sonuçları değerlendirildiğinde ise oPAB’ı $31,4 \pm 9,3$ olarak, ortalama sağ atrium alanı $10,3 \pm 4,6$ olarak, ortalama PVR değeri $5,3 \pm 3,2$ olarak ve ortalama CI değeri ise $2,5 \pm 0,7$ olarak izlendi. Hastaların SKK sonuçları Tablo 15’de özetlenmiştir.

Tablo 14. Hastaların Ekokardiyografik Özellikleri

	Birim	Sayı (n)	Ort ± Ss
LVEF (%)	%	50	54,7 ± 4,8
LVEDD (mm)	mm	50	45,4 ± 5,6
LVESD (mm)	mm	50	28 ± 5,3
LAD (mm)	mm	50	37,5 ± 6,7
KAPAK HASTALIĞI		50	16%
sPAB (mmHg)	mmHg	50	39,3 ± 14,1
RAESA	cm ²	46	19,4 ± 5,6
RV-BAZAL ÇAPI	mm	41	44,1 ± 7,3
RV-MİD ÇAPI	mm	41	34,4 ± 5,5
RV-LONGİTUDANAL ÇAPI	mm	41	69,5 ± 11,4

LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu LVEDD: sol ventrikül diyastol sonu çapı LVESD: sol ventrikül sistol sonu çapı LAD: sol atrium çapı sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı RAESA: sağ atrium sistol sonu alanı RV: sağ ventrikül

Tablo 15. Hastaların SKK Sonuçları

	n	Ort ± SS
oPAB	40	31,4 ± 9,3
RA ALANI	40	10,3 ± 4,6
PVR	40	5,3 ± 3,2
CI	40	2,5 ± 0,7

oPAB: ortalama pulmoner arter basıncı RA: sağ atrium PVR: pulmoner vasküler direnç CI: kardiyak indeks Ort: ortalama SS: standart sapma n: sayı

Hastalara yapılan 6 dakika yürüme testi sonuçları incelendiğinde çalışmaya dahil edilen 50 hastanın tek tek yürüdükleri birinci testin sonunda yürüdükleri ortalama mesafe 348,8±97,7 olarak izlenirken iki kişinin aynı anda yürüdüğü ikinci testin sonunda yürüdükleri ortalama mesafe 381,4±95,3 olarak izlendi. Test sırasında her iki testte de 4 kişide (%8) bacak ağrısı, 3 kişide (%6) baldır ağrısı gelişti. 4 hasta (%8) yorgunluk nedeni ile, 2 hasta (%4) nefes darlığı nedeni ile her iki testte de yürürken dinlendi fakat hiçbir hastada test süresince oksijen ihtiyacı olmadı ve tüm hastalar testi tamamladı. Çalışmaya dahil edilen hastaların birinci ve ikinci 6-DYT sonuçları Tablo 16 ve Tablo 17’de özetlenmiştir.

Tablo 16. Birinci 6 Dakika Yürüme Testi

	<i>Ort ± SS</i>		n	%
Yürüme mesafesi (m)	348,8 ± 97,7	Angina	0	0,0
Sistolik kan basıncı	118,8 ± 6,5	Baş dönmesi	0	0,0
Diastolik kan basıncı	69,1 ± 4,4	Kalça Ağrısı	0	0,0
Başlangıç kalp hızı	77,1 ± 14,7	Bacak Ağrısı	4	8
Bitiş kalp hızı	92,9 ± 20,4	Baldır Ağrısı	3	6
Başlangıç SpO ₂	94,6 ± 5,4	Testi tamamlayamayan	0	0,0
Bitiş SpO ₂	92,1 ± 10			
Borg Dispne Skalası	1,9 ± 1,3			

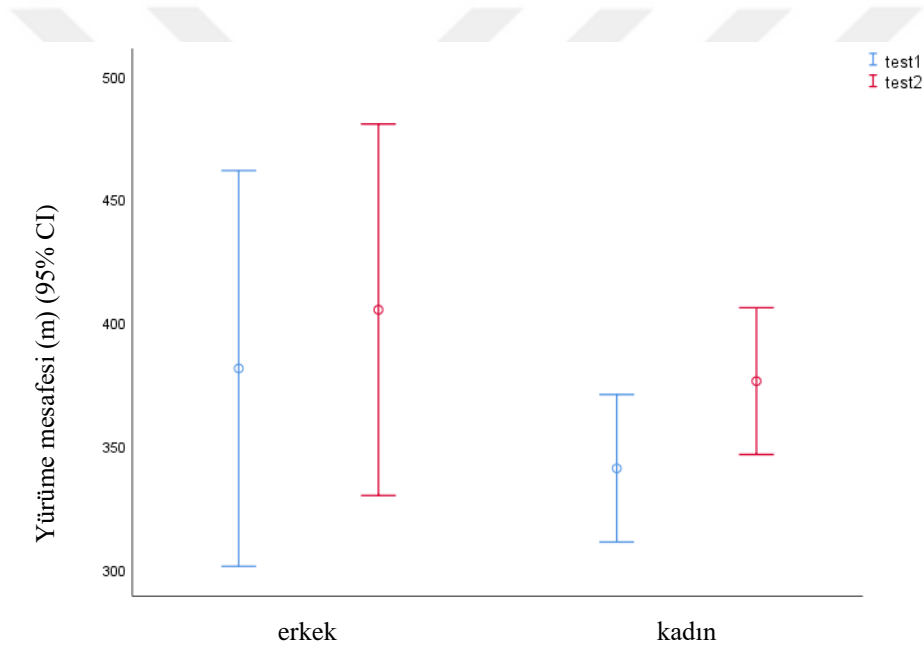
m: metre n: sayı Ort: ortalama SpO₂: oksijen saturasyonu SS: standart sapma

Tablo 17. İkinci 6 Dakika Yürüme Testi

	<i>Ort ± SS</i>		n	%
Yürüme mesafesi (m)	381,9 ± 95,3	Angina	0	0,0
Sistolik kan basıncı	119,3 ± 6,2	Baş dönmesi	0	0,0
Diastolik kan basıncı	68,8 ± 3,9	Kalça Ağrısı	0	0,0
Başlangıç kalp hızı	77,8 ± 14	Bacak Ağrısı	4	8
Bitiş kalp hızı	92,4 ± 20,2	Baldır Ağrısı	3	6
Başlangıç SpO ₂	94,4 ± 5,7	Testi tamamlayamayan	0	0,0
Bitiş SpO ₂	92,6 ± 9,6			
Borg Dispne Skalası	1,9 ± 1,4			

m: metre n: sayı Ort: ortalama SpO₂: oksijen saturasyonu SS: standart sapma

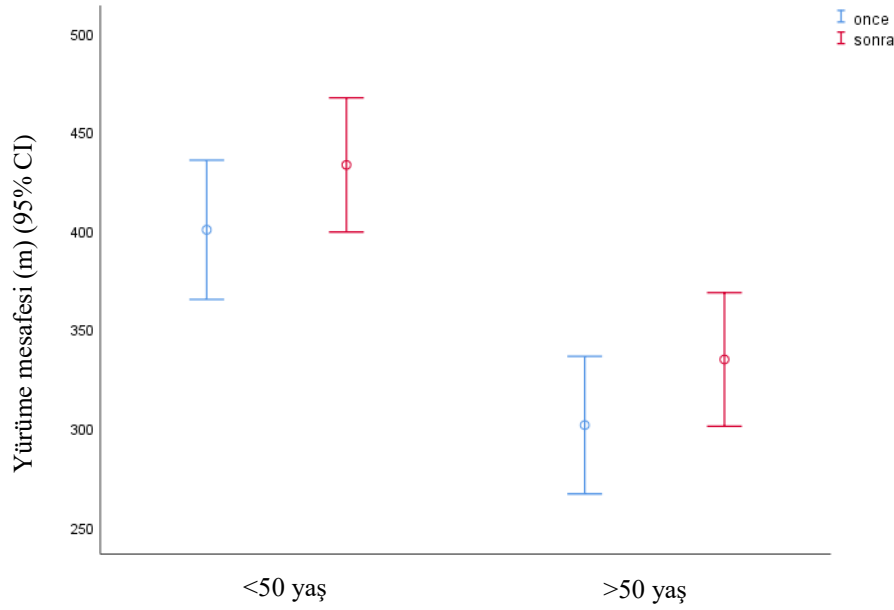
Erkek hastaların birinci 6-DYT sonucunda yürüdükleri ortalama mesafe $381,3 \pm 112,1$ olarak izlenirken ikinci 6-DYT sonucundan yürüdükleri mesafe $405,1 \pm 105,3$ olarak izlendi. Kadın hastaların birinci 6-DYT sonucunda yürüdükleri ortalama mesafe $340,7 \pm 93,5$ olarak izlenirken ikinci 6-DYT sonucundan yürüdükleri mesafe $376,1 \pm 93,1$ olarak izlendi. Erkek hastalar ikinci 6-DYT’de birinci 6-DYT’ye göre anlamlı olarak daha fazla yol katettiler ($p=0,01$). Kadın hastalar da ikinci 6-DYT’de birinci 6-DYT’ye göre anlamlı olarak daha fazla yol katettiler ($p<0,01$). Erkek ve kadın hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında ise iki grup arasında, iki test arasındaki mesafe farkı olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,308$). Erkek ve kadın hastaların birinci ve ikinci 6-DYT’deki yürüme mesafeleri karşılaştırmalı olarak Grafik 3’de özetlenmiştir.



Grafik 3. 6DYT Mesafesinin Cinsiyete Göre Dağılımı

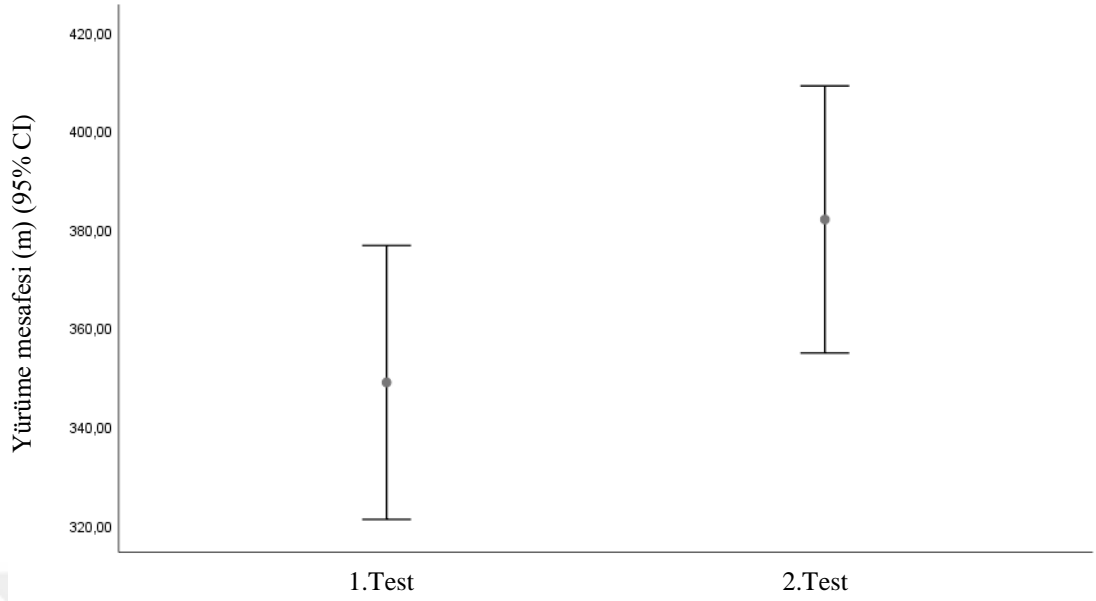
Çalışmaya dahil edilen hastalardan 50 yaşından küçük olan hastaların birinci 6-DYT sonucunda yürüdükleri ortalama mesafe $400,2 \pm 83,4$ olarak izlenirken ikinci 6-DYT sonucundan yürüdükleri mesafe $433,1 \pm 80,4$ olarak izlendi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 50 yaşından büyük olan hastaların birinci 6-DYT sonucunda yürüdükleri ortalama mesafe $301,4 \pm 86,2$ olarak izlenirken ikinci 6-DYT sonucundan yürüdükleri mesafe $334,6 \pm 83,7$ olarak izlendi. Elli yaşından küçük hastalar ikinci 6-DYT’de birinci 6-DYT’ye göre anlamlı olarak daha fazla yol katettiler ($p<0,01$). Elli yaşından büyük hastalar da ikinci 6-DYT’de birinci 6-DYT’ye göre anlamlı olarak

daha fazla yol katettiler ($p<0,01$). Elli yaşından küçük hastalar ile 50 yaşından büyük hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında ise iki grup arasında, iki test arasındaki mesafe farkı olarak anlamlı bir fark izlendi ($p<0,001$). Elli yaşından küçük hastaların 50 yaşından büyük hastalara göre ikinci yürüme testinde daha anlamlı bir mesafe artışı gösterdikleri izlendi. Elli yaşından küçük ve büyük hastaların birinci ve ikinci 6-DYT'deki yürüme mesafeleri karşılaştırmalı olarak Grafik 4'de özetlenmiştir.



Grafik 4. 6DYT Mesafesinin Yaşa Göre Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar değerlendirildiğinde ise hastalar ikinci yürüme testinde birinci yürüme testine göre anlamlı olarak daha iyi mesafe katettiler ($p<0,01$). Birinci ve ikinci yürüme testi arasındaki mesafe farkı Grafik 5'de, 6 dakika yürüme testinin gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonuçları ise Tablo 18'de özetlenmiştir.



Grafik 5. 6DYT Mesafesinin Birinci ve İkinci Teste Göre Dağılımı

Tablo 18. Altı Dakika Yürüme Testinin İstatistiksel Analiz Sonuçları

	Birinci 6-DYT mesafesi	İkinci 6-DYT mesafesi	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Erkek	381,3 ± 112,1	405,1 ± 105,3	0,01
Kadın	340,7 ± 93,5	376,1 ± 93,1	<0,01
< 50 yaş	400,2 ± 83,4	433,1 ± 80,4	<0,01
> 50 yaş	301,4 ± 86,2	334,6 ± 83,7	<0,01
Toplam	348,8 ± 97,7	381,9 ± 96,3	<0,01

Ort: ortalama SS: standart sapma n: sayı 6-DYT: 6 dakika yürüme testi

4. TARTIŞMA

Egzersiz intoleransı pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH) esas özelliğidir. PAH'lı hastalarda egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde, altı dakika yürüme testi (6DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testi yaygın olarak kullanılmaktadır. Altı dakika yürüme testi mesafesi (6DYM), PAH'da esas klinik sonuç ölçümü olarak belirlenmiş ve yeni PAH tedavileri için yapılan pek çok çalışmada primer son nokta olarak kullanılmıştır. Klinik çalışmalarda 6DYM'nin son nokta olarak kullanılmasının pek çok avantajı vardır. 6DYT basit, ucuz, kolay uygulanabilen, tekrarlanabilir ve PAH'lı hastalar tarafından iyi tolere edilebilen standardize edilmiş bir testtir. Aynı zamanda semptomatik iyileşmenin geçerli bir ölçümüdür. Submaksimal egzersiz kapasitesinin bir ölçümü olarak maksimal kardiyopulmoner egzersiz testi değişkenleriyle, aynı zamanda fonksiyonel sınıf ve pulmoner hemodinamikler gibi hastalık şiddetinin belirteçleriyle koreledir. Klinik uygulamada diğer invaziv ve noninvaziv hastalık belirteçleriyle birlikte hastalık progresyonunun ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda prognostik öneme sahiptir, prognozun iyi bir göstergesidir. Bununla birlikte son yıllarda PAH alanında 6DYM'nin primer son nokta olarak kullanımına dair itirazlar bulunmaktadır. Yüksek başlangıç yürüme mesafelerine sahip daha az şiddetli hastalığı olan kişilerde azalmış duyarlılığa ve halen PAH tedavisi alan hastalarda tedavi etkisini belirlemede azalmış yeterliliğe sahiptir. Kısıtlılıklarına rağmen 6DYM, PAH'lı hastaların değerlendirilmesinde ve idaresinde anahtar rol oynar (99).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda bu denli önemli bir yeri olan 6 dakika yürüme testinin duyarlılığına ve nesnellğine etki eden birçok çevresel ve kişiye ait faktör bulunmaktadır. Daha önceki çalışmalarda (100, 101) bu faktörler göz önünde bulundurularak aynı parkurda farklı günlerde yapılan iki yürüme testi ile eğitimin etkisi, koordinasyonun sağlanması, endişenin azaltılması ve uygun adım aralığının bulunması gibi etkileyici faktörlerin izole edilmesi sağlanıp hastaların performansının maksimal düzeye çıkarılabildiği gösterilmiştir. Bunun gibi aynı hastaların farklı zamanlarda (aynı günde iki defa veya aynı haftada iki defa) 6 dakika yürüme testine tabi tutulup test sonrası mesafelerin kıyaslandığı ve 6DYT'nin duyarlılığının ve nesnellğinin artırılması amaçlandığı çalışmalar mevcuttur.

Hernandes ve ark.'nın yaptığı çalışmada 6 Dakika Yürüme Testinin tekrarlanması ile yürüme mesafesinin 27 metre uzayabileceği belirtilmiştir (102). Hernandez ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada KOAH ile takipli 1514 hastaya aynı hafta içinde farklı günlerde 6 dakika yürüme testi yapılmıştır. Hastalar ilk testte ortalama 381 metre yürürken, ikinci testte ortalama 418 metre yürümüş. Yani 27 metre (%7) bir artış izlenmiş (p:0,0001). Bu artışın nedeninin öğrenme etkisi olduğu düşünülmüştür.

23 kistik fibrozisli çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada (103) birer hafta arayla yapılan 6 dakika yürüme testinde ulaşılan iki yürüme mesafesi arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterildi (737 ± 85 , 742 ± 90 p = 0.56). Bunun gibi 6DYT'nin objektivitesini sorgulayan bir çok çalışmada hastaların bir veya birkaç gün arayla yapılan yürüme testlerinde rapor edilen ortalama artış %0-17 arasında değişmektedir (103-107).

Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalarda vurgulanan faktörlerin etkisini azaltmak için benzer şekilde aynı parkurda ve parkuru bilen aynı hastalar üzerinde test uygulandığı gibi özellikle daha önceki çalışmalarda kullanılmayan koşullandırma faktörü göz önüne alınmıştır. Bunun sonucunda koşullandırmanın hastaların performansını arttırdığı ve yürüme mesafesinde artış sağlandığı gözlenmiştir.

Çalışmanın sonucunda 6 dakika yürüme testinin duyarlılığını ve nesnelliğini arttırmak için koşullandırmanın kullanılabilmesi ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda her ne kadar koşullandırmanın 6DYT mesafesi ve performansı üzerine etkisi olduğu gösterilmiş olsa da duyarlılığı ve nesnelliği arttıran bu göstergenin prognoz ve tedavi ile olan ilişkisi değerlendirilememiştir. Bu nedenle ileriye dönük benzer çalışmalarda bu ilişki üzerinde durulması, daha geniş hasta popülasyonlarında kullanılması ve daha geniş zaman aralığında yapılması daha yararlı sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır. Aynı zamanda coğrafi ve sosyokültürel faktörlerin de testin duyarlılık ve nesnelliğini etkileyebileceği düşünülerek çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Çalışmanın sonucunda 6 dakika yürüme testinin duyarlılığını ve nesnelliğini arttırmak için koşullandırmanın kullanılabilmesi ortaya konulmuştur.

5. KAYNAKLAR

1. Barst RJ. Pulmonary hypertension: past, present and future. *Ann Thorac Med* 2008; 3: 1-4.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903-975.
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 24.
4. Romberg E. Uber Sklerose der Lungen Arterie. *Dtsch Arch Klin Med* 1891; 48: 197–206.
5. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951; 11(6): 686–705.
6. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 classically diagnosed cases. *Circulation* 1970; 42: 1163–1184.
7. Gurtner HP. Aminorex pulmonary hypertension. AFF (editor). *The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1990: 397–411.
8. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27(2): 121–132.
9. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, Reichart N, Fink G, Priel I, et al. Primary pulmonary hypertension In Israel: a National Survey. *Chest* 2001; 119(6): 1801–1806.
10. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9): 1023–1030.

11. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107(2): 216–223.
12. Brenot F. Primary pulmonary hypertension: case series from France. *Chest* 1994; 105(4): 33S–36S.
13. Kaymaz C, Mutlu B, Küçüköğlü MS, Kaya B, Akdeniz B, Kılıçkiran Avcı B ve ark. Preliminary results from a nationwide adult cardiology perspective for pulmonary hypertension: RegiStry on cInical outcoMe and sUrvival in pulmonaRy hypertension Groups (SIMURG). *Anatol J Cardiol* 2017; 18(4): 242-250.
14. Curnock AL, Dweik RA, Higgins BH, Saadi HF, Arroliga AC. High prevalence of hypothyroidism in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med Sci* 1999; 318(5): 289–292.
15. Lozano H, Sharma C. Reversible pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation and right-sided heart failure associated with hyperthyroidism: case report and review of the literature. *Cardiol Rev* 2004; 12(6): 299–305.
16. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354(6): 579–587.
17. Thomson J, Machado R, Pauciulo M, Morgan N, Yacoub M, Corris P, et al. Familial and sporadic primary pulmonary hypertension is caused by BMPR2 gene mutations resulting in haploinsufficiency of the bone morphogenetic protein type II receptor. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(2): 149.
18. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737–744.
19. Rosenzweig EB, Morse JH, Knowles JA, Chada KK, Khan AM, Roberts KE, et al. Clinical implications of determining BMPR2 mutation status in a large cohort of children and adults with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(6): 668–674.

20. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci MW, Hanaoka M, Loyd JE, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): S32–42.
21. Girerd B, Montani D, Coulet F, Sztrymf B, Yaici A, Jaïs X, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in patients carrying an ACVRL1 (ALK1) mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(8): 851–861.
22. Austin ED, Ma L, LeDuc C, Berman Rosenzweig E, Borczuk A, Phillips JA, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5(3): 336–343.
23. Masri FA, Xu W, Comhair SA, Asosingh K, Koo M, Vasanji A, et al. Hyperproliferative apoptosis-resistant endothelial cells in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293(3): L548–554.
24. Sztrymf B. Genes and pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 2007; 74(2): 123–132.
25. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, Loyd JE, Wheeler L, Robbins IM, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(6): 889–894.
26. Adaani Frost, David Badesch, J. Simon R. Gibbs, Deepa Gopalan, Dinesh Khanna, Alessandra Manes, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801904.
27. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, Agretto A, Iacono A, Gillespie BW, Rubenfire M. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121(2): 513-518.
28. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107(2): 216-223.

29. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 24.
30. Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, Screatton N, Swift A, Dorfmueller P, et al. Phenotypic characterization of EIF2AK4 mutation carriers in a large cohort of patients diagnosed clinically with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2017; 136(21): 2022-2033.
31. Elliott CG, Colby TV, Hill T, Crapo RO. Pulmonary veno-occlusive disease associated with severe reduction of single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Respiration* 1988; 53(4): 262-266.
32. Berry NC, Manyoo A, Oldham WM, Stephens TE, Goldstein RH, Waxman AB, et al. Protocol for exercise hemodynamic assessment: performing an invasive cardiopulmonary exercise test in clinical practice. *Pulm Circ* 2015; 5(4): 610-618.
33. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104(4): 429-435.
34. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, Bollmann T, Halank M, Winkler J, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart* 2017; 103(10): 774-782.
35. Hansen JE, Ulubay G, Chow BF, Sun XG, Wasserman K. Mixed-expired and end-tidal CO₂ distinguish between ventilation and perfusion defects during exercise testing in patients with lung and heart diseases. *Chest* 2007; 132(3): 977-983.
36. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. 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(7): 685-713.
37. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003; 133(11-12): 163-169.

38. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. 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.
39. Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T, et al. CT-Base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine* 2014; 93(27): e256.
40. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012; 22(3): 607–616.
41. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tchérakian C, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87(4): 220-233.
42. Montani D, Günther S, Dorfmueller P, Perros F, Girerd B, et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 97.
43. Freed BH, Gomberg-Maitland M, Chandra S, Mor-Avi V, Rich S, Archer SL, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 11.
44. Abouelnour AE, Doyle M, Thompson DV, Yamrozik J, Williams RB, Shah MB, et al. Does Late Gadolinium Enhancement still have Value? Right Ventricular Internal Mechanical Work, E_v/E_{max} and Late Gadolinium Enhancement as Prognostic Markers in Patients with Advanced Pulmonary Hypertension via Cardiac MRI. *Cardiol Res Cardiovasc Med* 2017; 2017(1).
45. Mehta BB, Auger DA, Gonzalez JA, Workman V, Chen X, Chow K, et al. Detection of elevated right ventricular extracellular volume in pulmonary hypertension using Accelerated and Navigator-Gated Look-Locker Imaging for Cardiac T1 Estimation (ANGIE) cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 110.

46. Tang BT, Pickard SS, Chan FP, Tsao PS, Taylor CA, Feinstein JA. Wall shear stress is decreased in the pulmonary arteries of patients with pulmonary arterial hypertension: An image-based, computational fluid dynamics study. *Pulm Circ* 2012; 2(4): 470-476.
47. Barker AJ, Roldán-Alzate A, Entezari P, Shah SJ, Chesler NC, Wieben O, et al. Four-dimensional flow assessment of pulmonary artery flow and wall shear stress in adult pulmonary arterial hypertension: results from two institutions. *Magn Reson Med* 2015; 73(5): 1904-1913.
48. Cruz K, Franklin C. The pulmonary artery catheter: uses and controversies. *Crit Care Clin* 2001; 17: 271–291.
49. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(12): 2546–2552.
50. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537.
51. Gillebert TC, Brooks N, Fontes-Carvalho R, Fras Z, Gueret P, Lopez-Sendon J, et al. ESC core curriculum for the general cardiologist. *Eur Heart J* 2013; 34: 2381–2411.
52. Yang CH, Guo GB, Yip HK. Bilateral cardiac catheterizations: the safety and feasibility of a superficial forearm venous and transradial arterial approach. *Int Heart J* 2006; 47: 21–27.
53. SPIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753–2759.

54. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, et al. Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest* 2015; 148(4): 1043-1054.
55. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39(3): 589-596.
56. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(Suppl): S43-S54.
57. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T, Boersma E, Tijssen JGP, Thaulow E, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007; 93: 682-687.
58. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 733-740.
59. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 3194-3201.
60. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-3800.
61. Gashouta MA, Humbert M, Hassoun PM. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Presse Med* 2014; 43: e293-e304.
62. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461-1468.
63. Zopey R, Susanto I, Barjaktarevic I, Wang T. Transition from hepatopulmonary syndrome to portopulmonary hypertension: a case series of 3 patients. *Case Rep Pulmonol* 2013; 2013: 561870.

64. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44: 1502–1510.
65. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008; 48: 196–203.
66. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 835–842.
67. Degano B. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010; 24: 67–75.
68. Montani D, Price LC, Dorfmüller P, Achouh L, Jaïs X, Yaici A, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189–200.
69. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 850–857.
70. Humbert M, Maître S, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1681–1685.
71. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1964–1973.
72. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65–69.
73. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41: 462–468.
74. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute

pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112: 598–605.

75. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013; 41: 985–990.
76. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–1981.
77. Madani MM, Wittine LM, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 624–630.
78. Pepke-Zaba J, Hoeper MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J* 2013; 41: 8–9.
79. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013; 110: 83–91.
80. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D’Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702–710.
81. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution’s experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97–103.
82. Jenkins D, Mayer E, Sreaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 32–39.
83. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1379–1387.

84. Hughes RJ, Jaïs X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28: 138–143.
85. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2007; 5: 483–489.
86. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, Fechtali EE, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922–927.
87. Galiè N, Corris P, Frost A, Girgis R, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl): D60–D72.
88. Montani D, Savale L, Natali D, Jaïs X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 31: 1898–1907.
89. Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227–237.
90. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1488–1496.
91. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–340.
92. Galiè N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J* 2015; 45: 1314–1322.
93. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003; 2: 123–137.

- 94.** Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galiè N, et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 874–880.
- 95.** McLaughlin VV, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Ghofrani A, et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(Suppl A): A380.
- 96.** Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.
- 97.** Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994; 15: 421–445.
- 98.** American Thoracic Society. Guidelines for six minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
- 99.** Rengin Demir, Mehmet Serdar Küçükoğlu. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol.* 2015; 15(3): 249-254.
- 100.** Butland RJA, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *BMJ* 1982; 284: 1607–1608.
- 101.** Mungall IPF, Hainsworth R. Assessment of respiratory function in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1979; 34: 254–258.
- 102.** Hernandez NA, Wouters EF, Meijer K, Annegarn J, Pitta F, Spruit MA. Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 261–267.
- 103.** Gulmans VAM, vanVeldhoven NHMJ, deMeer K, Helder PJM. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 85–89.
- 104.** Nosedá A, Carpiáux J, Prigogine T, Schmerber J. Lung function, maximum and submaximum exercise testing in COPD patients: reproducibility over a long interval. *Lung* 1989; 167: 247–257.

- 105.** Knox AJ, Morrison JF, Muers MF. Reproducibility of walking test re-sults in chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1988; 43: 388–392.
- 106.** Weiss RA, Scirba F, Criner GJ, Lee SM, Mohsenifar Z, Shade D, et al. Six minute walk test in severe COPD: reliability and effect of walking course layout and length. Paper presented at ACCP Conference; September 2000; San Francisco.
- 107.** Leach RM, Davidson AC, Chinn S, Twort CHC, Cameron IR, BatemenNT. Portable liquid oxygen and exercise ability in severe respiratorydisability. *Thorax* 1992; 47: 781–789.



6. ÖZGEÇMİŞ

23.03.1990 tarihinde Muş'ta doğdum. İlköğretimimi Muş Eko İnşaat İlk Öğretim Okulu'nda, ortaöğretimimi Muş Fatih İlk Öğretim Okulu'nda tamamladım. Lise öğrenimimi 2008 yılında Muş Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım. 2008 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2014 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 1 yıl Elazığ Harput Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2015'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım. 2018'de mazeretsiz geçiş hakkı ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na geçiş yaptım. Halen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmaktayım.