



ON DOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA PULMONER
ARTERİYEL STİFFNESS'İN EKOKARDİYOĞRAFİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. BUĞRA ÇERİK

**SAMSUN
MAYIS 2017**



ON DOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA PULMONER
ARTERİYEL STİFFNESS'İN EKOKARDİYOĞRAFİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. BUĞRA ÇERİK

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Murat MERİÇ**

**SAMSUN
MAYIS 2017**

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimim boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve artık ailem gibi olan saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Özcan Yılmaz, Prof.Dr. Mahmut Şahin, Doç.Dr. Okan Gülel, Doç.Dr. Murat Meriç, Doç.Dr. Korhan Soylu, Doç.Dr. Halit Zengin ve Doç.Dr. Serkan Yüksel'e ve ayrıca asistanlığımın ilk iki yılında bana çok katkısı olan hocam Prof.Dr. Sabri Demircan'a teşekkürü bir borç bilirim.

Birlikte çalıştığım ve uzmanlık eğitimim boyunca mesai arkadaşlığından fazlasını geçirdiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, uzmanlığını almış olan ve asistanlığına devam eden arkadaşlarıma,

Tez yazım süreci boyunca yardımlarını hiç esirgemeyen değerli arkadaşım Uz.Dr. Metin Çoksevim'e,

Hasta alım ve takibinde desteğini esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim dalından Doç.Dr. Aydın Deveci'ye

Kardiyoloji bölümündeki tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Ayrıca tüm fedakârlıklarıyla hep yanımda olan sevgili eşim Dr.Hatun Öztürk Çerik, biricik kızım ve annem başta olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İdris Buğra Çerik

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLO DİZİNİ.....	VII
ŞEKİL DİZİNİ.....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
ÖZET	XIII
ABSTRACT.....	XIV
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Pulmoner Hipertansiyon.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Sınıflandırma	3
2.1.3 Epidemiyoloji	6
2.1.4 Patofizyoloji	7
2.1.5 Patobiyoloji.....	8
2.1.6. Genetik	9
2.1.7. Klinik bulgular.....	10
2.1.8. Tanısal yöntemler	11
2.1.9. Hastalık ciddiyetinin belirlenmesi.....	20
2.1.10 Tedavi	27
2.2. İnsan immun yetmezlik virusu enfeksiyonu (HIV).....	36
2.2.1. Epidemiyoloji	36
2.2.2. Virusun yapısı ve çoğalması.....	36
2.2.3. Bulaş yolları.....	38

2.2.4. Klinik gidiş ve HIV enfeksiyonunun evreleri	39
2.2.5. HIV tanısı	42
2.2.6. Antiretroviral tedavi	45
2.2.7. Antiretroviral tedaviye bağlı yan etkiler.....	47
2.3. HIV ilişkili pulmoner hipertansiyon	47
2.3.1. Tanım ve patogenezi.....	47
2.3.2. Epidemiyoloji	49
2.3.3. Tanı.....	50
2.3.4. Tedavi	51
2.4. Pulmoner arteriyel stiffness.....	52
2.4.1. Pulmoner akım dinamikleri	52
2.4.2. Pulmoner hipertansiyonda, pulmoner akım.....	52
2.4.3. Tanımı.....	53
2.4.4. Önemi	53
2.4.5. Pulmoner arteriyel stiffness ölçüm yöntemleri.....	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
3.1. Hasta seçimi	57
3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	57
3.1.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	57
3.2. Çalışma Protokolü.....	58
3.2.1. Ekokardiyografi Cihazı	58
3.2.2. Sağ ventrikül fonksiyonları	58
3.2.3. Pulmoner arteriyel stiffness değerlendirmesi	59
3.3. İstatistiksel analiz.....	60
4. BULGULAR.....	61
5. TARTIŞMA.....	73

6. SONUÇ.....	80
KAYNAKLAR.....	81
EKLER.....	99



TABLO DİZİNİ

Tablo 2-1: Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımlaması

Tablo 2-2: Pulmoner hipertansiyon sınıflaması

Tablo 2-3: Pulmoner hipertansiyon patobiyolojisinde rol alan medyatörler

Tablo 2-4 : Semptomatik hastada PH şüphesinde Ekokardiyografik olasılıklar

Tablo 2-5: Triküspit kapak velositesine ek olarak PH şüphesi uyandıran durumlar

Tablo 2-6: Semptom, risk faktörleri ve ekokardiyografik olasılığa göre PH'un tanısal değerlendirilmesi

Tablo 2-7. DSÖ fonksiyonel sınıflaması

Tablo 2-8: Pulmoner hipertansiyon risk ölçümü

Tablo 2.9. Pulmoner hipertansiyon hastalarının takiplerinde yapılan invazif ve non-invazif testler ve süre aralıkları

Tablo 2.10. PAH spesifik tedaviler ve kılavuz önerileri

Tablo 2.11. Başlangıçta kombinasyon tedavisi için öneriler

Tablo 2.12. Basamaklı tedavi olarak kombinasyon tedavisi için öneriler

Tablo 2.13. HIV tanı testleri ve pozitifleşme zamanı

Tablo 2.14. HIV tedavisinde kullanılan ilaçlar

Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

Tablo 4.2. HIV (+) hastaların tedavi için kullandıkları ilaçlar, tedavi süresi ve uygulanan tedavi rejimi

Tablo 4.3. Çalışma grupları arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kalp atım hızının dağılımı

Tablo 4.4. Çalışma grupları arasında ekokardiyografik bulguların dağılımı

Tablo 4.5. HIV (+) hastalardan tedavi olarak integrin inhibitörü kullanan ve kullanmayanlar arasında bazı ekokardiyografik bulguların dağılımı

Tablo 4.6. HIV (+) hastalardan tedavi olarak proteaz inhibitörü kullanan ve kullanmayanlar arasında bazı ekokardiyografik bulguların dağılımı

Tablo 4.7. HIV (+) hastaların yaşı, BKİ ve tedavi süresi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp atım hızı ve ekokardiyografik bulguları arasındaki ilişki

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. ESC/ERS pulmoner hipertansiyon klavuzunda önerilen tanısal algoritma

Şekil 2.2. Viral replikasyonun basamakları

Şekil 2.3. HIV enfeksiyonunun klinik seyri

Şekil 2.4. HIV ilişkili PAH etyopatogenezi

Şekil 3.1. Pulmoner hipertansiyon ve pulmoner vasküler yatak ilişkisi

Şekil 3.2. Pulmoner arteriyel stiffness hesaplanması

Şekil 4.1. HIV (+) hastaların yaşı ile akselerasyon zamanı ve PAS değerleri arasındaki ilişki

Şekil 4.2. HIV (+) hastaların tedavi süresi ile akselerasyon zamanı ve PAS değerleri arasındaki ilişki



KISALTMALAR

- 6-DYM: 6-Dakika yürüme mesafesi
6-DYT: 6-Dakika yürüme testi
ADEi: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AHA: Amerikan Kalp Derneği
AIDS: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
ALK1: Aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1
APAH: İlişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
ARB: Anjiotensin reseptör blokörü
ART: Anti retroviral tedavi
ASE: Amerikan Ekokardiyografi Derneği
BDH: Bağdokusu hastalığı
BMPs: Kemik morfojenetik protein
BMP2: Kemik morfojenetik protein reseptörü tip 2
BNP: Beyin natriüretik peptid
BT: Bilgisayarlı tomografi
CMV: Sitomegalovirus
CW: Devamlı dalga
DBG: Diyastolik basınç gradienti
DKH: Doğumsal kalp hastalığı
DKMP: Dilate kardiyomiyopati
DSA: Dijital substraksiyon anjiyografi
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf
EGF: Epidermal büyüme faktörü
ENG: Endoglin
EKG: Elektrokardiyografi
ELISA: Enzim bağlı immunosorbent ölçümü
ERA: Endotelin reseptör antagonisti
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESM: Ekstrasellüler matriks

FGF: Fibroblast büyüme faktörü
HAART: Yüksek düzeyde aktif anti retroviral tedavi
HIV: İnsan immün yetmezlik virusu
INSTI: İntegraz zincir transfer inhibitörleri
IV: İntravenöz
IVCT : İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
IVKÇ : İnférieur vena kava çapı
IVRT : izovolümetrik relaksasyon zamanı
IVS : İnterventriküler septum kalınlığı
İPAH: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
KD: Kardiyak debi
KKB: Kalsiyum kanal blokeri
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPAH: Kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon
KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi
KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
LVEDD: Sol ventrikül enddiastolik çapı
LVESD: Sol ventrikül endsistolik çapı
MFD: Maksimum frekans değişimi
MMP: Matriks metalloproteinaz
MRG: Magnetik rezonans görüntüleme
NK: Doğal öldürücü hücre
NRTI: Ters transkriptaz inhibitörü
NNRTI: Non-nükleozid/nükleotid analogu ters transkriptaz inhibitörleri
NYHA: New York Kalp Derneği
NO: Nitrik oksit
PA: Pulmoner arter
PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAS: Pulmoner arteriyel stiffness
PAZ: Pulmoner akım akselerasyon zamanı
PGL: Persistan generalize lenfadenopati
PW : Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı

PWV: Nabız dalga hızı
PDE5İ: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü
PDGF: Platelet bağımlı büyüme faktörü
PH: Pulmoner hipertansiyon
PKH: Pulmoner kapiller hemanjiomatözis
PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı
PTE: Pulmoner tromboemboli
PVD: Pulmoner vasküler direnç
SağA: Sağatriyum
SağAB: Sağatriyum basıncı
SağV : Sağventrikül
SağVanulerÇ : Sağ ventrikül triküspit anulus seviyesi çapı
SağV A : Sağ ventrikül A dalgası
SağV E : Sağ ventrikül E dalgası
SağVa' : Sağ ventrikül doku doppler a' dalgası
SağVe' : Sağ ventrikül doku doppler e' dalgası
SağV-ÇY: Sağventrikül çıkış yolu
SağVÇYÇ : Sağ ventrikül çıkış yolu çapı
SağVmidÇ : Sağ ventrikül apikal dört boşluk mid bölge çapı
SağV-MPI: Sağventrikül miyokardiyal performans indeksi
SağV-SDK: Sağventrikül serbest duvar kalınlığı
SFT: Solunum fonksiyon testi
SKK: Sağkalp kateterizasyonu
SoA : Sol atriyum
SolV: Sol ventrikül
SoVDSC : Sol ventrikül diastol sonu çapı
SoVSSÇ : Sol ventrikül sistol sonu çapı
sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı
oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı
PaO₂: Arteriyel oksijen basıncı
PaCO₂: Arteriyel karbondioksit basıncı
PI: Proteaz inhibitörleri

PVOH: Pulmoner veno oklüzif hastalık
TAPSE: Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi
TGF- β : Değiştirici büyüme faktörü beta
TTE: Transtorasik ekokardiyografi
TKV: Triküspit kapak yetersizlik velositesi
TY: Triküspit yetersizliği
ÜA: Ürik asit
VKİ: Vena kava inferior
V/Q sintigrafisi: Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi
YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
YPPH: Yenidoğan persistan pulmoner hipertansiyonu
WU: Wood ünitesi

ÖZET

GİRİŞ: Pulmoner Hipertansiyon dünya genelinde prevalansı artış gösteren ölümcül bir hastalıktır, hastalık multifaktöriyel özellik göstermekte ve etyolojisinde insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu yer almakta ve son yayınlarda sıklığının arttığı gösterilmektedir. Hastalığın erken teşhisi tedavi başlanması ve sağkalım üzerinde önemlidir. Ekokardiyografik olarak erken tanıya yönlendirebilecek olan pulmoner arteriyel stiffness değerlendirilmesi ileride hastalık yönetiminde önem kazanabilir. Biz bu çalışmamızda pulmoner hipertansiyon etyolojisinde yer alan HIV hastalığının hastalık bulguları ortaya çıkmadan yapabileceği değişiklikleri göstermeyi amaçladık.

YÖNTEM: HIV tanısı takip edilen ve tedavi alan, kardiyovasküler ve sistemik hastalığı olmayan 36 hasta ve sağlıklı 36 gönüllü çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin ekokardiyografik olarak sağ ventrikül çapları ve fonksiyonları ile ilgili parametreler alınmış ve pulmoner arteriyel stiffness (PAS) değerleri kaydedilmiş, sağlıklı grup ile HIV hastalığı olan grup birbiriyle kıyaslanmıştır.

BULGULAR: HIV nedeniyle takip edilen hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla pulmoner akım hızlanma zamanı anlamlı olarak kısalma, pulmoner arteriyel stiffness değerlerinde anlamlı olarak artma izlendi. Pulmoner arter stiffness değerlerindeki artış HIV hastalığının süresi ile ilişkili bulundu. İki grup arasında sağ ventrikül çapları, sistolik pulmoner arter basınçları, inferior vena kava genişlikleri ve Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi (TAPSE) değerlerinde anlamlı farklılık izlenmedi.

SONUÇ: Bu çalışmada HIV hastalarında standart yöntemlerle ve pulmoner arteriyel stiffness ile pulmoner akım dinamiklerini değerlendirdik. Non-invazif, ucuz bir parametre ile HIV hastalarında pulmoner arteriyel hastalığın ilerleyici özelliğini ve bu parametrenin hastaların takibinde kullanılabileceğini gösterdik.

Anahtar kelimeler: HIV, pulmoner hipertansiyon, pulmoner arteriyel stiffness, ekokardiyografi

ABSTRACT

BACKGROUND: Pulmonary hypertension is a fatal disease with an increased prevalence worldwide. PAH is multifactorial, and human immunodeficiency virus (HIV) infection is present in its etiology and has been shown to increase in frequency in recent publications. Early diagnosis of the disease is important for initiation of treatment and for survival. Evaluation of pulmonary arterial stiffness by echocardiography, which may lead to early diagnosis, may gain importance in disease management in the future. In this study, we aimed to demonstrate the changes that HIV disease can make in the pulmonary vascular bed before the onset of PAH.

METHODS: 36 patients with HIV followed-up and treated, and 36 healthy volunteers were included in the study. There was no cardiovascular and systemic disease in both groups. Parameters related to right ventricular diameters and functions, parameters of pulmonary arterial stiffness were taken echocardiographically for the subjects included in the study. The healthy group and the HIV group were compared.

RESULTS: Significant shortening of pulmonary acceleration time and significant increase in pulmonary arterial stiffness values were observed in patients who were followed up for HIV compared to healthy volunteers. The increase in pulmonary artery stiffness values correlated with the duration of HIV disease. There was no significant difference in right ventricular diameters, systolic pulmonary arterial pressures, inferior vena cava widths, and Tricuspid annular plan systolic excursion (TAPSE) values between the two groups.

CONCLUSION: In this study, we evaluated pulmonary flow dynamics with standard methods and pulmonary arterial stiffness in HIV patients. We demonstrated the progressive nature of pulmonary arterial disease in HIV patients with a non-invasive, inexpensive parameter.

KEY WORDS: HIV, pulmonary hypertension, pulmonary arterial stiffness, echocardiography

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner Hipertansiyon dünya genelinde prevalansı artış gösteren ölümcül bir hastalıktır, hastalık multifaktöriyel özellik göstermekte ve etyolojisinde HIV yer almakta ve son yayınlarda HIV ilişkili pulmoner hipertansiyon sıklığının arttığı gösterilmektedir (Guillermo ve ark., 2013; Mehrnaz ve ark., 2014; Schwarze-Zander ve ark.,2015).

Hastalığın erken teşhisi tedavi başlanması ve sağkalım üzerinde önemlidir. Erken teşhis için bir çok öneri bulunmaktadır ancak bunlar karmaşık, maliyetli ve uygulanabilirliği düşük yöntemlerdir. Ekokardiyografik olarak pulmoner arteriyel sertliğin ölçülmesi, kolay hesaplanabilir ve daha önce pulmoner hipertansiyon etyolojisinde rol alan hastalıklarda etkinliği gösterilmiş bir yöntemdir (Duman ve ark., 2008; Weir-McCall ve ark., 2015; Altıparmak ve ark., 2015).

HIV hastalarında koroner arter hastalığı ve pulmoner hipertansiyon açısından kardiyak ve ekokardiyografik değerlendirme önerilmektedir, ancak yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık 1/3'lük kısmının klasik ekokardiyografik yöntemlerle saptanamadığı gösterilmiştir (Selby ve ark., 2012).

HIV hastalarında erken tanıya yönlendirebilecek olan pulmoner arteriyel stiffness değerlendirilmesi ileride hastalık yönetiminde önem kazanabilir. Bu çalışmada pulmoner arteriyel sertliğin HIV hastalarında normal popülasyona göre yükselmiş olduğunu göstererek tanısal algorithmada yer alabileceğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Hipertansiyon

2.1.1. Tanım

Pulmoner hipertansiyon dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonunda (SKK) ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg olması olarak tanımlanır (Hooper ve ark., 2013). Mevcut bilgiler oPAB'ın normal değerini istirahatte 14 ± 3 mmHg ve üst limitini ise 20mmHg olarak göstermektedir (Hooper ve ark.2013;Kovacs ve ark.2009). oPAB'ın 21-24 arasındaki klinik önemi net değildir. Bu hastaların pulmoner hipertansiyon gelişimi için risk faktörleri varsa (örn; bağ dokusu hastalığı ya da kalıtsal PAH aile üyesi) yakın takip edilmesi önerilir. Egzersizle oPAB ve Pulmoner vasküler direncin (PVD) nasıl etkilendiği ve prognostik önemi ile ilgili güvenilir bilgi olmaması nedeniyle; egzersiz ilişkili Pulmoner hipertansiyon terimi kullanılmamalıdır (Hooper ve ark.,2013).

Pulmoner hipertansiyon hemodinamik olarak; prekapiller , izole ve kombine postkapiller pulmoner hipertansiyon olarak da tanımlanır; farklı etyolojilere göre farklı hemodinamik özellikler alır.

Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımlaması Tablo 2-1'de gösterilmiştir.

Tablo 2-1: Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımlaması

Tanımlama	Karakteristik özellikler	Klinik gruplar
Pulmoner hipertansiyon (PH)	$\text{oPAB} \geq 25$	Hepsi
Prekapiller PH	$\text{oPAB} \geq 25$ $\text{PAUB} \leq 15$	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. AC hastalığına bağlı PH 4. KTEPH 5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH
Postkapiller PH • İzole postkapiller • Kombine postkapiller ve prekapiller PH	$\text{oPAB} \geq 25$ $\text{PAUB} > 15$ DBG < 7 mmHg ve/veya PVD ≤ 3 WU DBG ≥ 7 mmHg ve/veya PVD > 3 WU	2. Sol kalp hastalığına bağlı PH 5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH

2.1.2. Sınıflandırma

Pulmoner hipertansiyon pek çok farklı etyoloji ile ortaya çıkan ve etolojisine göre tedavi stratejisi değişebilen bir hastalıktır. Klinik sınıflama, yeni dotalar ve klinik antiteler elde edildikçe güncellenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1973 yılında birinci uluslararası PH konferansında bildirilen ilk versiyonundan günümüze kadar PH klinik sınıflaması bir çok kez revize edilmiştir. Güncel sınıflamada, ESC/ERS 2015 Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'nda pulmoner hipertansiyona neden olan bir çok hastalık; klinik presentasyonları, patolojik bulguları, hemodinamik karakteristikleri ve tedavi stratejileri birbirine benzer olan beş gruba ayrılmıştır (Simonneau ve ark., 2004) (Tablo 2).

Tablo 2-2: Pulmoner hipertansiyon sınıflaması (2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension)

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
1.1. İdiyopatik 1.2. Kalıtsal 1.2.1. BMPR2 1.2.2. Diğer mutasyonlar 1.3. İlaçlara ve toksinlere bağlı 1.4. Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH) 1.4.1. Bağ dokusu hastalıkları 1.4.2. HIV enfeksiyonu 1.4.3. Portal hipertansiyon 1.4.4. Doğumsal kalp hastalığı 1.4.5. Şistozomiyaz
1' Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz
1'1. İdiyopatik 1'2. Kalıtsal 1'2.1. EIF2AK4 mutasyonu 1'2.2. Diğer mutasyonlar 1'3. İlaç, toksin ve radyasyon ilişkili 1'4. İle bağlantılı 1'4.1. Bağ dokusu hastalığı 1'4.2. HIV enfeksiyonu
1'' Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu
2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
2.1. Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu 2.2. Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu 2.3. Valvüler hastalık 2.4. Konjenital veya kazanılmış sol kalp giriş ya da çıkış yolu obstrüksiyonları ve konjenital kardiyomiyopatiler 2.5. Konjenital veya kazanılmış pulmoner ven stenozu

3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
<p>3.1.Kronik obstrüktif akciğer hastalığı</p> <p>3.2.İnterstisyel akciğer hastalığı</p> <p>3.3.Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar</p> <p>3.4.Uykuda solunum bozuklukları</p> <p>3.5.Alveoler hipoventilasyon bozuklukları</p> <p>3.6.Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak</p> <p>3.7.Gelişimsel anormallikler</p>
4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
<p>4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon</p> <p>4.2. Diğer pulmoner arter obstrüksiyonları</p> <p>4.2.1.Anjiosarkom</p> <p>4.2.2.Diğer intravasküler tümörler</p> <p>4.2.3.Arteritler</p> <p>4.2.4.Konjetinal pulmoner arter stenozu</p> <p>4.2.5.Parazitler (Hidatidozlar)</p>
5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH
<p>5.1.Hematolojik bozukluklar: kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi</p> <p>5.2.Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz, nörofibromatoz</p> <p>5.3.Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları</p> <p>5.4.Diğerleri: pulmoner tümoral trombotik mikroanjiopati, fibröz mediastinit, kronik böbrek yetersizliği (hemodializ veya predializ), segmental pulmoner hipertansiyon</p>

Son zamanlarda Grup 1 pulmoner hipertansiyonda, kalıtsal pulmoner hipertansiyon alt grubunda bir çok mutasyon saptanması ve bunların BMPR2 mutasyonuna göre oldukça az görülmesi üzerine 2013 Nice Pulmoner Hipertansiyon sınıflamasında yer alan mutasyonlar , diğer mutasyonlar alt başlığı altında toplanmıştır.

Kronik hemolitik anemi ile ilişkili prekapiller pulmoner hipertansiyon; farklı patolojisi (pleksiform lezyonların olmaması), hemodinamik karakteristikleri ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) spesifik tedavilerden fayda görmemesi nedeniyle grup 1'den grup 5'e taşınmıştır.

Grup 1' olarak tanımlanan pulmoner veno-oklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis genişletilerek; idiyopatik, kalıtsal, ilaç, toksin ve radyasyon ilişkili alt grupları da sınıflamaya eklenmiştir. İnsan immun yetmezlik virusu (HIV) ilişkili pulmoner hipertansiyon hem Grup 1 içerisinde hem de Grup 1' içerisinde alt grup olarak yer almaktadır.

2013 Nice Pulmoner hipertansiyon sınıflaması ile birlikte; PH alt gruplarına benzerlikten daha çok farklılıklar içerdiği için, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonunun (YPPH) Grup 1'den çıkartılıp 1'' olarak kategorize edilmiştir.

Konjenital veya kazanılmış sol ventrikül (SoV) giriş veya çıkış yolu obstrüksiyonları, konjenital kardiyomyopatiler gibi pediyatrik kalp hastalıkları Grup 2 içerisine alındı.

Grup 4'ün adı kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ve diğer pulmoner arter obstrüksiyonları olarak değiştirildi ve alt grupları eklendi.

Ayrıca konjenital kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon ayrı bir sınıflama içerisine alınır.

2.1.3 Epidemiyoloji

Pulmoner hipertansiyonun global seviyede insidansı ile ilgili bilgi literatürde zayıftır. İngiltere'de milyonda 97 ve kadın:erkek oranı 1.8 olarak rapor edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri kayıtları milyonda 45 ile 123 arasındadır. Altgruplara göre prevalansla ilgili bilgi daha zayıf olmakla birlikte ileri derecede pulmoner hipertansiyon olmaksızın daha çok sol kalp hastalığına bağlı olduğu bilinmektedir(ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension,2015).

Grup 1 PAH için kayıtlarda erişkin nüfusta en düşük prevalans milyonda 15 ve en düşük idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) prevalansı milyonda 5.9'dur. Erişkin nüfusta en düşük PAH insidansı ise yıl başına milyonda 2.4 olgudur (5).

Araştırmalarda PAH hastalarının yarısı İPAH, kalıtsal ya da ilaç ilişkili PAH olarak saptanmıştır. Asosiye PAH olgularında ise en çok rastalanana bağ dokusu hastalığı

ile ilişkili ve bunlar içinde de en sık sistmik sklerosis olarak saptanmıştır (Humbert ve ark.,2006).

Kronik kalp yetersizliği hastalarından sistolik fonksiyonları bozulmuş kalp yetersizliğinde %60, sistolik fonksiyonları korunmuş kalp yetersizliğinde %70'e varan oranlarda pulmoner hipertansiyon görünmektedir. Sol taraflı kapak hastalıklarında kapak disfonksiyonunun derecesi ve semptomatik olmasıyla birlikte prevalans artmaktadır. Ciddi mitral yetersizliği olan hastaların hemen hemen tamamında, ciddi aort darlığı olan hastaların da yaklaşık %65'inde pulmoner hipertansiyon görünmektedir. (Oudiz, 2007; Badesch ve ark., 2009; Vahanian ve ark., 2012)

İspanya'da yapılan bir çalışmada KTEPH için prevalans milyonda 3.2, insidans yılda milyonda 0.9 olarak raporlanmıştır (Escribano-Subias ve ark., 2012).

Tıbbi öyküsünde en az bir kez solunum yetersizliğinin alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatmış olan kronik obstrüktif akciğer hastalarında (KOA), PH insidansının yaklaşık %20 olduğu gösterilmiştir. İleri düzeydeki KOAH'ta PH prevalansı %50'den daha yüksektir fakat PH genellikle hafif şiddettedir (Thabut ve ark., 2005).

2.1.4 Patofizyoloji

Tüm PAH hastalarında etyolojik özelliklerinden bağımsız olarak, distal (<500µm çap) pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi, intimal proliferasyon ve fibrozis (konsantrik, eksantrik) orta şiddette perivasküler inflamatuvar infiltrasyonlarla seyreden adventisiyal kalınlaşma, kompleks lezyonlar (dilate, pleksiform) ve trombotik lezyonlar gelişmektedir. Bu değişiklikler tüm PAH alt gruplarında varolan PVD artışının kaynağıdır. PAH etyolojisinde yer alan Pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOH) hariç, pulmoner venlerde patolojik değişiklikler izlenmez. (Zipes ve ark., 2015)

Sol kalp hastalığına bağlı PH'da patolojik değişiklikler pulmoner venlerde genişleme ve duvar kalınlaşması, pulmoner kapiller dilatasyon, interstisiyel ödem, alveolar hemoraji, lenfatik damar ve nodlarda büyüme ile karakterizedir. Distal pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve fibrozis bazen izlenebilir. (Zipes ve ark., 2015)

Akciğer hastalığında bağlı ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon grubunda, distal pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi, intimal obstrüktif proliferasyon izlenir. Değişken derecelerde vasküler yatağın hasarı; amfizem ve fibrotik değişikliklerde izlenebilir. (Zipes ve ark., 2015)

KTEPH'de organize trombüsler, mediya tabaksına sıkıca tutunabilir, elastik pulmoner arterlerde normal intima ile yer değiştirebilir. Trombüsün lümeni tıkaması halinde farklı derecelerde darlık, ağ ve bant formasyonları oluşturabilir. Oklüde olmayan alanlardan alınan örneklerde APH'dan ayırt edilemeyecek değişiklikler ile karşılaşılabilir. Obstrükte alanın distaline kollateral dolaşımlar izlenebilir. (Zipes ve ark., 2015)

2.1.5 Patobiyoloji

Pulmoner hipertansiyon multifaktöriyel bir patobiyolojiye sahiptir; vazokonstrüktör ve vazodilatör ajanların dengesizliği, tromboz, pulmoner arter duvarındaki hücrelerde proliferasyon ve remodelingi, sonuç olarak pulmoner vasküler dirençte (PVD) artış ile karakterizedir. Pulmoner vasküler remodeling ; çapı <500 µm olan küçük pulmoner arterlerde intima, media ve adventisiya tabakasındaki hücreleri (endotel, düz kas ve fibroblast) , ayrıca inflamatuvar hücreler ve plateletlerin de anlamlı bir rol aldığı bir durumdur. Pulmoner vazokonstrüksiyon PH gelişiminde erken bileşen olarak ortaya çıkmakta, bu durum potasyum kanallarının anormal ekspresyonu ve fonksiyonu sonucu oluşmakta ve endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Endotelyal disfonksiyon nitrik oksit (NO) ve prostasiklin gibi vazodilatator mediyatörlerin azalmış salınımına ve endotellin 1 gibi vazokonstrüktör ajanların artmış ekspresyonuna neden olmaktadır. Tüm bu anormallikler vasküler tonusun artması ve remodelingin tetiklenmesine neden olmaktadır ve tedavi hedefleri de bu noktalardır. Yapılan son çalışmalar başka bir çok mediyatörün daha patofizyolojide yeri olduğunu göstermiştir; angiopietin, serotonin, bone morphogenic protein (BMPs), büyüme faktörleri (platelet-derived growth factor [PDGF], fibroblast growth factor [FGF], epidermal growth factor [EGF], transforming growth factor-beta [TGF-β]) gibi. Ayrıca ekstraselüler matriksin anormal proteolizisi, otoimmünite ve inflamasyonun da PH patobiyolojisinde rolü varmış gibi görünmekte, pulmoner vasküler remodelingde komokinler ve sitokinlerin rolü hakkında literatürde bilgiler ilerlemektedir(Voekel ve ark., 2012).

Tablo 2-3: Pulmoner hipertansiyon patobiyolojisinde rol alan medyatörler

Medyatör	Pulmoner vasküler tonus etkisi	Hemostaz üzerine etki	Hücresel etki	PH üzerine etki
Prostasiklin	Vazodilatasyon	Platelet agregasyonunun inhibisyonu	Düz kas ve endotel hücre proliferasyonunun engellenmesi	Azalır
Nitrik oksit (NO)	Vazodilatasyon	Platelet agregasyonunun inhibisyonu	Düz kas ve endotel hücre proliferasyonunun engellenmesi	Azalır
Tromboksan A₂	Vazokonstrüksiyon	Platelet aktivasyonu	Düz kas hiperplazisi	Artar
Endotelin-1	Vazokonstrüksiyon			Artar

2.1.6. Genetik

İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon terimi aile hikayesi ve tetikleyici faktör olmadan, sporadik gelişen pulmoner hipertansiyonu tanımlar. İlk kez 1954 yılında Dresdale tarafından hastalığın ailesel formu tanımlanmıştır. Daha sonraki süreçte bir çok mutasyon tanımlanmıştır (Zipes ve ark., 2015). Kalıtsal PAH olgularının yaklaşık %70-80inde ‘kemik morfojenik protein reseptörü tip II’ (BMP2) geninde “germline” mutasyonlar saptanmıştır. Sporadik olgularda ise aynı gendeki mutasyon oranı %11-40 arasında değişmektedir (Machado ve ark., 2009). Başka bir mutasyon ise ‘aktivin reseptörü benzeri kinaz tip-1 (ALK1) geninde izlenmektedir. Bu iki gen, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu kontrol eden dönüştürücü büyüme faktörü β üst ailesinden (TGF- β) olan reseptörleri kodlamaktadır. Herediter hemorajik telanjektaziye neden olan endoglin (ENG) reseptör mutasyonunun da PAH’a neden olabileceği bildirilmiştir. ALK1 ve ENG reseptör mutasyonları herediter hemorajik telanjektaziye bulunan PAH hastalarında saptanmaktadır (Chaouat ve ark.2014; Trambath ve ark.,2001). Skleroderma veya HIV olgularında ise PAH ile bu gen arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kalıtsal ve idiyopatik PAH olgularında klinik gidiş benzerdir. Kalıtsal olan olgularda başlangıç yaşı

daha genç ve tanı sırasındaki hemodinamik veriler daha ağır olmakla beraber sağ kalım benzer oranda bulunmuştur (Sztrymf ve ark., 2008). Yakın zamanda tanımlanmış olan KCNK3 denilen ve pH duyarlı potasyum kanalı süper ailesi K üye-3'ü kodlayan gendeki mutasyondur (Ma ve ark., 2013). Bu potasyum kanalının hipoksiye duyarlı olduğu ve istirahat membran potansiyelinin ve pulmoner vasküler tonüsün sağlanmasında rol aldığı gösterilmiştir ve bu TGF- β yolağından farklı bir yolak ile pulmoner hipertansiyona yol açmaktadır (Hartness ve ark., 2001). Ayrıca pulmoner venooklüzif hastalık ile ilişkili serin-threonin kinaz genini kodlayan EIF2AK4 geninde biallelik mutasyon gelişmesi sonucunda fonksiyon kaybı ile patofizyoloji oluşmaktadır ancak vasküler hücre proliferasyonu ve remodelling üzerindeki etkisi tam olarak açıklanamamaktadır (Zipes ve ark., 2015).

2.1.7. Klinik bulgular

PH semptomları erken dönemde non-spesifiktir, hastalığın klinik evresine göre şikayetler ve bulgular değişmektedir. Hastalar nefes darlığı, halsizlik, bitkinlik, yorgunluk, göğüs ağrısı, öksürük, kanlı öksürük (hemoptizi), bayılma (senkop), karında şişlik, çarpıntı gibi şikayetlerle başvurabilirler. Erken evrede hastalığın bulguları ve semptomları farklı olsa da, özellikle sağ kalp yetmezliği geliştikten sonra benzer klinik bulgular ve semptomlar görülmektedir. İsrirahat halinde ise şikayetler hastalığın ileri evresinde görülmektedir (Zipes ve ark., 2015).

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

İnspeksiyonda PH etyolojisine yönelik ipuçları saptanabilir. Sklerodermada telenjiyektazi, parmak uçlarında ülserler ve sklerodaktili görülür, inspiratuar raller ise interstisyel akciğer hastalığına işaret edebilir. Spider nevuslar, testiküler atrofi ve palmar eritem gibi karaciğer hastalığı bulguları değerlendirilmelidir. PAH'ta parmaklarda çomaklaşma saptanırsa, DKH ya da PVOH gibi diğer tanı seçeneklerinin araştırılması önerilmektedir (Zipes ve ark., 2015).

2.1.8. Tanısal yöntemler

2.1.8.1. Elektrokardiyografi

EKG’de SağV hipertrofisi ve yüklenme (strain), sağ atriyal (SağA) genişleme PH’yi destekleyen bulgulardır, fakat tanısal değildir. PAH hastalarının %87’sinde EKG’de SağV hipertrofisi, %79’unda ise sağ aks deviyasyonu vardır(Rich ve ark.,1987). PH’de, EKG’nin duyarlılığı (%55) ve özgüllüğü (%70) düşüktür ve bu yüzden tarama yöntemi olarak değeri yoktur. Terminnal dönem hastalarda klinik tablosunun ağırlaşmasına yol açan ventriküler ve supraventriküler aritmiler (atriyal flutter, atriyal fibrilasyon) görülebileceği için takipte EKG’nin önemi büyüktür (Tongers ve ark., 2007). QRS kompleksleri ve QTc'nin uzması ciddi hastalığı düşündürür (Rich ve ark., 2013; Sun ve ark., 2012).

2.1.8.2. Göğüs Radyografisi

Tanı anında PAH hastalarının %90'ında göğüs radyografisi anormaldir. (Rich ve ark., 2013). Bulgular; santral pulmoner arterlerde dilatasyon, buna karşılık periferik kan damarlarında budanmış görünüm; daha ileri olgularda SağA’da ve SağV’de genişleme görülebilir. Göğüs radyografisi tabloyla ilişkili akciğer parankimal hastalıklarının ve pulmoner konjesyonu göstererek sol kalp hastalığına bağlı PH’nin (Grup 2, Tablo 1) dışlanmasını kolaylaştırır. Göğüs radyografisi aynı zamanda, artmış veya azalmış arter/ven oranının yaklaşık olarak hesaplanmasıyla, arteriyel ve venöz PH ayırımında yardımcı olabilir (Milne , 2012).

PH’nin ciddiyeti, radyolojik anormalliklerin boyutuyla korele değildir, EKG’de olduğu gibi tamamen normal bir göğüs radyografisi PH’u ekarte etmez (ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015).

2.1.8.3. Solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazı

Solunum fonksiyon testleri (SFT) ve arteriyel kan gazı, altta yatan hava yolu veya akciğer parankim hastalığının klinik tabloya katkısını gösterir. PAH hastalarında hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olarak hafif ve orta derecede azalmış akciğer volümü bulunur. PAH’da karbonmonoksit difüzyon kapasitesi normal olabilese de çoğu hastada azalmış saptanır, ciddi derecede azalmış difüzyon kapasitesi (<%45 beklenen değer) kötü sonlanım ile ilişkilidir (Sun ve ark., 2003; Trip ve ark., 2013). Düşük difüzyon kapasitesinde ayırıcı tanıda, pulmoner veno-oklüzif hastalık, skleroderma ilişkili PAH ve parenkimal akciğer hastalığı akla gelmelidir. Havayolu obstrüksiyonu nadir olsa da,

periferik hava yollarının obstrüksiyonu saptanabilir. İstirahatte alveolar hiperventilasyona bağlı olarak; arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) normal veya normalden hafif düşük kalırken, arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) azalmış saptanır(Hoeper ve ark., 2007).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) artmış rezidüel hacim ve azalmış difüzyon kapasitesinin olduğu, hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon nedenidir. Arteriyel kan gazında düşük PaO₂, artmış veya normal PaCO₂ düzeyleri saptanır. Akciğer volümü ve difüzyon kapasitesinin kombine azalması, interstisiyel akciğer hastalığını düşündürür(Pellegrino ve ark., 2005).

2.1.8.4. Ekokardiyografi

Transtorastik ekokardiyografi (TTE), PH şüphesi olan hastaların taramasında, PH'a bağlı kardiyak değişikliklerin görüntülenmesinde kullanılan girişimsel olmayan en önemli yöntemdir. TTE, devamlı dalga (CW) doppler ile sPAB ölçümü dahil olmak üzere, sağ kalp hemodinamikleriyle bağıntılı birçok değişkenin saptanmasına olanak verir ve PH şüphesi olan tüm hastalara uygulanmalıdır. Ancak pulmoner hipertansiyon nedeni ile tedavi başlanması planlanan hastalara, kararın verilmesi için tek başına ekokardiyografi yeterli olmaz, sağ kalp kateterizasyonu gereklidir(ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015).

Son kılavuzlardaki ekokardiyografik ölçümler ile ilgili öneriler Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği'nin önerilerinden alınmıştır. Pulmoner arter basıncı, TTE ile noninvazif olarak hesaplanabilmektedir, CW Doppler ile triküspid yetmezlik (TY) akımının geri kaçış velositesi ölçülebilir ve basitleştirilmiş Bernoulli denklemi ($P=4V^2$) kullanılarak, triküspid kapaktan SağV ile SağA arasındaki basınç farkı hesaplanabilir. Hesaplanan basınç farkı ile inferior vena kavanın çapı ve bu venin solunum sırasındaki değişkenliği göz önüne alınarak hesaplanacak sağ atriyum basıncı (çoğu zaman sabit bir değer olarak 5 ya da 10 mmHg esas alınmakta) toplanarak sistolik PAB (sPAB) değeri tahmin edilebilir. Ancak son kılavuzlarda SağA basınçların inferior vena kava basınçlarının ölçümlerindeki hatalar nedeni ile PH saptanmasında ana değişken olarak triküspit kapak yetmezlik velositesinin (TKV) kullanılmasını önermekte, olası PH'na bağlı değişikliklerle birlikte değerlendirilerek PH riskini belirlemeyi önermektedir(ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015).

Tablo 2-4 : Semptomatik hastada PH şüphesinde Ekokardiyografik olasılıklar

Triküspit kapak yetersizlik jet velositesi (TKV) (m/sn)	Diğer PH ekokardiyografik bulgularının varlığı	Pulmoner hipertansiyon ekokardiyografik olasılığı
<2.8 veya ölçülemedi	Yok	Düşük
<2.8 veya ölçülemedi	Var	Orta
2.9-3.4	Yok	Orta
2.9-3.4	Var	Yüksek
>3.4	Gerek olmadan	Yüksek

Ekokardiyografik değerlendirmede PH şüphesi olan tüm olgulara triküspit gerikaçış hızından bağımsız olarak PH'den şüphelenilmesine neden olacak diğer ekokardiyografik bulgular araştırılmalıdır. SağA ve SağV'de genişleme, normal veya küçük sol ventrikül (SolV) boyutları , interventriküler septumun anormal paradoksal hareketi veya sol ventriküle doğru kayması, pulmoner kapak gerikaçış hızında artış ve pulmoner akselerasyon zamanının (PAZ) kısa olması, pulmoner arter çapının genişlemesi, SağV duvar kalınlığında artış PH şüphesini artıran bulgulardır. 2015 ESC/ERS Pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzunun TKV ek olarak ekokardiyografik şüpheyi belirlemek için önerdiği bulgular *Tablo 2-5*'de verilmiştir.

Tablo 2-5: Triküspit kapak velositesine ek olarak PH şüphesi uyandıran durumlar

Ventriküller	Pulmoner arter	İnferior vena kava ve SağA
SağV/SolV bazal çaplar oranı >1.0	SağV çıkış akımı doppler hızlanma zamanı (PAZ) <105 msn ve/veya midsistolik çentiklenme	İnferior vena kava çapı > 21mm ve azalmış inspiratuvar kollaps (<%20 normal, <%50 derin inspirasyonla)
İnterventriküler septumun düzleşmesi (SolV eksantrisite indekisi >1.1 sistolde ve/veya diyastolde)	Erken diyastolik pulmoner kaçak velositesi >2.2 m/sn	Sağ A alanı (sistol sonu) >18 cm ²
	Pulmoner arter çapı >25mm	

Pulmoner hipertansiyon nedeni ile tedavi başlanması planlanan hastalara, kararın verilmesi için tek başına ekokardiyografi yeterli olmaz, sağ kalp kateterizasyonu gereklidir. Sağ kalp kateterizasyonu ve ileri tanısal tetkikler ise hastanın olası risk faktörleri de değerlendirilerek; sadece orta ve yüksek riskli hastalara yapılmalıdır(ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015).

Tablo 2-6: Semptom, risk faktörleri ve ekokardiyografik olasılığa göre PH'un tanısal değerlendirilmesi

Pulmoner hipertansiyon ekokardiyografik olasılığı	PAH ya da KTEPH ile ilişkili risk faktörü olmayan hastalar	PAH ya da KTEPH ile ilişkili risk faktörü olan hastalar
Düşük	Alternatif tanılar düşünülmelidir	Ekokardiyografik takip düşünülmelidir
Orta	Alternatif tanılar ve eko takibi düşünülmelidir PH için ileri değerlendirme de düşünülebilir	Sağ kalp kateterizasyonu dahil ileri değerlendirme yapılması düşünülmelidir
Yüksek	Sağ kalp kateterizasyonunu da içeren, ileri değerlendirme şarttır	Sağ kalp kateterizasyonunu da içeren, ileri değerlendirme şarttır

2.1.8.5. Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi

Pulmoner hipertansiyon tanısı konduktan sonra KTEPH varlığını araştırmak için ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi yapılmaktadır. Özellikle tecrübesiz merkezlerde duyarlılığı bilgisayarlı tomografi (BT)'den daha yüksek olduğu için, KTEPH hastalarını saptamada ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi öncelikli tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır(Tunariu ve ark., 2007). Bir çok Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi non-diagnostik saptansa da, normal ya da düşük olasılıklı pulmoner tromboemboli (PTE) sonucu alınması durumunda KTEPH tanısı %90–100 duyarlılıkla ve %94–100 özgüllükle dışlanabilmektedir. PAH hastalarında ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi normal çıkabilir, ancak periferde küçük damarlarda ventilasyon ve perfüzyonun eşleşmediği, segmental olmayan küçük defektler de saptanabilir. Bu defektler pulmoner veno-oklüzif hastalıkta (PVOH) da saptanabilir.

2.1.8.6. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi

Tomografik görüntüleme, vasküler, akciğer parenkimal, kardiyak ve mediastinal bir çok patoloji hakkında önemli bilgiler verir. Pulmoner hipertansiyon şüphesi hakkında (PA ve SağV genişlemesi), KTEPH ve akciğer parankimal hastalık gibi nedeni hakkında

ya da altta yatan etyolojik hastalık hakkında ipuçları verebilir (ör.: sklerodermada özofageal dilatasyon, pulmoner venöz dönüş anomalisi gibi kardiyak anomaliler) ve hatta prognostik bilgiler sağlayabilir (Rajaram ve ark., 2015).

Herhangi bir nedenle yapılmış bir bilgisayarlı tomografide (BT) artmış PA çapı (≥ 29 mm), PA:Asendan aort çapı oranının yükselmesi (≥ 1.0) ve üç ya da lobda segmental arter bronkus oranının 1:1 olması PH tanısı için yüksek spesifiteye sahiptir (Shen ve ark., 2014; Tan ve ark., 1998).

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), akciğer parankimini detaylı olarak görüntüler ve interstisyel akciğer hastalığı, amfizem gibi PH'ye neden olan patolojilerin tanısını kolaylaştırır. BT'de yaygın santral buzlu cam görünümü ve interlobüler septumlarda kalınlaşma, karakteristik özellikteki interstisyel ödem değişiklikleri PVOH'u düşündürür ve ayrıca lenfadenopati, plevral değişiklikler ve plevral efüzyonu gösterebilir (Resten ve ark., 2004).

KTEPH hastalarında cerrahi tedavinin uygunluğunu belirlemede kontrastlı BT anjiyografi kullanılmaktadır. BT anjiyografide, pulmoner arterlerde tam tıkanma, bantlar ve ağ görünümü; tipik anjiyografik KTEPH bulguları olarak kabul edilmektedir. Bu bulgularla birlikte intimal düzensizliklerin görülmesi doğru ve digital subtraction angiografi (DSA) kadar güvenilir biçimde KTEPH'i saptayabilmektedir. Bu yöntemle bronşial arterlerden olan kollateraller de saptanabilir (Darvetelle ve ark., 2004; Reichelt ve ark., 2008).

Geleneksel pulmoner angiografi hala bir çok KTEPH hastasında pulmoner arter endarterektomi veya balon angioplastiden fayda görecekt hastaların belirlenmesinde kullanılması gerekmektedir (Fedullo ve ark., 2001).

2.1.8.7 Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

Kardiyak MRG SağV boyutları, morfolojisi ve işlevinin değerlendirilmesini sağlar ve kan akışıyla ilgili atım hacmi, kalp debisi (KD), PA distansibilitesi ve SağV kitlesi gibi özelliklerin non-invazif olarak ölçülmesine olanak verir. Pulmoner hipertansiyon şüphesi olan hastalarda geç godalinyum tutulumu, azalmış pulmoner arter distansibilitesi ve retrograd akım pulmoner hipertansiyon tanısında yüksek prediktif değere sahiptir, ancak tek başına kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) PH tanısını dışlayamaz. Aynı zamanda ekokardiyografik görüntüler yetersizse sol kalp

hastalığı ayırıcı tanısında da yardımcı olur (Peacock, Vonk Noordegraaf, 2013; Swift ve ark., 2012; Swift ve ark., 2013).

Kardiyak MR hastaların başlangıç değerlendirmesi ve takibinde prognostik bilgiler verir (van de Veerdonk ve ark., 2011).

Kardiyak MR ile aynı zamanda pulmoner vasküler yatağın da bir göstergesi olarak pulmoner arteriyel sertlik parametreleri de değerlendirilebilir. Bu parametrelerin bozuk olması ileride PH progresyonu açısından şüphe doğurur (Javier ve ark., 2009).

2.1.8.8. Kan testleri ve immunoloji

Kan testlerinin PH tanısında faydası yoktur, ancak bazı PH formlarının saptanmasında etyolojiye yönelik tetkikler ve son organ hasarını göstermede gerekmektedir. Tüm hastalarda rutin, biyokimya, hematoloji ve tiroid fonksiyon testlerinin bakılması gerekir. Karaciğer fonksiyon testlerinin bakılması gerekir; yüksek hepatik venöz basınca, karaciğer hastalığına ve/veya endotelin reseptör antagonisti (ERA) tedavisine bağlı bozulma olabilir. Altta yatan bağ dokusu hastalığının tespiti için serolojik testler ve insan immünyetmezlik virüsü enfeksiyonu (HIV) saptamak için kan testleri yapılır. KTEPH hastalarında trombofili ile ilgili kan testlerinin yapılması önerilir (ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015).

2.1.8.9. Abdominal ultrason görüntülemesi

Karaciğer sirozu ve/veya portal hipertansiyonun, abdominal ultrason ile güvenilir bir şekilde tanısı konulabilir, ancak portal hipertansiyon dışlanamaz. Kontrast madde uygulaması ve renkli Doppler incelemesiyle tanının doğruluğu artmaktadır (Albretch ve ark., 1999). Portal hipertansiyon tanısında ve dışlanmasında oklüde ve açık hepatik venlerden basınç ölçümlerinin yapılabildiği sağ kalp kateterizasyonu (SKK) en güvenilir yöntemdir (Naeije, 2003).

2.1.8.10. Sağkalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite

PH ve KTEPH tanısını netleştirmek, hemodinamik bozukluk boyutunu değerlendirmek ve pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini tespit etmek için SKK yapılmaktadır. SKK ile sistolik, diyastolik ve ortalama pulmoner arter basıncı, SağA basıncı, pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) ve SağV basınçları ölçülebilir. Deneyimli merkezlerde morbidite (%1.1) ve mortalite (%0.055) oranları düşüktür (Hooper ve ark., 2006). KD ölçümü için genellikle termodilüsyon ve Fick yöntemleri, bazen de biyoempedans yöntemi kullanılmaktadır. Sistemik-pulmoner şant varsa Fick yöntemi

kullanılmalıdır. Superior vena kava, PA ve sistemik arter kan örneklerinde oksijen satürasyonu belirlenerek PVD hesaplanmalıdır. oPAB, PKUB ve PVD hesaplanarak, prekapiller ve postkapiller gibi hemodinamik parametreler ortaya konularak tanısal değerlendirme de yapılabilir; ancak ESC/ERS 'nin ortak yayınladığı pulmoner hipertansiyon klavuzunda, SKK diğer tetkikler tamamı yapıldıktan sonra yapılması önerilmektedir.

PH'da tanısal SKK yapılırken, uzun süreli kalsiyum kanal blokleri (KKB) tedavisinden fayda sağlayacak hastaları saptamak için vazoreaktivite testi sadece PAH, kalıtsal PAH, ve ilaç ilişkili PAH hastalarına uygulanması önerilmektedir (ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015). Akut vazodilatatör testinde kısa etkili, güvenli ve kolay uygulanabilen, sistemik etkileri olmayan ya da sınırlı olan ilaçlar kullanılmalıdır. Standart olarak kullanılan ajan inhale nitrit oksittir (NO), alternatif olarak intravenöz (i.v) epoprostenol veya i.v adenozin ya da inhale ilioprost kullanılabilir. Kalp debisinin arttığı ya da değişmediği şartlarda, uygulanmadan sonra oPAB değerinde ≥ 10 mmHg azalma ile mutlak oPAB değerinin ≤ 40 mmHg olması durumunda vazoreaktivite yanıtı pozitif olarak kabul edilmektedir. Bu şartları PAH hastalarının yalnızca %10'u karşılayabilmektedir. Pozitif yanıt veren İPAH hastalarının da yaklaşık yarısında KKB'lere uzun süreli pozitif yanıt alınmaktadır ve yalnızca bu olgularda KKB tedavisinin devam ettirilmesi önerilmektedir (Sitbon ve ark., 2005).

SKK, PAH tanısı ve tedavi kararını desteklemek amacıyla, PAH tedavisinde kullanılan ilaçların başarısını ölçmek amacıyla, konjenital kalp hastalıklarında düzeltme operasyonu kararını verebilmek için, sol kalp hastalığı ve akciğer hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda eğer organ nakli planlanıyorsa, KTEPH hastalarında tanıyı doğrulamak ve tedavi kararını desteklemek için yapılması önerilir (ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015).

2.1.8.11 Genetik testler

Genetik testlerin sadece sporadik ya da kalıtsal PAH oldularına, PVOH ve pulmoner kapiller hemajiomatozis (PKH) hastalarına, hastalığa neden olan mutasyonu taşıması ihtimali yüksek olması nedeni ile yapılması önerilmektedir. İlk olarak en fazla saptanan mutasyon olması nedeni ile BMPR2 mutasyonu, negatif saptanırsa <40 yaş PAH hastalarında ailede herediter hemorajik telenjiektazi öyküsü varsa ACVRL1 ve ENG

genleri bakılmalıdır. Eğer bunlarda patoloji saptanmazsa daha nadir görülen mutasyonlar kontrol edilebilir (r: KCNK3, CAV1).

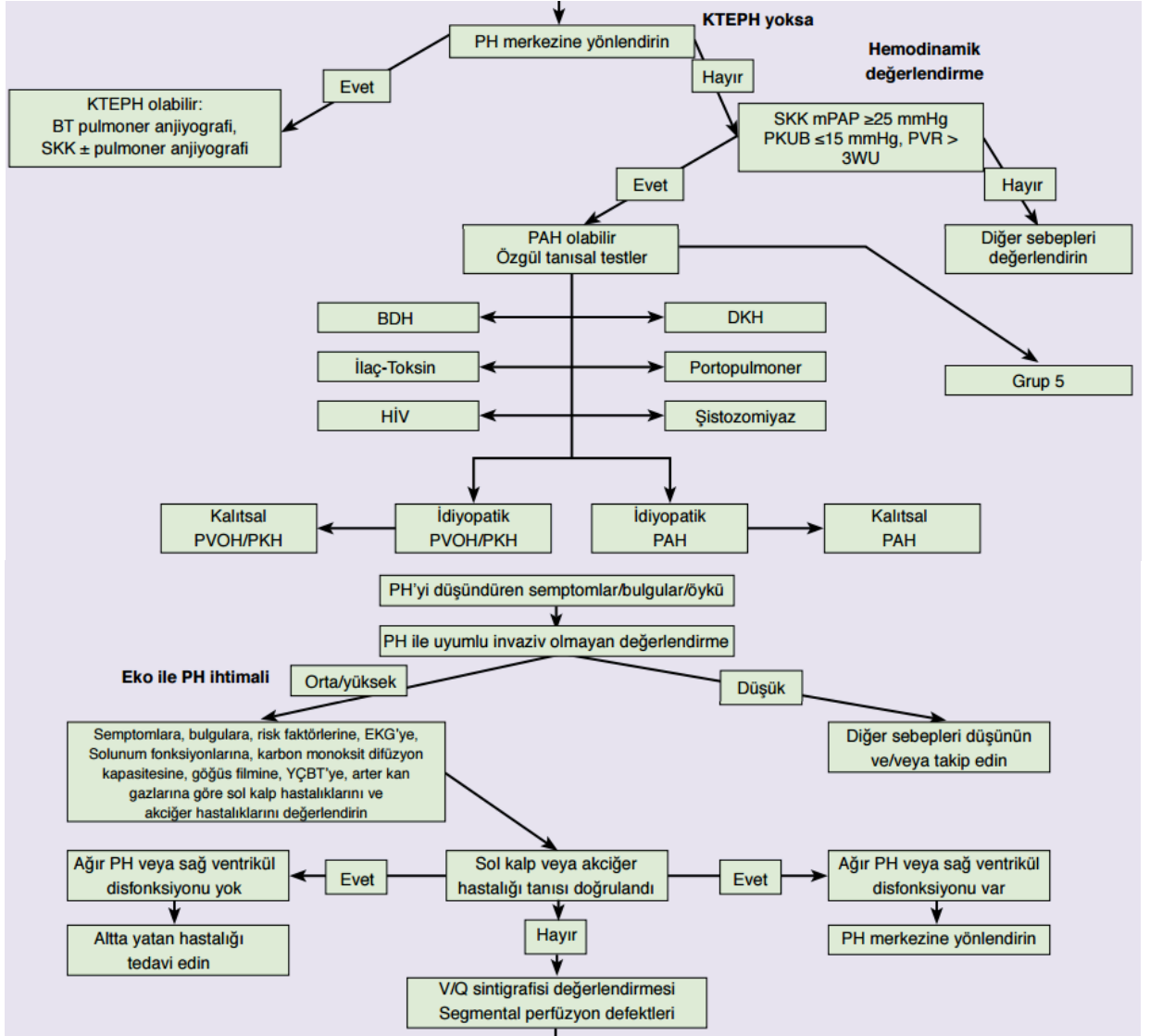
Sporadik ya da ailesel olsun, PVOH/PKH hastalarında EIF2AK4 mutasyonu bakılması önerilir. Biallelik mutasyon saptanması halinde histopatolojik doğrulama gerekmektedir tanı netleşmiş olur(Eyries ve ark., 2014).

2.1.8.12 Tanısal algorima

Semptom ve bulguları PH ile uyumlu olan hastalarda öncelikle daha sık karşılaşılan nedenler dışlandıktan sonra, daha nadir nedenler araştırılmalı, invazif tetkikler en son yapılmalıdır.

Klinik olarak PH şüphesi olan hastalarda birinci sıra non-invazif tetkik olarak ekokardiyografi yapılması, ekokardiyografik şüphe orta ve yüksek ise önce sol kalp hastalığı ve akciğer hastalıklarının dışlanması, ardından ventilasyon perfüzyon sintigrafisi (V/Q sintigrafisi) yapılması, eğer KTEPH'de dışlanmışsa, SKK yapılarak etyolojik nedenin saptanması üzerine tetkiklerin yapılması önerilir. Son olarak aile yks, BDH, DKH, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon, hemolitik anemi ya da PAH'la ilişkilendirilen ilaç veya toksin kullanım öyküsü gibi PAH gelişimiyle bağlantılı durumları ve risk faktörleri bulunan hastalar dikkatle araştırılmalıdır.

Şekil 2.1. ESC/ERS pulmoner hipertansiyon klavuzunda önerilen tanısal algoritma



(ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015 kaynak gösteren TKD arşivinden alınmıştır.)

2.1.9. Hastalık ciddiyetinin belirlenmesi

PH hastalarında tedaviye ilişkin kararlar verilmeden önce hastalığın ciddiyet derecesi değerlendirilmelidir. Hastanın klinik durumunun değerlendirilmesi ilk tedavinin seçilmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve gerekiyorsa tedavi değişikliği ve kombinasyon tedavilerinin başlanmasında belirleyici bir rol oynar (ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015).

2.1.9.1. Klinik parametreler, görüntüleme ve hemodinamikler

Klinik ölçümler PH'da hastalığın ciddiyetini değerlendirme, düzelme, kötüleşme ya da stabilite açısından değerlendirmede anahtar rol oynarlar. Temel nokta, takiplerde egzersiz kapasitesindeki değişiklikler, göğüs ağrısı epizodları, aritmi, hemoptizi, senkop, ilaç tedavisindeki değişiklikler ve ilaç uyumunun sorgulanmasıdır. Fizik muayenede santral ve periferik siyanozun varlığı, genişlemiş juguler venler, ödem, asit, plevral efüzyon, kan basıncı, kalp hızı ve ritim hakkında bilgiler verir.

Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı (DSÖ-FS) gözlemciler arası değişkenlik olsa da, sağkalım açısından sadece tanıda değil aynı zamanda takipte de en güçlü tahmin göstergesi olmaya devam etmektedir (Barst ve ark., 2013). DSÖ-FS'da kötüleşme hastalık progresyonunun en önemli belirleyicisidir.

Tablo 2-7. DSÖ fonksiyonel sınıflaması

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

Ekokardiyografik değerlendirme, sağ ventrikül fonksiyonları egzersiz kapasitesinin ve sonlanımının anahtar belirleyicisi olması nedeni ile önemli bir takip aracı olmaya devam etmektedir. Yaygın inanışın aksine, tahmini sistolik pulmoner arter basıncının (sPAB) prognostik önemi yoktur ve tedavi kararları ile ilgili değildir (Nickel ve ark., 2012; Sitbon ve ark., 2002). sPAB'ın artması kötüleşmenin, azalması iyileşmenin göstergesi değildir. Ekokardiyografik ölçümlerde, özellikle SağV ve SağA alanı, triküspit yetmezlik akımının büyüklüğü, SolV eksantrite indeksi ve SağV kontraktilite özellikleri belirtilmelidir. SağV kontraktilite özellikleri bir çok yöntemle yapılabilir; SağV longitudinal sistolik strain/strain hızı, SağV fraksiyonel alan değişimi, Tei indeks ve triküspit anuler plane sistolik ekskürsion (TAPSE) ölçümü gibi. (Bustamate-Labarta ve ark., 2002; Fine ve ark.,2013; Raymond ve ark., 2002; Sachev ve ark., 2011). TAPSE < 16 mm olması SağV sistolik fonksiyon bozukluğunu gösterir. TAPSE'nin 14 mm'den küçük olması mortalitenin bağımsız bir öngördürücü kriteridir (Kjaergaard ve ark.,2007). Ek olarak egzersiz sırasında sPAB'ın ≥ 30 mmHg yükselmesinin son zamanlarda yapılan çalışmalarda daha iyi SağV fonksiyonları olduğunu gösterdiği saptanmış, kontraktik rezerv olarak adlandırılan bu özelliği bağımsız bir prognostik marker olduğu gösterilmiştir (Grunig ve ark., 2013).

İstirahat halinde SKK ile elde edilen hemodinamik verilerin prognostik önemi vardır, bu parametreler PA oksijen satürasyonu, SağAB, KD, PVD ve belirgin bir vazoreaktivite yanıtı bulunmaktadır. oPAB vazoreaktivitesi olan hastalar hariç prognostik öneme sahiptir (D'alonzo ve ark., 1991, Benza ve ark., 2010). Hastaların takibinde ne aralıklarla SKK yapılacağı net değildir; ancak genel kanaat dah çok non-invazif takip yapılması ve yapılacak SKK'nun hastanın tedavi stratejisini etkileyeceği düşünülüyorsa yapılması yönündedir (ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015).

2.1.9.2. Egzersiz kapasitesi

Hastalarda egzersiz kapasitesini belirlemek için an yaygın olarak 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve submaksimal kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) kullanılır.

6DYT teknik açıdan basit, ucuz, tekrarlanabilir ve her klinikte yapılabilecek standartlaştırılmış bir testtir. 6DYT bir çok parametreden etkilenebilir; cinsiyet, yaş, boy, kilo, komorbiditeler, oksijen ihtiyacı, öğrenme eğrisi ve motivasyon gibi. Yine de beklenen değer yüzdelikleri verilmek yerine kesin sayılar verilmektedir, fakat tüm

hastaları kapsayacak hiçbir kestirim değeri yoktur. 6DYT'de hastaların efor seviyesini belirlemek için Borg skorunun kullanılması önerilmektedir (ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015). Bazı çalışmalar periferik oksijen ölçümlerinin ve kalp hızı cevabının 6DYT sonrasında prognostik gücü artırabileceğini göstermektedir (Paciocco ve ark.,2001; Provencher ve ark.,2006).

KPET testinde her basamakta sürekli olarak gaz değişimi ve ventilasyon kaydedilmektedir. Pulmoner hipertansiyon hastalarında tipik patern; düşük parsiyel karbondioksit basıncı (PO_2), karbondioksit için yüksek solunumsal eşdeğer (VE/VCO_2), düşük doruk oksijen alımıdır. PH hastalarında KPET'de bir çok parametrenin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir, ancak bunlar içinde en yaygın kullanılanı doruk oksijen alımıdır (peak VO_2). Wensel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; KPET yapılan İPAH hastalarında doruk oksijen kullanımının (<10.4 ml $O_2/kg/dk$) ve egzersiz sırasında doruk sistolik arteriyel basıncının (<120 mmHg) bağımsız kötü prognoz göstergeleri olduğu belirlenmiştir (Wensel ve ark., 2002). KPET'ten alınan diyagnostik ve prognostik bilgiler, 6DYT'den alınanlara eklenir (Wensel ve ark., 2013).

2.1.9.3 Biyokimyasal parametreler

Bu alanda bir çok biyomarker çalışılmasına rağmen, PAH ve pulmoner vasküler remodelling için spesifik bir belirteç yoktur. Bu belirteçleri; vasküler disfonksiyonun markerleri [asimetrik dimetilarginin(ADMA), endotellin-1, angiopietinler, von Willebrand faktör], inflamasyon markerleri (CRP, İnterlökin 6 ve kemokinler), miyokardiyal stres markerleri [Atrial natriüretik peptid(ANP), Beyin natriüretik peptid (BNP), NTproBNP, troponin], düşük KD ve/veya doku hipoksisinin markerleri [pCO_2 , ürik asit, büyüme ve farklılaşma faktörü-15 (GDF15), osteopontin], sekonder organ hasarının markerleri (kreatinin ve bilirubin) şeklinde gruplandırılabilir.

Liste çok uzun olmasına rağmen rutin pratikte en sık BNP ve NTproBNP kullanılmakta ve çalışmalarda değerlendirilmektedir. ANP ve BNP, miyokard duvar stresine yanıt olarak salınan, vazodilatasyon ve natriüze neden olan protein yapısında belirteçlerdir. BNP sentezindeki en son adım, öncülü olan yüksek molekül ağırlıklı proBNP'nin biyolojik olarak aktif olmayan N-terminal segmentine (NT-proBNP) ve düşük molekül ağırlıklı BNP'ye ayrılmasıdır. NT-proBNP'nin yarılanma ömrü daha uzundur. PH'de başlıca ölüm nedeni SağV yetersizliğidir ve BNP/NT-proBNP düzeyleri SağV işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır. BNP

değerinin 180 pg/ml ve NT-proBNP değerinin 1400 pg/ml üzerinde olmasının, uzun dönemde kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Nagaya ve ark., 1998). Aynı zamanda izlemde NT-proBNP düzeylerinde artış olması da kötü prognozu gösterirken, düşük ve stabil ya da azalan BNP/NT-proBNP değerleri başarılı hastalık kontrolünü göstermektedir (Williams ve ark, 2006).

2.1.9.4. Kapsamlı prognostik değerlendirme ve risk ölçümü

Pulmoner hipertansiyon hastalarının takiplerinin yapıldığı merkezlerde hastalar sadece bir parametre ile değerlendirilemez hastaların kapsamlı değerlendirilmesinin yapılması gerekir. 2015 yılında yayımlanan ESC/ERS pulmoner hipertansiyon kılavuzunda her kontrolde hastaların değerlendirilmesinde şu soruların sorulması önerilir ;

- Son değerlendirmeden sonra klinik kötüleşmenin herhangi bir kanıtı var mı?
- Eğer kötüleşme varsa bu PH hastalığının progresyonundan mı yoksa konkomitan hastalık dolayısıyla mı?
- SağV fonksiyonları stabil mi, yetersizlik var mı?
- Risk değerlendirmesinde hangi seviyede ?

Pulmoner hipertansiyon risk ölçümü Tablo 2-8 de gösterilmiştir.

Tablo 2-8: Pulmoner hipertansiyon risk ölçümü

Prognoz değişkeni (1 yıllık beklenen mortalite)	Düşük risk <%5	Orta risk %5-10	Yüksek risk >%10
Sağ kalp yetmezliğinin klinik bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomlarda kötüleşme	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Nadiren	Israrcı
DSÖ-FS	I,II	III	IV
6DYT	>440m	165-440m	<165m
KPET	Tepe VO ₂ >15 (beklenenin>%65) VE/VCO ₂ eğim<36	Tepe VO ₂ 11-15 (beklenenin%35-65) VE/VCO ₂ eğim36-44.9	Tepe VO ₂ <11 (beklenenin<%35) VE/VCO ₂ eğim≥45
Natriüretik peptitler	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Görüntüleme (Ekokardiyografi, Kardiyak MR)	SağA<18 cm ² Perikardiyal efüzyon yok	SağA18-26 cm ² Perikardiyal efüzyon yok ya da az	SağA>26 cm ² Perikardiyal efüzyon var
Hemodinami	SağAB<8mmHg KI≥2,5lt/dk/ m ² SvO ₂ >%65	SağAB 8-14 mmHg KI 2-2.4 lt/dk/ m ² SvO ₂ %60-65	SağAB>14mmHg KI<2 lt/dk/ m ² SvO ₂ <%60

(ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015)

Hastaların 1 yıllık mortalite beklentileri değerlendirilirken; sağ kalp yetersizliği klinik bulguları, semptomlarda progresyon, senkop , DSÖ-FS, 6DYT, KPET, BNP, NTproBNP düzeyleri, görüntüleme ve hemodinamik monitorizasyonla değerlendirilirken aynı zamanda aslında her hasta için, yaş, cinsiyet, komorbiditeleri, PH etyolojik faktörü de göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalara yapılabilecek bir çok takip parametresinin hangilerinin ne zaman yapılacağı tam olarak açık değildir, klinik duruma göre belirlemek gerekir; ancak 2015 yılı ESC/ERS pulmoner hipertansiyon klavuzunda önerilen takip tetkikleri Tablo 2.9'da verilmiştir.

Tablo 2.9. Pulmoner hipertansiyon hastalarının takiplerinde yapılan invazif ve non-invazif testler ve süre aralıkları

	Başlangıçta	Her 3-6 ay	Her 6-12 ay	Tedavi değişikliği sonrası 3-6 ay	Klinik kötüleşme durumunda
Medikal değerlendirme ve DSÖ-FS	+	+	+	+	+
EKG	+	+	+	+	+
6DYT	+	+	+	+	+
KPET	+		+		+
Ekokardiyografi	+		+	+	+
Temel lab	+	+	+	+	+
Geniş lab	+		+		+
Kan gazı analizi	+		+	+	+
SKK	+		+	+	+

(ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015)

Temel laboratuvar parametreleri; hemogram, OAK tedavisi alanlarda INR ölçümü, kreatinin, sodyum, potasyum, AST/ALT (endotelin reseptör antagonisti [ERA] kullananlarda), bilirubin, BNP/NTproBNP'yi içermelidir.

Geniş laboratuvar parametreleri ; temel laboratuvar parametrelerine ek olarak TSH, troponin, ürik asit, demir parametreleri (demir, ferritin, transferin reseptörü) ve hastanın ihtiyacına göre ek testleri içermelidir.

Bazı merkezler SKK belirli aralıklarla rutin olarak yapmaktadır, ancak kılavuza göre SKK ile ilgili öneriler klinik durumla birleştirilmelidir (ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015).

2.1.9.5. Tedavi hedefleri ve takip stratejisi

PAH hastalarında tedavinin temel hedefi hastaları düşük riks sınıfında tutmaktır; bu durum hastalarda iyi egzersiz kapasitesi, iyi yaşam kalitesi, iyi SağV fonksiyonları ve düşük mortalite ile ilişkilidir. Hastalar mümkün olduğu kadar DSÖ-FS II seviyesinde tutulmaya çalışılır. 6DYT ile ilgili bir çok çalışmada bir çok hedef değer sunulmuştur; >380m, >440m, >500m gibi (Benza ve ark., 2010; Sitbon ve ark., 2002; Ritch ve ark., 2013). Şu anki kılavuzlar, 5. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda son zamanlarda Benza ve arkadaşları tarafından yapılmış büyük kohort çalışmasının sonucu olarak kabul edilen >440 m kestirim değerini önermektedir (Benza ve ark., 2010).

Tüm bunlara rağmen hastaların yaşları, eşlik eden komorbiditeleri ve hastalık ciddiyeti de göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmiş tedavi hedefleri kullanmakta fayda vardır (ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015).

2.1.10 Tedavi

Son on yılda PAH'ta spesifik ilaç tedavileri ile olumlu sonuçlar alınsa da, hastalığın uzun süreli doğası gereği tedavisinin kompleks şekilde, deneyimli merkezler tarafından yürütülmesini önemle vurgulamaktadır. Tedavi stratejisi üç basamağa ayrılabilir; (Galie`ve ark., 2013)

1- Başlangıçta genel önlemler (fiziksel aktivite ve rehabilitasyonun izlenmesi, doğum kontrolü, postmenapozal hormon tedavisi, enfeksiyonlardan korunma, psikososyal destek, tedaviye uyum, genetik danışma ve seyahat), destek tedavileri (OAK, diüretik, oksijen, digoksin) , vazoreaktivite testinin de yapılması planı ile uzmanlaşmış bir merkeze sevk

2- İkinci basamakta, vazoreaktif olan hastalara yüksek doz KKB tedavisi ve vazoreaktif olmayanlara spesifik tedavi tekli ya da kombinasyon şeklinde başlanması ve prognostik değerlendirmenin yapılması

3- Üçüncü kısımda ise hastaların tedaviye cevabının değerlendirilmesi; kombinasyon tedavisinin rolünün değerlendirilmesi, transplantasyon açısından değerlendirme

2.1.10.1 Genel Önlemler

PAH hastalarına günlük yaşamdaki genel uğraşlar konusunda danışmanlık yapılmalıdır. Hayatı tehdit eden ciddi bir hastalık olması nedeni ile bu hastalarda belirli seviyelerde sosyal izolasyon tespit edilmiştir (Loewe ve ark., 2004). Hastaların ve ailelerin destek gruplarına katılmaya teşvik edilmesi özgüven ve grubun pozitif etkilerinin içselleştirilmesi ile yararlı katkılar sağlayabilir (Guillevin ve ark., 2013).

PAH hastalarında gebeliğin önlenmesi önerilir ve büyük önem taşır (Duarte ve ark., 2013)

Hastaların influenza ve pnömoniden aşı yapılması ile korunması önerilmektedir. Gözlemci eşliğinde egzersiz eğitimi, medikal tedavi altındaki ve fiziksel olarak dekondüsyone olan PH hastalarında önerilmektedir (Becker-Grunig ve ark., 2013)

PAH hastalarında uzun uçuşlarda oksijen ihtiyacını belirleyecek çalışma yoktur. Ancak, hastalar oksijen desteği olmadan 1500-2000 metrenin üzerine çıkmamalıdır. DSÖ-FS 3 ve 4 hastalarda ve arteriyel oksijen basıncı sürekli olarak <8 kPa (60 mmHg) olanlarda uçuş sırasında oksijen inhalasyonu uygulanması çok eski çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır (Weitzenblum ve ark., 1985).

Elektif cerrahilerde PH hastalarında mümkünse epidural anestezinin genel anestezide tercih edilmesi önerilir (Meyer ve ark., 2013).

2.1.10.2 Destek tedavisi

Sadece İPAH, KPAH ve anoreksijenlere bağlı PAH hastalarında oral antikoagülasyonu destekleyen kanıtlar mevcuttur, bu hastalarda oral antikoagülasyon önerilir ancak bu çalışmalar tek merkezli ve retrospektif çalışmalara dayanmaktadır (Fuster ve ark., 1984; Rich ve ark., 1992). İPAH hastalarında hedef INR (uluslararası normalleştirilmiş oran) 2.0-3.0 arasındadır. Direkt oral antikoagülanların (direkt trombin inhibitörleri ve antiFaktör Xa'lar) PAH tedavisindeki rolü henüz bilinmemektedir.

Sıvı retansiyonuna bağlı dekompanse sağ kalp yetersizliği bulguları; santral venöz basınç artışı, karaciğer konjesyonuna bağlı hepatomegali, asit ve periferik ödemli olan hastalarda semptomları gidermek amaçlı, konuyla ilgili randomize kontrollü

çalışmalar olmasa da diüretik ve aldosteron antagonistleri verilebilir. Hipovolemi, prerenal azotemi ve elektrolit bozuklukları açısından hastalar dikkatlice takip edilmelidir.

Oksijen tedavisinin PVD'i azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen sürekli oksijen desteğinin faydalı olduğunu göstermek için randomize kontrollü çalışma (RKÇ) yoktur. KOAH ilişkili PH hastalarında arteriyel kan O₂ basıncı sürekli olarak 8 kPa'nın (60 mmHg) altında olan hastalara günde en az 15 saat boyunca >8 kPa'lık bir arteriyel kan O₂ basıncı elde etmek için O₂ uygulanması tavsiye edilmektedir (Weitzemblem ve ark., 1985).

Diğoksin'in İPAH hastalarında akut olarak kalp debisini artırdığı gösterilse de uzun süreli kullanımında etkinliği bilinmemektedir (Rich ve ark., 1998). PAH hastalarında gelişen atriyal taşiaritmilerin tedavisinde, ventrikül hızını yavaşlatmak için kullanılmaktadır. Anjiotensin dönüştücü enzim inhibitörleri (ADEi), anjiotensin reseptör blokerleri (ARB), beta blokerler ya da ivabradinin PH'da kullanımını ve güvenliliğini destekleyecek inandırıcı deliller yoktur.

PH hastalarında demir eksikliği çok sık görülmektedir ve demir eksikliğinin kendisi, aneminin varlığından ve ciddiyetinden bağımsız olarak azalmış fonksiyonel kapasite ve artmış mortalite ile ilişkilidir (Rhodes ve ark., 2011; Ruiter ve ark., 2011). Bu yüzden artık geniş laboratuvar tetkikleri içerisinde demir parametrelerinin bakılması önerilmektedir. Bazı çalışmalarda oral absorpsiyonun bu hastalarda azalmış olması nedeni ile intravenöz (IV) demir replasmanının daha faydalı olacağı ve tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir (Rhodes ve ark., 2011; Viethen ve ark., 2014).

2.1.10.3. Spesifik ilaç tedavisi

2.1.10.3.1. Kalsiyum kanal blokerleri

İPAH hastalarının çok küçük bir kısmında, KKB'den fayda göreceğini gösteren vazodilatasyon testinde pozitiflik saptanır (Rich ve ark., 1992). Sadece İPAH, KPAH ve anoreksijenlere bağlı PAH hastalarına yapılan vazoreaktivite testi sonucu pozitif saptanan olgulara başlanması önerilmektedir. Bu hastaların yaklaşık yarısının KKB tedavisinden uzun süreli fayda gördüğü bildirilmiştir. Bu amaçla özellikle vurgulanan ilaçlar nifedipin, diltiazem ve daha nadir olarak amlodipindir (Sitbon ve ark., 2005). İlaçların seçimi daha çok bazal kalp hızına göre yapılır. Bu ilaçların İPAH'ta etkinliği için görece yüksek dozlar kullanmak gerekir. Nifedipin günde 120-240 mg, diltiazem günde 240-720 mg uygulanmakta, amlodipin dozu ise 20 mg'a kadar çıkılabilmektedir. Tedaviye düşük

dozlarda başlanıp, yavaşça doz artırılarak tolere edilebilen maksimum doz ile devam edilmesi önerilmektedir. Doz kısıtlayıcı özellikleri hipotansiyon ve periferik ödemdir. Tedaviye başladıktan 3-4 ay sonra hastalar güvenlik ve etkinlik açısından SKK'da içeren tam bir tekrar değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Hastalarda ciddi hemodinamik düzelme olmazsa DSÖ-FS I-II seviyesine gelinmezse ek PAH tedavisi düşünülmelidir. Bu hastalarda KKB'nin kesilmesine bağlı klinik kötüleşme olabileceği için kombinasyon tedavisi önerilir (Galié ve ark., 1995).

2.1.10.3.2. Endotelin reseptör antagonistleri

PAH hastalarında plazma ve akciğer dokusunda endotelin sisteminin aktive olduğu gösterilmiştir (Giaid ve ark., 1993). Endotelin-1, pulmoner vasküler düz kas hücrelerindeki mitojenik ve vazokonstrüktör etkilerini iki ayrı reseptör izoformu olan endotelin-A ve endotelin-B üzerinden oluşturur. ERA olarak kullanılması öneriler ilaçlar; bosentan, ambrisentan, masitentandır.

2.1.10.3.2.1. Bosentan

Oral kullanılan, aktif ilaç formunda endotelin-A ve endotelin-B reseptörlerinin ikisine de etki eder, ERA'lar içinde ilk sentezlenen formdur. Bosentanın 6 büyük RKÇ'de (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY ve COMPASS 2) PAH (İPAH, BDH ve Eisenmenger ile ilişkili PAH) hastalarında değerlendirilmiş ve egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıf, hemodinamik durum, ekokardiyografi ve doppler değişkenleri ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açılarından düzelme sağladığı gösterilmiştir (Channik ve ark., 2001; Galié ve ark., 2006; Galié ve ark., 2008; Humbert ve ark., 2004; Rubin ve ark., 2002). Geri dönüşümlü ve doz bağımlı karaciğer toksisitesi yaklaşık %10 oranında görülür, ayda 1 kez karaciğer fonksiyon testi yapılması önerilir. Diğer olası yan etkileri, baş ağrısı, anemi ve ödemdir.

2.1.10.3.2.2. Ambrisentan

Endotelin-A reseptörü için seçici bir ERA'dır. Ambrisentan bir pilot ve ARIES 1 ve 2 çalışmaları olmak üzere 2 RKÇ'de değerlendirilmiştir. İPAH, BDH ilişkili PAH ve HIV enfeksiyonu ilişkili PAH hastalarında semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve klinik tablonun kötüleşmesine kadar geçen süre açılarından etkin olduğu gösterilmiştir (Galié ve ark., 2005; Galié ve ark., 2008). Karaciğer toksisitesi

diğer ERA'lara göre daha düşüktür (%0.8-3) ve aylık kan tetkikleri ile takibi geerktirmez. Periferik ödem olası yan etkisidir.

2.1.10.3.2.3. Masitentan

Endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonistidir. Macitentan ile tedavi edilen 742 hastanın dahil edildiği Pulido ve arkadaşlarının yaptığı RKÇ'da PAH hastaları arasında morbidite ve mortaliteyle ilgili birleşik sonlanım noktalarında (ölüm, atrial septostomi, akciğer transplantasyonu, IV prostanoid başlanması ve klinik kötüleşme) 3 ve 10 mg'lık dozlarda kullanımda, yaklaşık 100 haftalık takipte azalma ve egzersiz kapasitesinde artış bildirilmiştir (Pulido ve ark. , 2013). Masitentan tedavisine bağlı karaciğer toksisitesi izlenmemiş olup, anemi vakaları bildirilmiştir.

2.1.10.3.3. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve guanilat siklaz stimulatörleri

Fosfodiesteraz tip-5 enzimi, cGMP yıkımından sorumlu enzimdir, bu enzimin inhibisyonu eksprese edildiği yerlerde NO/cGMP yolu üzerinden vazodilatasyona yol açmaktadır. Akciğerlerdeki damarlarda bol miktarda fosfodiesteraz tip-5 bulunduğu için, PAH'ta fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinden (PDE5i) klinik yarar sağlanmaktadır, ayrıca bu ilaçların antiproliferatif özellikleri de vardır (Wharton ve ark., 2005).

2.1.10.3.3.1. Sildenafil

Oral yolla kullanılan, aktif ilaçtır, güçlü ve selektif PDE5 inhibisyonu yapar. Sildenafil ile tedavi edilen PAH hastalarının incelendiği 4 tane RKÇ'da egzersiz kapasitesi, semptomlar ve/veya hemodinamik göstergeler üzerine olumlu sonuçların olduğu gösterilmiştir (Galié ve ark., 2005; Iversen ve ark., 2010; Sastry ve ark., 2004; Singh ve ark., 2006). Sildenafilin önerilen dozu günde 3 kez 20 mg'dır. Sildenafilin yan etkileri vazodilatasyona bağlı olarak hafif ve orta şiddette baş ağrısı, yüzde kızarma ve epistaksistir. Sildenafilin IV formu, oral alamayacak hastalara geçiş tedavisi olarak kullanılabilir (Vachieri ve ark., 2011).

2.1.10.3.3.2. Tadalafil

Günde tek doz kullanılan, selektif PDE5i'dir. Galié ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tadalafilin 2.5, 10, 20 ya da 40 mg dozları ile egzersiz kapasitesi, semptom, hemodinamikler ve klinik kötüleşme üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Galié ve ark., 2009). Yan etkileri sildenafil ile benzerdir.

2.1.10.3.3.3. Vardenafil

Günde iki doz alınan bir diğer PDE5İ'dir. Jing ve arkadaşlarının yaptığı RKÇ'da 66 hastada günde iki kez 5 mg vardenafilin egzersiz kapasitesi, semptom, hemodinamikler ve klinik kötüleşme üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Jing ve ark., 2011). Yan etkileri sildenafil ile aynıdır.

2.1.10.3.3.4. Riosiguat

Riosiguat çözünebilir guanilat siklaz enzimini uyarıp cGMP oluşumuna yol açan ve sonuç olarak vazodilatasyona neden olur, ayrıca prelinik çalışmalarda antiproliferatif ve remodellingi önleyici özellikleri gösterilmiştir. Ghofrani ve arkadaşlarının yaptığı riosiguat ile tedavi edilen 443 PAH hastasının incelendiği RKÇ'de 2.5mg dozun günde 3 keze kadar çıkıldığında egzersiz kapasitesi, DSÖ-FS ve klinik kötüleşme üzerine olumlu sonuçlar izlenmiştir (Ghofrani ve ark., 2013). Riosiguatın PDE5i ile kombine kullanımı, hipotansiyon ve diğer ciddi yan etkileri nedeniyle kontrendikedir.

2.1.10.3.4. Prostatiklin analogları ve prostatiklin reseptör agonistleri

Prostatiklin, endotel hücrelerinin ürettiği , vasküler yatakta güçlü vazodilatasyona neden olan bir ajandır. Bu bileşiğin güçlü antiplatelet özelliği, sitoprotektif ve antiproliferatif özellikleri vardır. PAH'ın patogeneğinde, endotel hücre disfonksiyonu ve azalmış prostatiklin sentezi ve sonuç olarak vazodilatatör etkide yetersizlik vardır (Galié ve ark., 2003). PAH hastalarında prostatiklin kullanımı; farklı farmakokinetik özellikleri, benzer farmakodinamik özellikleri olan sentetik stabil analogları ile yapılmaktadır.

2.1.10.3.4.1. Beraprost

Oral yolla kullanılan, aktif ilaç özelliğinde, sentezlenen ilk prostatiklin analogudur. Avrupa ve ABD'de gerçekleştirilen çalışmalarda egzersiz kapasitesinde 3-6 aylık sürede düzelme izlenirken, hemodinamik yarar ve uzun süreli sonlanım faydası sağlanmamıştır (Barst ve ark., 2003). Sık görülen yan etkileri baş ağrısı, yüzde kızarma, çene ağrısı ve diaredir.

2.1.10.3.4.2. Epoprostenol

Kısa süreli yarılanma ömrü (3-5 dakika) olan, oda sıcaklığında sadece 8 saat stabil kalabilen, kalıcı kateter ve infüzyon pompası aracılığıyla sürekli infüzyon şeklinde uygulanan sentetik prostatiklin analogudur. DSÖ-FS 3 ve 4olan skleroderma ilişkili PAH

hastalarının dahil edildiği 3 RKC'de semptomlarda iyileşme, egzersiz kapasitesinde artış ve hemodinamik iyileşmeler bildirilmiştir. Çalışmalardan birinde ise İPAH hastalarında sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir ve bu özelliğe sahip ilk PAH spesifik ajandır (Barst ve ark., 1996). Yapılan üç çalışmanın meta-analizinde yaklaşık %70 oranında mortalitede azalma izlenmiş, faydalı etkilerinin uzun dönemde de devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca inoperable KTEPH hastalarında da faydası gösterilmiştir (Cabrol ve ark., 2007). Ciddi yan etkileri; lokal enfeksiyonlar, kateter enfeksiyonu , pompa disfonksiyonu ve ayrıca ilaç ilişkili baş ağrısı, yüzde kızarma, bacak ağrısı ve diaredir.

2.1.10.3.4.3. İloprost

Kimyasal olarak stabil formda; IV, inhaler ve oral formları olan prostasiklin analogudur; ancak oral formları PAH'da denenmemiştir. PAH ve KTEPH hastalarında iloprost ile yapılmış çalışmalarda hastaların egzersiz kapasitesi, semptomlar, PVD ve klinik olaylarda iyileşme olduğu gösterilmiştir (Olschewski ve ark., 2002). Yan etkileri yüzde kızarma ve çene ağrısıdır.

2.1.10.3.4.4. Treprostinil

Epoprostenol'ün kimyasal yapısı oda sıcaklığında uygulamaya yetecek şekilde stabil olan bir trisiklik benzidin analogudur. Rutinde IV ve subkütan formları kullanılır. Treprostinil ile yapılan bir RKC'de egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve semptomlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Simonneau ve ark., 2002). En önemli yan etkisi uygulama yerinde oluşan ve doz kısıtlamasına neden olan ağrıdır.

2.1.10.3.4.5. Seleksipag

Oral kullanılabilen selektif prostasiklin IP reseptör agonistidir. Yapılan çalışmalarda monoterapi olarak, ERA ve/veya PDE5i ile kombinasyon tedavisinde mortalite ve hastane yatışı ve kötüleşmeyi de içeren birleşik sonlanım noktasında anlamlı faydasının olduğu gösterilmiştir.

PAH spesifik tedaviler ve ESC/ERS Pulmoner hipertansiyon kılavuzu tedavi önerileri Tablo 2.10'da gösterilmiştir.

Tablo 2.10. PAH spesifik tedaviler ve kılavuz önerileri

Tedavi		DSÖ- FS 2	DSÖ- FS 3	DSÖ- FS 4	
Kalsiyum kanal blokerleri		I	I	-	
Endotellin reseptör antagonistleri	Ambirsentan	I	I	IIb	
	Bosentan	I	I	IIb	
	Masitentan	I	I	IIb	
PDE5i	Sildenafil	I	I	IIb	
	Tadalafil	I	I	IIb	
	Vardenafil	IIb	IIb	IIb	
Guanilat siklaz stimulatörleri	Riosiguat	I	I	IIb	
Prostasiklin analogları	Epoprostenol	IV	-	I	
	İloprost	İnhale	-	I	IIb
		IV	-	IIa	IIb
	Treprostinil	Subkutan	-	I	IIb
		İnhale	-	I	IIb
		IV	-	IIa	IIb
	Oral	-	IIb	-	
Beraprost	-	IIb	-		
IP reseptör agonisti	Seleksipag	Oral	I	I	-

(ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015'den uyarlanmıştır).

2.1.10.4. Kombinasyon tedavisi

Kalp yetersizliği ve sistemik hipertansiyonda farklı yollara etki eden tedavilerin birlikte kullanımının başarıyı artırması; prostasiklin, endotelin ve NO yolu üzerinden üç farklı sinyal yolunun bulunduğu PAH tedavisi için kombinasyon tedavisi çekici bir seçenek haline gelmiştir. Kombinasyon tedavisi başlangıçta ya da basamaklı tedavinin bir parçası olabilir.

Yapılan RKÇ'lerde klinik kötüleşme riskinde düşme, 6 dakika yürüme mesafesinde (6DYM) uzama oPAB, SağAB, PVD'de düşme saptanmıştır (Galié ve ark., 2010).

Tablo 2.11. Başlangıçta kombinasyon tedavisi için öneriler

Tedavi	DSÖ-FS 2	DSÖ-FS 3	DSÖ-FS 4
Ambrisentan + Tadalafil	I	I	IIb
Diğer ERA + PDE5i	IIa	IIa	IIb
Bosentan + sildenafil + iv epoprostenol	-	IIa	IIa
Bosentan + iv epoprostenol	-	IIa	IIa
Diğer ERA ya da PDE5i + sc treprostiniil	-	IIb	IIb
Diğer ERA ya da PDE5i + diğer iv prostasiklin analogları	-	IIb	IIb

(ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015'den uyarlanmıştır).

Tablo 2.12. Basamaklı tedavi olarak kombinasyon tedavisi için öneriler

Tedavi	DSÖ-FS 2	DSÖ-FS 3	DSÖ-FS 4
Sildenafille masitentan ekle	I	I	IIa
Bosentana riosiguat ekle	I	I	IIa
ERA ve/veya PDE5i 'ne seleksipag ekle	I	I	IIa
Epoprostenole sildenafil ekle	-	I	IIa
Sildenafil ya da bosentana inhale treprostiniil ekle	IIa	IIa	IIa
Bosentana inhale iloprost ekle	IIb	IIb	IIb
Bosentana tadalafil ekle	IIa	IIa	IIa
Sildenafille ambrisentan ekle	IIb	IIb	IIb
Epoprostenole bosentan ekle	-	IIb	IIb
Sildenafille bosentan ekle	IIb	IIb	IIb
Bosentana sildenafil ekle	IIb	IIb	IIb
Diğer ikili kombinasyonlar	IIb	IIb	IIb
Diğer üçlü kombinasyonlar	IIb	IIb	IIb
PDE5i'ne riociguat ekle	III	III	III

(ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015'den uyarlanmıştır).

2.2. İnsan immün yetmezlik virusu enfeksiyonu (HIV)

2.2.1. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1981 yılında bir grup homoseksüel erkekte ve Haiti'den gelen göçmenlerde ölümle sonuçlanan Pnömosistisiscarini (jiroveci) pnömonisi (PCP) ve Kaposi sarkomu vakaları tespit edilmiş ve "AIDS" (Acquired Immune Deficiency Syndrome, Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu) adı ile tanımlanmıştır. 1983 yılında ise AIDS'e neden olan HIV (Human Immunodeficiency Virus, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) izole edilmiştir.

UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS)'ın 160 ülkeden aldığı verilere göre 2015 yılında HIV tanısı olan 36.7 milyon, antiretroviral tedavi alan yaklaşık 17 milyon hasta mevcut. Hastalığın tanımlandığında beri 41 milyon kişi HIV nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Tüm HIV enfekte vakaların %95'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde, %66'sı da Sahra-altı Afrika, Güney ve Güney-doğu Asya'da görülmektedir. Günümüzde HIV/AIDS hastalığı Sahra-altı Afrika'da birinci, dünyada ise 4. ölüm nedeni olarak bildirilmektedir. (Tümer A. 2016)

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, Zührevi Hastalıklar Birimi'ne göre Türkiye'de ilk AIDS olgusu 1985'de bildirilmiş olup 2016 itibarı ile toplam HIV pozitif ve AIDS vaka sayısı 13.181'dir. Türkiyede'ki vakaların 10.515'i 20-49 yaş aralığındadır. Yeni tedaviler ile HIV pozitif bireylerin yaşam ömrü uzamakta olup gelecekte yaşlı HIV pozitif birey sayısı artacaktır.

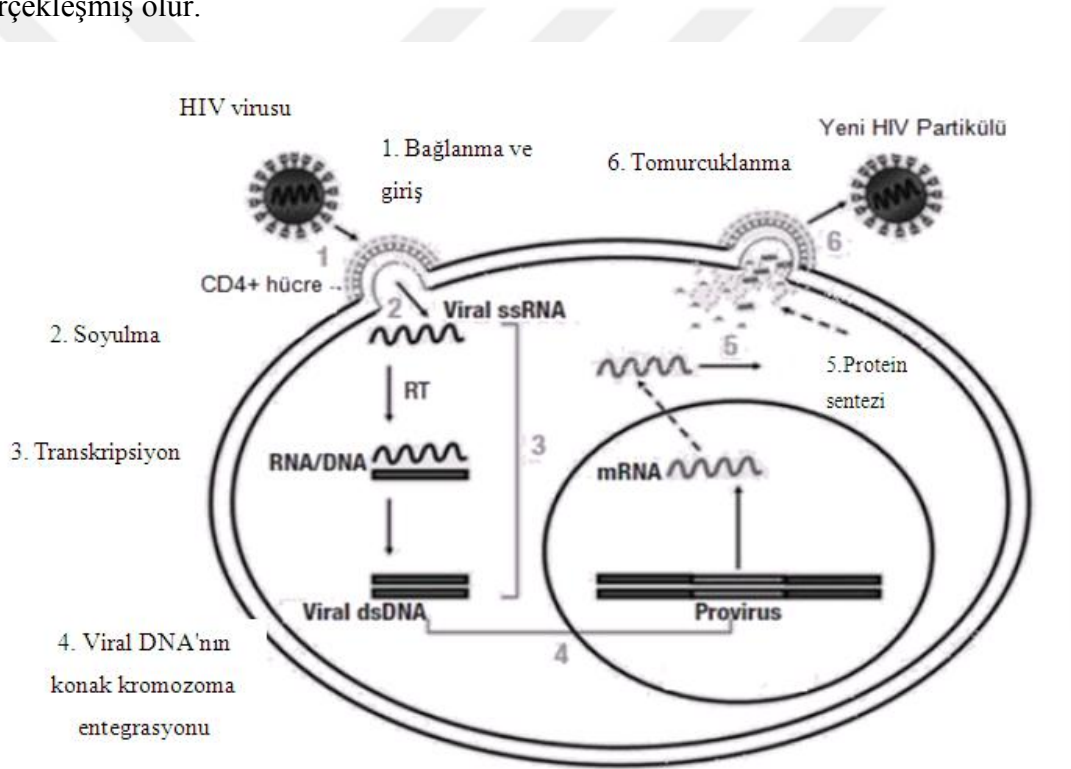
Ülkemiz HIV enfeksiyonu açısından düşük prevalanslı ülkeler arasında yer almaktadır. Ancak her yıl saptanan yeni vaka sayısı Kuzey Amerika ve Avrupa'da önceki yıllara göre azalmakta iken ülkemizde artmaktadır.

2.2.2. Virusun yapısı ve çoğalması

HIV, lentivirüs ailesinden, tek sarmallı RNA içeren zarflı bir retrovirüstür. HIV'in iki serotipi mevcuttur, tüm dünyada yaygın olan HIV -1 ve daha çok Afrika ülkelerinde görülen HIV-2'dir. HIV-2 serotipinin bulaşı daha zayıf ve akkiz immün yetmezlik sendromu (AIDS) gelişim hızı daha yavaştır (Gilbert ve ark., 2003).

HIV konakta makrofaj ve T lenfositlere bağlanabilir. CD4 reseptörünü taşıyan hücreler (CD4+) HIV'in primer hedef hücreleridir. HIV hücreye giriş için CD4 reseptörü ve CCR-5 ve CXCR4 gibi koreseptörlere ihtiyaç duyar. Zarf glikoproteinlerinden olan

gp120, virüsün konak hücre yüzeyinde bulunan CD4 reseptörüne ve koreseptörlere tutunmasında rol oynar. HIV vücuda en çok anogenital, servikovajinal mukoza ve adenoid dokuda bulunan mukozal dendritik hücreleri enfekte ederek girer (Kahn JO, Walker BD, 1998). Zarf glikoproteinlerinden gp41 ise viral membranın konak membranla füzyonunu sağlar ve hücre içine geçiş sağlanmış olur. Virusun içerisinde bulunan revers transkriptaz enzimi ile çift sarmal DNA yapısı elde edilir. Bu DNA çekirdek içerisine girerek proviral DNA'yı oluşturur. Enfekte olan hücre aktif olunca DNA polimeraz II enzimi sayesinde viral genomik RNA'lar ve mRNA'lar sentezlenir. Yapısal, düzenleyici ve aksesuar genlerle protein sentezleri yapılarak tomurcuklanma yoluyla yeni HIV viral partikülleri gelişir (Reitz MS, Gallo RC, 2010). Viral çoğalma bu şekilde altı basamakta gerçekleşmiş olur.



Şekil: 2.2 Viral replikasyonun basamakları (Fanales-Belasio ve ark., 2010)

Replikasyonunu tamamlayan virusler diğer hücreleri enfekte etmeye başlar, öncelikle bölgesel lenf nodlarının tutulumu olur ve ardından viremi dönemi başlar. Viremi dönemi ile birlikte bulaştırıcılık başlar. Konağın hücresel ve humoral immun yanıtı sonucunda haftalar içinde kısmen viremi baskılanır ve kararlı bir seviyeye ulaşır. Kronik sürece girildiğinde CD4 + T hücrelerin sayısı giderek azalır. Bu hücrelerden

salınan IL-2 gibi sitokinlerde azalma oluşur sonuç olarak T hücrelerinin sayı ve fonksiyonları bozulmuş olur. T hücrelerin sayısının azalması ve fonksiyon bozukluğu hücrel ve humoral immüitenin baskılanmasına ve yıllar içerisinde AIDS tablosunun neden olduğu fırsatçı enfeksiyonlar ve maligniteler ortaya çıkar (Rubert ve ark., 2006).

2.2.3. Bulaş yolları

HIV, en fazla kanda olmak üzere genital salgılar, balgam, anne sütü, tükürük, gözyaşı ve beyin omurilik sıvısında saptanır. Bulaşta en sık yollar her türlü cinsel temasla, kan ve kan ürünleriyle, anneden bebeğe bulaş şeklindedir. Bulaş riski; virusun yapısal özelliklerine ve temasta bulunan kişinin HLA yapısına göre değişiklik göstermektedir. HLA B57, B14, B27, B51 bulunan kişilerde AIDS'e gidişin daha yavaş; HLA B37, A23, B49 bulunanların ise daha hızlı olduğu gösterilmiştir (Kaslow ve ark., 1996).

2.2.3.1. Cinsel yolla bulaş

HIV'in en önemli bulaş yolu korunmasız cinsel ilişkidir ve her türlü cinsel temasla (vajinal,anal,oral) bulaşabilmektedir. Bulaş için virüsü taşıyan kişiyle yapılacak tek bir cinsel temas bile yeterlidir. HIV ile infekte kişilerle yapılan cinsel temas sayısı arttıkça, bulaş olasılığı artmaktadır. IV madde bağımlıları, birden fazla cinsel eşi olanlar, sık eş değiştirenler, hemofili, diğer kanama bozukluğu, kronik böbrek hastalığı gibi hastalıkları nedeniyle sık kan verilmek zorunda olan kişilerle yapılan cinsel temasda bulaş riski daha yüksektir. Ayrıca yüksek viral yük, enfeksiyonun fazı, cinsel ilişki sırasında travma, cinsel temasın sıklığı ve tipi, menstürasyon döneminde cinsel ilişki, eşlik eden cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı da bulaş riskini yükseltmektedir (Quinn ve ark. 2000).

2.2.3.2. Kan ve kan ürünleri ile bulaş

Kanda virusun yoğun miktarda bulunması nedeniyle, virüsü taşıyan kişilerden alınmış kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile bulaş riski %90'ın üzerindedir. 1985 yılında virüse karşı oluşan antikorların kanda tespit edilmeye başlanmasıyla, kan ve kan ürünlerinin hastaya verilmeden önce HIV yönünden test edilmesi yasal zorunluluk olmuş ve sonraki yıllarda bu yolla bulaş son derece azalmıştır. Ancak hastalığın yaklaşık 3 ay süren pencere döneminin olması nedeniyle, seyrek de olsa bu yolla geçiş olabilmektedir. Ayrıca damar içi madde alışkanlığı olan kişilerin aynı iğne/enjektörü paylaşımları ile bulaş önemli bir sorun olarak devam etmektedir.

2.2.3.3. Anneden bebeğe bulaş

HIV, gebelik boyunca, doğum sırasında ve emzirme ile anneden bebeğe geçebilir. HIV pozitif anneye antiretroviral ilaç başlanması, doğumdan sonra ise bebeğe aynı ilacın verilmesi ve elektif sezaryen uygulanması ile %20-30 olan bu oran % 8-10'lara düşürülebilmektedir (Connor ve ark., 1994). Emzirme ile bulaş oranı, %10-20'dir. Bu yüzden emzirme önerilmez. Ancak gelişmemiş bölgelerde bebeklerin tek beslenme kaynağı emzirme olduğundan hayati risk göz önünde bulundurularak karar verilmesi önerilir.

2.2.4. Klinik gidiş ve HIV enfeksiyonunun evreleri

HIV'nin bulaşından sonra enfeksiyonun klinik evreleri aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- Virusun bulaşması
- Akut HIV enfeksiyonu (Primer HIV enfeksiyonu ya da serokonversiyon sendromu)
- Kronik HIV enfeksiyonu
 - Asemptomatik
 - Erken semptomatik HIV enfeksiyonu (Önceden AIDS ilişkili kompleks olarak bilinirdi)
 - CD4 hücre sayısının <200 hücre/microlitre(μ L) olduğu AIDS evresi ya da AIDS olarak tanımlanan herhangi bir durum
 - CD4 hücre sayısının <50 hücre/ μ L olduğu ileri HIV enfeksiyonu (Barlet, 2017)

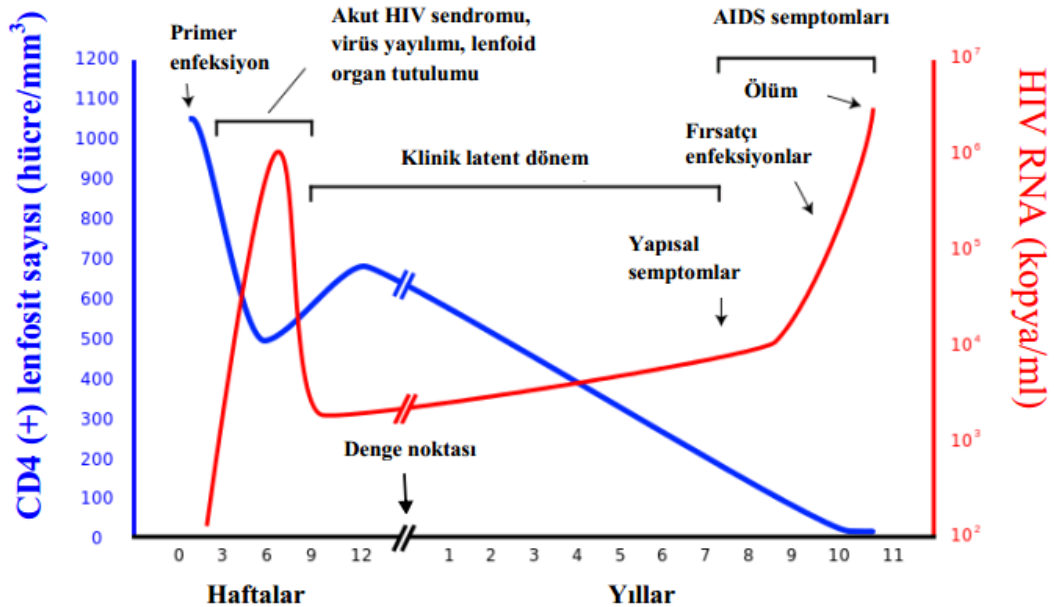
HIV ile temastan sonraki haftalar içinde enfekte olan bireylerin çoğunda ateş, makulopapüller döküntü, oral aft, lenfadenopati, artralji, farenjit, miyalji, kilo kaybı ve halsizlik gibi bulgular gözlenebilir (Vanhems ve ark., 1998). Primer HIV enfeksiyonunun akut semptomatik dönemi yaklaşık bir iki hafta sürer. Hızlı viral replikasyonun ve CD4 hücrelerinin enfekte olduğu erken HIV enfeksiyonunda döneminde viral RNA seviyesi tipik olarak çok yüksektir (> 100.000 kopya / mL) ve CD4 hücre sayısı geçici olarak düşebilir (Barlet, 2017). Ardından bağışıklık cevabının gelişmesi üzerine CD4+ T-Lenfosit sayısı bir miktar tekrar yükselir. Ancak artık bu CD4+ T-lenfositlerin ve diğer bağışıklık sistemi elemanlarının immün cevap kapasitesinde HIV enfeksiyonuna sekonder olarak azalma meydana gelişmiştir (Rosenberg ve ark., 1998).

Serokonversiyon, HIV antijenlerine karşı saptanabilir antikorların gelişimidir. HIV enfeksiyonunun ardından serokonversiyonun zamanlaması, serolojik testin duyarlılığına bağlıdır (Barlet, 2017).

Akut enfeksiyonun ortaya çıkmasından birkaç hafta sonra hasta asemptomatik döneme girer ve hastada persistan generalize lenfadenopati (PGL) gelişir. PGL'de 3-6 ay süreyle inguinal bölge dışında iki ya da daha fazla bölgede büyümüş başka bir nedenle açıklanamayan lenf nodları vardır. Bu dönem kronik HIV enfeksiyonu dönemidir ve antikor bağımlı hücre sel sitotoksite mekanizması ile aktive olan T-Lenfositlerin ve doğal öldürücü (NK) hücreler, HIV ile infekte olmuş hücreleri tanıyıp enfeksiyonu önlemeye çalışır (Bangham, 2009). Bütün savunma mekanizmalarına karşın HIV; antijenik yanıt oluşturma potansiyeli düşük olan hücrelerde yaşayabilmesi, mutasyon özellikleri nedeniyle kronik sistemik bir inflamasyon yaratır. Dönem dönem viremiler yaparak varlığını sürdürür.

Asemptomatik dönem esnasında viral replikasyona ve bağışıklık hücrelerinin sürekli uyarımına bağlı olarak lenfoid dokuların yıkımı CD4+ T-Lenfositlerin sayısında ve immün yanıt kapasitesinde azalmaya neden olur (Ford ve ark., 2009).

Şekil 2.3. HIV enfeksiyonunun klinik seyri



(Fauci ve ark., 1996'dan uyarlanmıştır)

AIDS aşaması kronik HIV enfeksiyonu ve sonuç olarak CD4 hücre sayısının düşmesidir. CD4 sayısının <200 hücre/ μ L olması ya da CD4 hücre sayısından bağımsız olarak "AIDS tanımlayıcı durumlar"ın olması ile tanımlanır. İleri evre AIDS ise enfeksiyon varlığından bağımsız olarak CD4 sayısının <50 hücre/ μ L olması ile tanımlanır.

AIDS tanımlayıcı durumlar

- Kandida enfeksiyonu (bronş, trakea veya akciğer tutulumu)
- Özofageal kandidiyazis
- Servikal kanser (invaziv)
- Koksidiyoidomikoz (dissemine veya ekstrapulmoner)
- Kriptokokkoz (ekstrapulmoner)
- Kriptosporidiyoz (kronik intestinal, bir aydan uzun süreli)
- Sitomegalovirüs (CMV) hastalığı (karaciğer, dalak veya lenf nodu tutulumu hariç)
- CMV retiniti (görme kaybı ile)
- Herpes simpleks'e bağlı kronik ülserler (bir aydan uzun süren), bronşit, pnömoni veya özofajit
- Histoplazmoz (dissemine veya ekstrapulmoner)
- HIV ensefalopatisi
- İzosporiyaz (kronik intestinal, bir aydan uzun süreli)
- Kaposi sarkomu
- Lenfoma (B hücreli non-Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma, primer serebral lenfoma, immunoblastik lenfoma ya da immünolojik fenotipi bilinmeyen lenfoma)
- M. avium kompleks ya da M. kansasii enfeksiyonu (dissemine veya ekstrapulmoner)
- M. tuberculosis enfeksiyonu (pulmoner veya ekstrapulmoner)
- Pneumocystis jiroveci pnömonisi (PCP)
- Salmonella septisemisi (tekrarlayan)
- Progresif multifokal ensefalopati (PML)
- Tekrarlayan bakteriyel pnömoni (bir yılda iki ya da daha fazla atak)
- Beyinin toksoplazmozisi

- HIV'a atfedilen tükenmişlik sendromu (Selik ve ark. 2014)

AIDS tanımlayıcı klinik durumlardan hastalarda en sık olarak PCP, HIV'a atfedilen tükenmişlik sendromu ve ayrıca özefajiyal, bronşial ya da akciğer kandidiasisi ile karşılaşmaktadır. HIV'a atfedilen tükenmişlik (wasting) sendromu; semptomları izah edecek eşlik eden başka bir hastalık olmamasına rağmen bir aydan uzun süren ateş, ishal ve vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı ile tanımlanır. Bu sendrom genellikle ilerlemiş HIV enfeksiyonunun bir göstergesidir (Ogoina ve ark., 2010; Tütüncü ve ark., 2012)

2.2.5. HIV tanısı

HIV enfeksiyonunu göstermek gayesiyle iki ana yöntemden yararlanılır;

- HIV'e karşı oluşan antikor cevabının ölçülmesi
- HIV'in RNA'sının, proviral DNA'sının veya virusun kendisinin

saptanması. Virusa özgül antijenlerin veya enzimlerin saptanması bu gruba alınabilir.

Viral bulaşma sonrası serokonversiyon süresi olan 2-3 haftadan sonra hastalığın son evresine kadar HIV plazma ve hastanın çeşitli vücut sıvılarında saptanabilir. İnfekte bireylerde viral genomik RNA ve proviral DNA bulunabilir. Yaklaşık olarak en geç altı ay içerisinde antikor yanıtının oluşması beklenir. Serolojik olarak HIV enfeksiyonu sonrası serumda ilk saptanan antijen p24'tür. Serokonversiyon meydana gelmeye başladığında hem gp120, hem de gp24 antijenlerine karşı antikorlar oluşur (Ustaçelebi, 2011).

HIV'e karşı oluşan antikorların ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle saptanması, tarama testlerinin esasını oluşturmaktadır. Duyarlı, hızlı ve ucuz olması, yanlış pozitif test sonuçları oldukça az oranda olması yaygın kullanımını sağlamıştır. Birinci kuşak ELISA testleri, saflaştırılmış viral lizatın kullanıldığı "indirect binding assay" yöntemine dayanmaktadır. Pozitif saptanan bir ELISA sonucu doğrulama testi olan Western Blot (WB) ile doğrulanabilir. (Ustaçelebi, 2011) WB yönteminde viral proteinlerden "env", "gag" ve "pol" proteinlerinin ölçümü yapılır. HIV-1'in genom yapısındaki "gag" geni virion kapsid proteinlerinin öncüllerini, "pol" geni bir çok virion enzimlerinin öncülerini (proteaz, revers transkriptaz, Rnase H ve integrase) ve "env " geni zarf glikoproteinlerinin öncülerini sentezler. Bu proteinlerin her birinden en az birer bant görünümü oluşuyorsa sonuç pozitif kabul edilir (CDC , 2014).

İkinci kuşak testler, "line immunoassay" esasına dayanır. Rekombinan antijen yapısı ya da "gag" ve transmembran proteinlerinin dahil olduğu sentetik peptid yapılarını içermektedir. Üçüncü kuşak testlerde, "Double-antigen sandwich assay" yöntemi kullanılmaktadır. Bu testlerle enfekte bireylerin yaklaşık %50'sinde, bulaştan üç hafta sonra antikorlar saptanabilmektedir (Forbes ve ark. 2002).

HIV-RNA düzeyleri, hastalığın takibinde ve tedavi yanıtını izlemede önem taşır. Serumda HIV-RNA düzeyini saptamak için PCR (Polimerase Chain Reaction), NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification) ve bDNA (Branched DNA testing) yöntemleri kullanılabilir. Günümüzde PCR ile 20 kopya/ml duyarlılığında viral RNA tespit edilebilmektedir (Elbeik ve ark., 2002).

HIV tanısında kullanılan testler ve pozitifleşme zamanları Tablo 2.13'te verilmiştir.

Tablo 2.13. HIV tanı testleri ve pozitifleşme zamanı

HIV tanı testlerinin pozitif olma zamanı		
Test	Hedef Molekül	Pozitifleşme süresi (Gün)
Enzime bağlı immünoassay		
1. jenerasyon	IgG antikorları	35-45
2. jenerasyon	IgG antikorları	25-35
3.jenerasyon	IgM ve IgG antikorları	20-30 gün
4.jenerasyon	IgM ve IgG antikorları ve p24 antijenleri	15-20 gün
Western Blot		
	IgM ve IgG antikorları	30-50 Belirsiz 45-60 pozitif
HIV viral yük testi		
Sensitif (Limit 50 kopya/ml)	RNA	10-15
Ultrasensitif (Limit 1-5 kopya/ml)	RNA	5

(Barlet , 2017 The natural histoy and clinical features of HIV infection in adults and adolescents'dan uyarlanmıştır)

Günümüzde kullanılan tanı algoritması ("Centers for Disease Control and Prevention" [CDC])'ye (2014) göre;

1. Aşağıdakileri içeren bir multitest algoritması ile tanı konulabilir
 - Bir kez pozitif HIV antikoru testi ya da antijen/antikor kombinasyon testi ile
 - Başlangıç testinden farklı bir test ile destekleyici testin pozitif olması
2. Sadece final testi sonucunu veren HIV antikor multitest algoritması ile tanı konulabilir
3. Aşağıdaki virolojik testlerden herhangi birinde pozitif sonuç ya da kantitatif virolojik sonuç saptanması
 - Kalitatif HIV nükleik asit testi
 - Kantitatif HIV nükleik asit testi
 - HIV-1 p24 antijeni
 - HIV izolasyonu (viral kültür ile)
 - HIV nükleotid sekansı

2.2.6. Antiretroviral tedavi

Türkiyede ilk kez 1996'de HAART (Yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavi) sigorta kapsamına alındı. ART (Anti retroviral tedavi)'nin amacı viral yükü maksimum düzeyde ve uzun süreli baskılamak, immünolojik fonksiyonları korumak, iyileştirmek, yaşam kalitesini artırmak, HIV'e bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve HIV bulaşını engellemektir. ART'ye başlamak için CD4+ hücre sayısının <500 olması ya da CD4+ hücre sayısından bağımsız olarak ;

- Gebelik,
- AIDS tanımlayıcı hastalık öyküsü
- HIV ilişkili nefropati
- HIV/Hepatit B veya C koenfeksiyonu
- HIV bulaştırma riski yüksek olan kişiler
- HIV RNA>100.000 kp/ml
- Yaşlılar (>60)
- Akut HIV enfeksiyonu
- Kardiyovasküler riski yüksek olanlarda tedavi başlanması önerilir.

Ancak son rehberlere ışık tutan çalışmalarda daha güçlü immünolojik iyileşme sağlamak, komorbiditeleri azaltmak ve kişiler arası bulaş riskini en aza indirmek için; CD4 sayısına bakılmaksızın tedavi başlanması önerilmektedir (Lundgren ve ark., 2015).

Antiretroviral tedavide kullanılan beş grup ilaç mevcuttur;

1. Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri
2. Nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleri
3. Proteaz inhibitörleri
4. Füzyon ve giriş inhibitörleri
5. İntegraz inhibitörleri

Güncel tedavi klavuzlarında önerilen tedavi, genellikle omurga tedavi olarak adlandırılan iki nükleozid/nükleotid analogu ters transkriptaz inhibitörü (NRTI) ile non-nükleozid/nükleotid analogu ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI), proteaz inhibitörleri (PI), integraz zincir transfer inhibitörleri (INSTI) veya giriş inhibitörleri sınıfına ait bir ilacın kombinasyonundan oluşturulur (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2016).

Tablo 2.14. HIV tedavisinde kullanılan ilaçlar

Nükleozid ve nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri	Nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleri	Proteaz inhibitörleri	Füzyon ve giriş inhibitörleri	İntegraz inhibitörleri
Abakavir	Delavirdin	Atazanavir	Enfuvirtid	Raltegravir
Didanozin	Efavirenz	Amprenavir	Maravirok	Elvitegravir
Stavudin	Nevirapin	Fosamprenavir		Dolutegravir
Tenofovir	Rilpivirin	İndinavir		
Emtrisitabin	Etravirin	Lopinavir		
Lamivudin		Ritonavir		
Zalsitabin		Darunavir		
Zidovudin		Nelfinavir		
		Sakinavir		
		Tipranavir		

2.2.7. Antiretroviral tedaviye bağı yan etkiler

İlaç grubuna göre bulgular değişkenlik gösterir. Genel olarak gastrointestinal sistemde bulantı, kusma, diyare gibi intolerans bulguları gözlenirken, allerjik reaksiyonlar da izlenebilir. Proksimal tübül disfonksiyonuna bağı; metabolik asidoz, hipofosfatemi, hipokalemi, glukozüri, proteinüri tablosu görülebilir. Bazı proteaz inhibitörlerinde renal destrüksiyon ve atrofi, kreatinin düzeylerinde artış, nefrolitiazis izlenebilir. Kemik iliğı baskılanması; anemi, lökopeni ve kanamaya yatkınlık bildirilmiştir. Santral sinir sisteminde baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon ve nadiren psikotik bulgular görülebilir. Periferik nöropati izlenebilir.

Antiretroviral ilaçların çoğı, lipid metabolizması bozukluklarına neden olabilmektedir. Hiperlipidemi tablosuna neden oldukları gibi lipodistrofiye de neden olabilirler. Nükleozid reverse transkriptaz inhibitörlerinde daha çok lipoatrofi izlenirken non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörlerinde genellikle lipohipertrofi izlenir. Değişken derecelerde antiretroviral tedavilerde trigliserit düzeylerinde artma, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolde artma ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolde düşmeye neden olabilirler. Genellikle hiperlipidemiye eşlik eden insülin rezistansı hastalarda izlenebilir (Tsiodras ve ark., 2000).

Lipit ve glukoz metabolizma bozukluklarına yol açan tedavilerde dolaylı olarak kardiyovasküler hastalık ve miyokard infarktüsü riskini artırmaktadır.

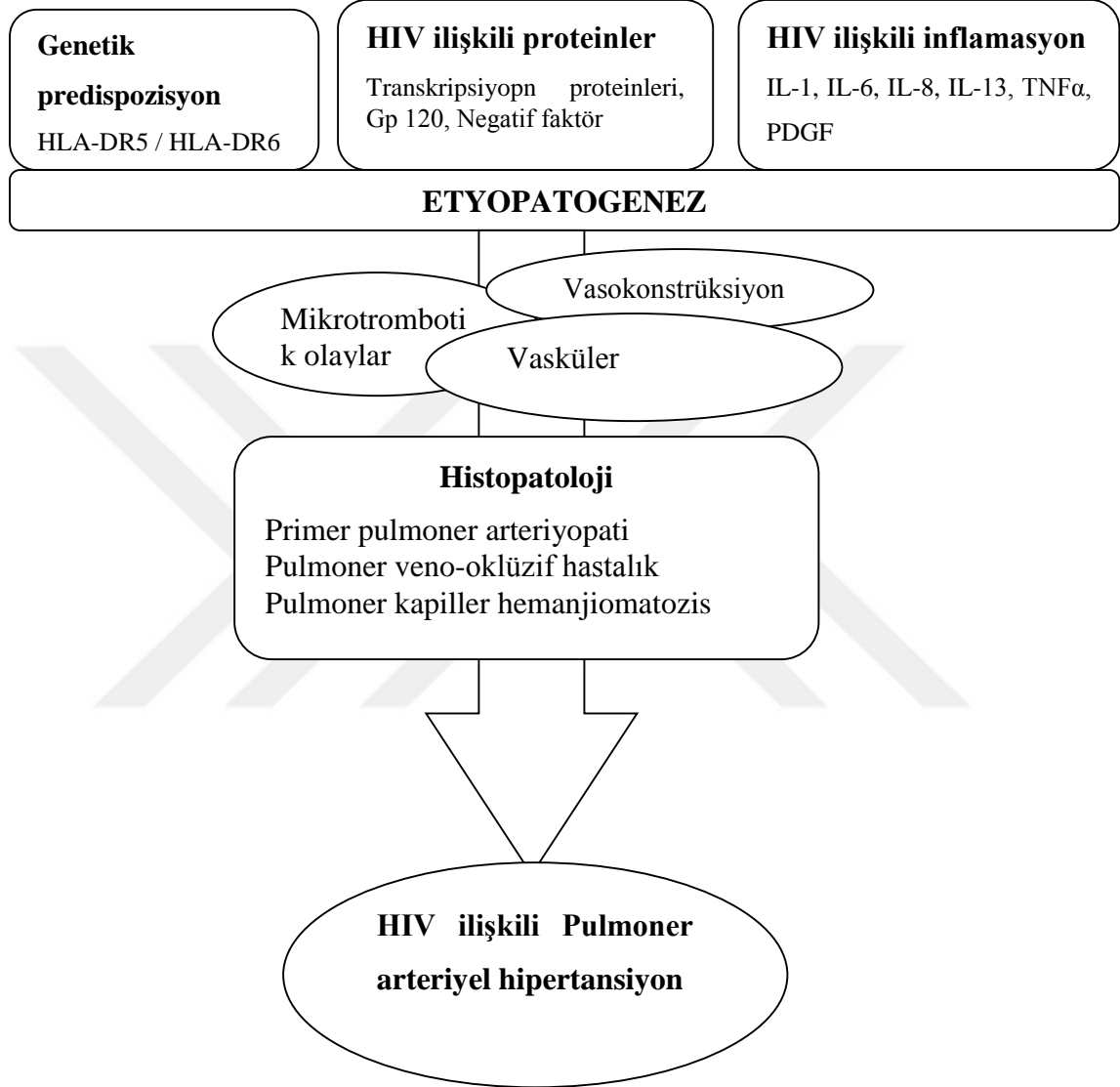
2.3. HIV ilişkili pulmoner hipertansiyon

2.3.1. Tanım ve patogenezi

Pulmoner hipertansiyon etyopatolojisinde HIV enfeksiyonu hem grup 1 (PAH) içerisinde hem de grup 1' (PVOH) içerisinde yer almaktadır. HIV ilişkili PAH'ın patogenezi tam olarak açık değildir. Patolojik bulgular PAH gibidir; intimada, medyada, adventisiyada proliferasyon ve hipertrofi ve kompleks pleksiform lezyonlar bulunur. Eskiden bu lezyonlar içerisinde viral partiküllerin ve viral proteinlerin olmaması (Mette ve ark., 1992), viral enfeksiyona bağı inflamasyonun ve büyüme faktörlerinin indirekt etkisi olduğunu düşündürmekte iken, yeni çalışmalarda viral bazı partiküller hücre endotel yapısında saptanmıştır. HIV enfeksiyonu kronik immün aktivasyonun sürdüğü inflamatuvar bir süreçtir ve HIV ile enfekte makrofajlardan salınan sitokinlerin; endotelial proliferasyon, lökosit adezyonu ve büyüme faktörlerinin sekresyonunda etkili olduğu

düşünülmektedir (Coplan ve ark., 1990). Etiyopatogeneizde rol oynadığı düşünülen 3 temel mekanizma aşağıdaki şekilde özetlenmiştir.

Şekil 2.4. HIV ilişkili PAH etiyopatogenezi (Jean B. ve ark., 2015'ten uyarlanmıştır)



Pulmoner vasküler ortamda PDGF'nin artışı vasküler düz kas hücrelerinde aberran cevaplara neden olur ve vasokonstrüktör ve vasodilatör dengede bozulmaya yol açar. IL-1 mekanizması net olarak belli olmasa da pulmoner hipertansiyonun gelişmesi ve kötüleşmesinde rol alır. Artmış IL-6 seviyelerinin; angiogenezi sağlayan hücre yapışması, migrasyonu ve proliferasyonunu sağlayan; vasküler endotelial büyüme faktörü 2 ve matriks metalloproteinaz-9 upregülasyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Groth ve ark., 2014). IL-8 proangiogenik ve antiapoptotik etkileri ile endotelial hücre

büyümesinde rol oynar (Li A ve ark., 2005). IL-13 akciğerlerde doku remodelinginde ve hücre proliferasyonunda önemli rol oynar. Bu; NO inbalansı, pulmoner arteriyollerde müköler hücre artışı ile açıklanır (Groth ve ark., 2014). TNF- α 'nın etki mekanizması tam olarak açıklanamasa da PAH gelişiminde artmış düzeylerinin olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda TNF- α blokajının pulmoner arteriyel basıncı artığı gözlenirse de diğer çalışmalarda desteklenmemiştir (Groth ve ark., 2014).

Viral proteinler; negatif faktör (Nef), transkripsiyon proteinleri (Tat), glikoprotein 120'yi (gp-120) içermektedir. Bu proteinler muhtemelen vasküler oksidatif stresi indüklemekte, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu sağlamakta ve endotelial hasara neden olarak HIV ilişkili PAH etyopatogenezine öncülük etmektedir. Nef proteininin makaklar üzerinde simian immünyetmezlik virusu (SIV) ile yapılan bir çalışmada pulmoner vasküler yatakta kompleks pleksiform lezyonları indüklediği görülmüştür (Marecki ve ark., 2006) Nef pulmoner endotelial hücreler içerisine CXCR4 reseptörü ile girebilir ve böylece proliferasyon ve akciğer endotel hücrelerinde apoptozise yol açabilir (James ve ark., 2004). BMPR2 mutasyonları kalıtsal PAH hastalarında en sık görülen genetik defektlerdendir; viral Tat proteinleri monositler içerisinde BMPR2 geninin baskılanmasına neden olur ve BMPR2'deki bu düşüşün PAH gelişiminde ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Caldwell ve ark., 2006). gp120'nin ise pulmoner vasküler yatakta endotel hasarı, düz kas hücre proliferasyonunu artırması ve endotel hücrelerinden endotellin-1 salınımını artırarak etkisinin olduğu düşünülmektedir (Ehrenreich ve ark., 1993).

Tüm HIV hastalarında PAH gelişmemekte, genetik predispozisyon PAH gelişiminde anahtar rolü üstleniyor gibi görünmektedir. HLA DR-5 ve HLA DR-6 allelleri olan HIV hastalarında PAH prevalansı daha yüksektir (Morse ve ark., 1996).

2.3.2. Epidemiyoloji

HAART tedavisinin kullanılmasıyla ve fırsatçı enfeksiyonların agresif tedavisi ile HIV ile enfekte hastalarda ortalama yaşam beklentisi artmıştır (Degano, 2010). Sonuç olarak, hastaların PAH'ın da içinde bulunduğu uzun dönem komplikasyonları ile daha çok karşılaşmaya başlanmıştır. Modern HIV tedavisi sağkalımı artırdığı gibi PAH insidansında da azalma sağlıyor gibi görünmektedir (Opravil ve ark., 1997). Bununla birlikte HIV'de sağkalımın uzaması, insidansın azalması ile HIV ilişkili PAH prevalansı

tedavi öncesindeki dönemle benzer olarak %0.46 gibi görünmektedir (Sitbon ve ark., 2008). HIV hastalığında PAH sıklığı, genel popülasyonda PAH'a göre 2500 kat daha fazla görünmektedir(Correale ve ark., 2015). Ayrıca HIV ilişkili PAH hastalarının yaklaşık üçte ikilik kısmı, PAH'a bağlı SağV yetersizliği, kardiyojenik şok ve ani ölüm ile hayatını kaybetmektedir (Opravil ve ark., 1997).

Ancak kılavuzlara ışık tutan bu çalışmalardan sonra yapılmış olan çalışmalarda prevalansın arttığı izlenmiştir. Guillermo ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada 194 asemptomatik HIV ile enfekte hastada PAH prevalansı %2.6 saptanmış (Guillermo ve ark., 2013). Daha sonra 170 HIV ile enfekte hastada yapılan başka bir çalışmada prevalans %3 saptanmıştır (Mehrnaz ve ark., 2014). 2015 yılında yapılan semptomatik ve asemptomatik 374 HIV ile enfekte hastanın alındığı başka bir çalışmada da prevalans %6.1 olarak saptanmıştır (Schwarze-Zander ve ark. , 2015)

2.3.3. Tanı

HIV ilişkili PH ve PAH ile aynı klinik prezentasyona sahiptir. Tanı anında hastaların çoğu DSÖ-FS 3-4 seviyesinde semptomatiktir. Hastaların bir kısmında PAH ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı (Hepatit B veya C enfeksiyonu gibi), ilaç ya da toksinlere maruziyet gibi ya da IV ilaç bağımlılığı gibi diğer risk faktörleri de mevcuttur. HIV ilişkili PAH hastaları daha çok erkek ve IV ilaç kullananlarda saptanmaktadır. Yapılan hayvan çalışmaları HIV hastalarında gelişen pulmoner arteriyopatide kokain kullanımının aditif etkileri olabileceği görüşünü desteklemektedir (Sitbon ve ark., 2008). Güncel kılavuzlarda dispne, yorgunluk gibi non-spesifik semptomları olan hastalara ekokardiyografik tarama yapılması önerilmektedir. Ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon saptanması durumunda SKK yapılması zorunludur. HIV ile enfekte hastalarda PAH gelişimi mortalitenin bağımsız bir prediktörü olarak görülmektedir (ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015).

Ancak yapılan bir çalışmada ekokardiyografik değerlendirmenin PAH sıklığını saptamada %19.7 hastada yetersiz olduğu SKK ile kıyaslanarak gösterilmiştir (Selby ve ark.,2012).

2.3.4. Tedavi

HAART tedavisi alan HIV hastalarında PAH spesifik tedavilerin kullanımı ile ilgili güncel kılavuz önerileri bulunmamaktadır. Yapılan analizlerde kardiyak indeksin $>2.8\text{lt/dk/m}^2$ ve CD4+ hücre sayısının $>200/\text{ml}$ olması sağkalım üzerine bağımsız bir göstergedir (Nunes ve ark., 2003). Yapılan çalışmalarda HAART tedavisi HIV ilişkili PAH'da tedavi almayan gruba göre hem sadece NRTI'larla tedavi alanlarda hem de ART alan hastalarda mortalitede, fonksiyonel durumda anlamlı fayda sağlanmıştır (Zuber ve ark., 2004). Bir çok çalışmada PAH hastasında IL-1, IL-6, PDGF seviyelerinin arttığı gösterilmiştir, HAART tedavisi viral replikasyonu inflamatuvar cevabı baskılmaktadır ve bu faydanın bundan kaynaklı olduğu düşünülmektedir (Bisset ve ark., 1998). Yapılan surveyans çalışmalarında tedaviye ulaşımın daha az olduğu Sahra altı Afrika ülkelerinde HIV ile enfekte hastalarda PAH sıklığı, uygun HAART tedavisinin verilebildiği gelişmiş ülkelere göre çok yüksek olup %5'ten %13'e kadar değişiklik göstermektedir (Jean B. ve ark., 2015).

Artmış kanama riski, uyum problemleri ve ilaç etkileşimleri nedeni ile hastalara rutin antikoagülasyon yapılması önerilmemektedir. HIV ilişkili PAH vazodilatör teste yanıtız olduğu için hastalara KKB tedavisi önerilmez.

Yapılan çalışmalarda HIV ilişkili PAH'ta prostasiklinler; egzersiz kapasitesinde artış, hemodinami ve semptomlarda iyileşme sağlamıştır (Galié ve ark., 2002). Bosentan ve ambrisentanın 6DYT ve ölçülen invazif hemodinamiklerde iyileşme sağladığı gözlenmiştir. Bu ilaçların hepatik yan etkileri ve hastaların toleransı HIV ile ilişkili olmayan PAH hastaları ile benzer saptanmıştır. Bu çalışmaların açık etiketli olması ve küçük örneklem büyüklüğü nedeni ile kısıtlılıkları mevcuttur (Sitbon ve ark.,2004). İlaç etkileşimleri dolayısıyla ritonavir ve sakonavir alan hastalarda sildenafil dozu düşürülmelidir.

Birkaç spesifik merkezde yapılmasına rağmen HIV enfeksiyonu akciğer nakli için programdan çıkarılma kriteridir. HIV ilişkili PAH hastalığı HAART tedavisi ve PAH spesifik tedavi ile geri dönüşebilir bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu bulgular HIV ilişkili PAH insidansının modern HIV tedavisi ile azalmış olmasına bağlanmaktadır ve bu popülasyonda agresif tedavinin faydalı olabileceğini göstermektedir. HIV ilişkili PAH hastalarında diğer formlarda olduğu gibi tedavi stratejisinin uygulanması önerilmektedir (ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015).

2.4. Pulmoner arteriyel stiffness

2.4.1. Pulmoner akım dinamikleri

Pulmoner arter düşük basınçlı ve yüksek genişleyebilirlik kapasitesine sahip; yüksek derecede pulsatil olan sağ ventrikül akımını kapiller seviyede neredeyse sabit bir akıma çeviren bir sistemdir (Fourie ve ark., 1992). Aynı zamanda distal pulmoner vasküler yatakta yüksek genişleyebilirlik ve vasküler yatakta yeniden dağılım özelliği sayesinde , egzersiz gibi pulmoner kan akımında majör artışa neden olan durumlarda bile basınçlarda belirgin artışa engel olan yapıya sahiptir. Normal pulmoner sirkülasyon düşük basınçlı, düşük rezistanslı ve yüksek derecede dinamiktir. Pulmoner arteriyel kan akımının regülasyonu iki temel mekanizmaya bağlıdır; pulmoner vasküler rezistans ve pulmoner kapillerlerin yardımcı etkileri. Sistemik akımdan farklı olarak; kan akımı değişik vasküler yataklara yönlendirilemez, periferik vasküler rezistanstaki dinamik değişiklikler yoktur. Sistemik akımdan farklı bir diğer nokta ise sistemik sirkülasyonda sadece proksimal büyük arterler kapasitans özelliği gösterip, periferik damarlar rezistanstan sorumlu iken; pulmoner sirkülasyonda damarların dual fonksiyonu ile kapasitans ve rezistansta ters ilişki mevcuttur ve ortaya çıkacak patoloji her iki mekanizmayı da etkilemektedir (Lankhaar ve ark., 2008). İstirahat kardiyak output durumunda vasküler yatak kollabe haldedir, ventilasyon ve perfüzyon yoktur; kardiyak outputun arttığı durumlarda kapiller yatağın genişlemesi ile PVR'de artış olmadan akım artar (Pyi ve ark., 2016).

2.4.2. Pulmoner hipertansiyonda, pulmoner akım

Pulmoner hipertansiyon; pulmoner kapillerler, pulmoner arterler ve pulmoner venleri içeren pulmoner vasküler yatakta, kronik yüksek basıncın olduğu bir durumdur. Pulmoner vasküler yatağın küçülmesi, pulmoner vasküler rezistansta artma ve ilerleyici pulmoner hipertansiyona neden olur (Mcgoon ve ark., 1996). Başka bir deyişle pulmoner vasküler rezistans ve pulmoner arter basıncının ölçülmesi pulmoner vasküler yatak hakkında bilgi verir. Nedeninden bağımsız olarak pulmoner hipertansiyon görülen hastalarda pulmoner vasküler rezistansta artma ve paralel olarak da pulmoner vasküler komplansta azalma izlenir ki; bu durum SağV ardyükünde artışa neden olarak ilerleyici sağ ventrikül hipertrofisi ve yetersizliğine neden olur (Durmovicz ve Stenmark, 1999).

Pulmoner vasküler rezistans invazif ölçümlerle gösterilebilse de non-invazif olarak tahmini PAB'nı triküspit kapak yetersizlik jeti üzerinden, pulmoner kapak

yetersizlik jeti üzerinden ve SağV çıkış yolu akım hızlanma zamanı üzerinden ölçmek mümkündür (Görgülü ve ark., 2003). Ancak SağV çıkış yolu akım hızlanma zamanının (akselerasyon zamanı [AZ]) oPAB ile iyi korelasyonu olmasına rağmen tahmini bir değer vermez ve hafif pulmoner hipertansiyonda bu sorun daha belirgin hale gelir. Pulmoner ve triküspit kapakta yetersizlik akımı olmayan hastalarda da PAB ölçümü imkansız olabilir (Torbicki ve ark., 1989). Bu engellerin olduğu durumlarda başka yöntemlerle pulmoner vasküler yatağın değerlendirilmesi gerekir.

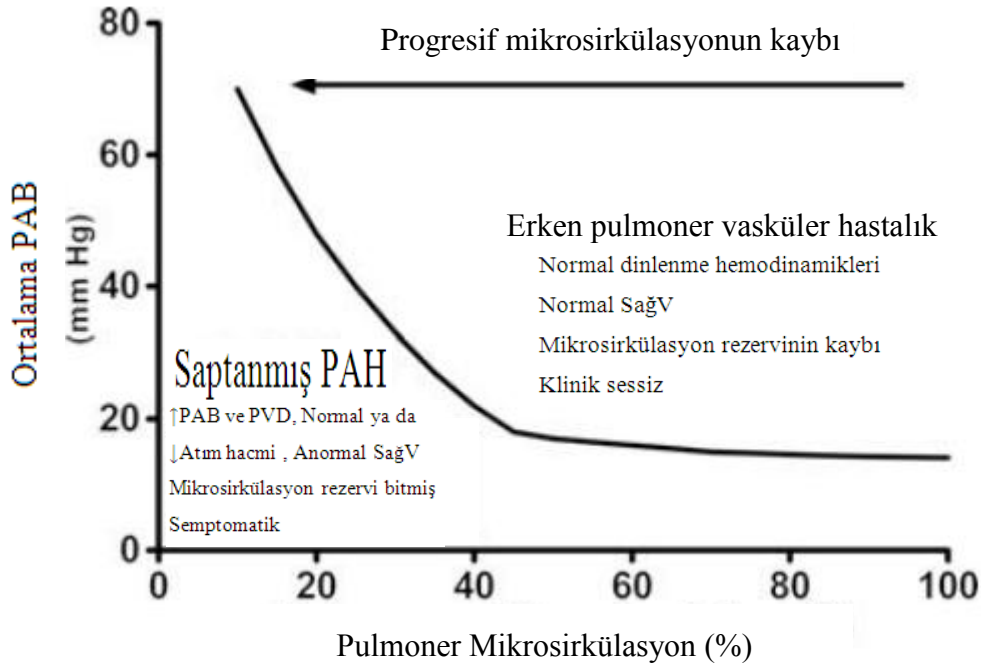
2.4.3. Tanımı

Sağ ventrikül afterloadu üzerinde pulmoner arterler ve mikrosirkülasyonun iki anahtar bileşeni bulunur; sabit komponent sürekli ileri akımın olduğu bileşeni ve osilatuvar komponent ise pulsatil kan akımının bileşenidir. Sabit komponent periferik vasküler rezistansın bir fonksiyonu iken osilatuvar komponent hem distal hem de proksimal pulmoner arterin stiffness fonksiyonudur (Piene, 1986). Sağlıklı erişkinlerde sağ ventrikülün outputunun %30 kadarı pulsasyonları oluşturmak için harcanır. Harcanan bu enerjinin pulmoner vasküler yatakta sabit kan akımının sağlanabilmesi için rezervuar rolü oynadığı düşünülür. Pulmoner arter sertleştikçe işyükünün osilatuvar bileşeni artar, ancak sağ ventrikülün toplam enerji harcaması sabit kalır. Pulmoner arteriyel stiffness SağV fonksiyonlarının güçlü bir belirleyicisidir (Görgülü ve ark., 2006), ve artmış pulmoner arter stiffness değerleri endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun bir sonucudur (Li ve ark., 2009).

2.4.4. Önemi

2011 yılında Lau ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada pulmoner vasküler yatak (mikrosirkülasyon) ile PAB arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Pulmoner vasküler yataktaki yüksek kapasitans özelliği mikrosirkülasyondaki erken dönem kaybın PAB'a yansımaya engel olmaktadır. Bir çok tanı modalitesi pulmoner arter basıncındaki artışa odaklanmıştır ve erken tanı için başarısız olmaktadır.

Şekil 3.1. Pulmoner hipertansiyon ve pulmoner vasküler yatak ilişkisi



(Lau ve ark., 2011 çalışmasından uyarlanmıştır.)

Sistemik dolaşımda artmış arteriyel stiffness'ın ve pulsatil akımların sadece LV hipertrofisi ve disfonksiyonu ile ilişkili olmayıp aynı zamanda kardiyovasküler olaylarda artış ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (Vlachopoulos ve ark., 2010). Aynı şekilde pulmoner hipertansiyonda invazif yöntemlerle yapılan çok eski çalışmalarda dahi anormal pulmoner arteriyel stiffness saptanmıştır (Reuben, 1971). Daha sonra yapılan çalışmalarda da PAH'da artmış pulmoner stiffness'ın azalmış sağkalım ile ilişkisi gösterilmiştir (Mahapatra ve ark., 2006). Artmış stiffness değerlerinin; azalmış fonksiyonel kapasite ve daha yüksek mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak; sistolik pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistanstan daha güçlü olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (Kang ve ark., 2011; Mahapatra ve ark., 2006; Gan ve ark., 2007).

2.4.5. Pulmoner arteriyel stiffness ölçüm yöntemleri

Arteriyel stiffness ölçümleri bir çok lokal ya da sistemik parametrenin hesaplanması ile yapılabilir; ancak bu ölçümlerin ortak noktası arteriyel basıncın gerekli olmasıdır. Sistemik sirkülasyonda kan basıncı non-invazif olarak sfigmomanometre ile değerlendirilebilirken pulmoner arter için bu ölçüm mümkün olmamaktadır. Pulmoner arteriyel basıncı değerlendirmek için ekokardiyografik, bilgisayarlı tomografik ve

magnetik rezonans görüntüleme teknikleri geliştirilse de; hiçbir yöntem tam olarak pulmoner arter basıncını belirlemek için, sağ kalp kateterizasyonu yapılması gerekliliğini ortadan kaldıramamaktadır.

2.4.5.1. Sağ kalp kateterizasyonu

Kapasitans, elastans, nabız dalga velositesi (PWV) gibi arteriyel stiffness parametreleri hesaplanarak ölçüm yapılabilir. Ancak bu ölçümler için her laboratuarda rutin olarak bulunmayan, ölçümler için uygun kateterlerin olmasını gerektirmektedir. Ayrıca pulmoner arter kesit alanının değerlendirilmesi için MR görüntüleme ya da intravasküler ultrasonografi (IVUS) kullanımı gerekebilmektedir. SKK faydalı olmasına rağmen, invazif olması, maliyetin yüksek olması, iyonizan radyasyona maruziyet gibi bir çok önleyici özelliğe sahiptir. MR görüntüleme ve SKK'nın kombine kullanımı iyonizan radyasyon kullanımını önleyerek; anatomik ölçümleri ve basınç kayıtlarının aynı anda alınmasını sağlar fakat işlemin invazif doğası ve masraflı olması kullanımına engel olur (Kuehne ve ark., 2005).

2.4.5.2. Pulsatilité

Yapılan bir çok çalışmada pulmoner hipertansiyonda pulsatilitenin azaldığı gösterilmiştir. Ancak pulmoner stiffness sadece genişleme basınçlarına bağlı değil, aynı zamanda pulmoner vasküler dokunun intrinsik elastisitesine de bağlıdır. Bu yüzden pulsatilitédeki düşüş SağV atım hacminde düşüşüne de bağlı olabilir, pulmoner arteriyel sertliğe de (Weir-McCall ve ark., 2015).

2.4.5.3. Nabız Dalga Hızı

Nabız dalga hızı (PWV), ventriküler kontraksiyon sonucu ortaya çıkan basınç dalgasının arteriyel ağaç boyunca iletiildiği hızdır. Bu direkt olarak damar duvarının elastikiyeti ile ilişkilidir ve artan stiffness artmış PWV'ye yol açar. Yansıyan basınç dalgasında; küçük arterlerdeki değişiklikler dalga büyüklüğünü artırırken, büyük arterlerdeki sertlik PWV'yi artırır. PWV'nin artması ve sistol sırasında erken oluşması, kalbin işyükünün ve afterloadun arttığını gösterir (Furuno ve ark., 1991; Castelain ve ark., 2001).

PWV risk katmanlandırmasını iyileştirmek için kullanılan ve gelecekteki kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu gösterilen aortik nabız dalga hızı ile sistemik dolaşımda arteriyel sertliğin kanıtlanmış bir işaretidir (Ben-Shlomo ve ark., 2014). Basınç, gerilim ve dalga akım özelliklerini içeren transkütanöz dalga analizleri aortik

PWV ölçümleri için altın standarttır. Ancak pulmoner arter için bu ölçüm yöntemi mümkün değildir. İnvazif olarak SKK ile PWV ölçülebilirken, MR görüntüleme ve ekokardiyografi pulmoner arter akımının dalga özelliklerini göstermek için invazif olmayan olası alternatiflerdir.

Ekokardiyografik olarak PAS hesaplamak için yapılan bir kaç çalışmada pulmoner arter çapları ölçülmüştür (Pasiarsky ve ark., 1993). Ancak kardiyak siklus boyunca pulmoner arter çaplarındaki değişiklikler ölçümlerde hatalarla ilişkili bulunmuş ve klinik kullanım için pek uygun görülmemektedir (Görgülü ve ark., 2003). Bazı hastalarda pulmoner arterin yeterli görüntülenememesi de kısıtlılık oluşturmaktadır ve bu hastalarda transözofageal ekokardiyografi ile değerlendirme de kullanışlı görünmemektedir. Azalan pulmoner arter distensibilitesi, sağ ventrikül-pulmoner arter sistolik ejeksiyon süresinin kısalmasına neden olur. Pulmoner arteriyel sertlik de pulmoner akımın maksimal velositesi ve akselasyon zamanının birbirine oranı ile hesaplanabilir, bu hesaplamanın SKK ile korelasyonu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Görgülü ve ark., 2003).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Çalışmaya Ocak 2017 ve Mart 2017 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde takipli, 18 yaş üstü, dahil edilme ve dışlama kriterleri ile belirlenen 72 birey, kesitsel olarak tasarlanan bu çalışmaya dahil edildi. Hastalar 2 grupta değerlendirildi. Grup 1 HIV enfeksiyonu ile takip edilen hastalardan, grup 2 ise sağlıklı gönüllülerden oluşmaktaydı. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan OMÜ KAEK 2016/405 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.1.1.Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

18 yaş ve üstü HIV enfeksiyonu tanısı almış, HAART tedavisi altında olan ve semptomatik olmayan hastalar, hasta grubu olarak; kardiyak herhangi bir semptomu bulunmayan ve herhangi bir nedenle ekokardiyografik görüntüleme planlanmış olan bireyler kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır.

3.1.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Konjenital kalp hastalığı
- Portal hipertansiyon
- PH(Pulmoner hipertansiyon) etyolojisinde yer alan bağ dokusu hastalığı
- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
- Major kalp kapak hastalığı
- Kronik akciğer hastalıkları
- OSAS (Obstrüktif uyku apne sendromu)
- PH etyolojisinde yer alan ilaç ve madde kullanımı
- KTEPH(Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon)
- Vaskülit
- Hematolojik hastalıklar
- Metabolik depo hastalıkları
- Kronik böbrek yetersizliği
- Koroner arter hastalığı
- Ekokardiyografik olarak görüntü yetersizliği

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışma kriterlerine uyan ve çalışma ile ilgili detaylı bilgi aldıktan sonra onam formu imzalayarak çalışmaya dâhil olan hastaların öncelikli olarak ayrıntılı anemnezi alındı. Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, boyu, kardiyovasküler risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar ve tedaviye uyumları, diğer sistemik hastalıkları sorgulanarak hasta formuna kayıt edildi. HIV enfeksiyonu olan hastaların Hb (hemogloblin), KCFT (Karaciğer fonksiyon testleri), lipit paneli, Tiroit stimulan hormonu (TSH), Lökosit sayısı, CD4 hücre sayısı değerleri kayıt edildi. HIV hastalığının süresi ve tedavi kullanımı, tedavi rejimi sorgulanıp parametreler içerisine alındı. Kontrol grubu ve HIV enfeksiyonu olan bireylerin 12 derivasyonlu EKG kayıtları alındı ve ekokardiyografileri yapıldı.

3.2.1. Ekokardiyografi Cihazı

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde TTE ile yapılacak ölçümler için Vivid E9 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) TTE cihazı ve M5S (1,5-4,5 MHz) ultrasound probu kullanıldı. Konvansiyonel TTE değerlendirmesinde; parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen (mitral kapak, papiller kas ve apeks seviyesi), apikal 4-boşluk, apikal 2-boşluk, apikal 5-boşluk, subkostal pencere görüntüleri incelendi. Hastalar yatar pozisyonda ve istirahatte iken TTE yapıldı.

Kalbin uzun aks görüntüsünden Sol ventrikül diastol sonu çapı (SolVDSC) ve sol ventrikül sistol sonu çapları (SolVSSÇ), sol atriyum (SolA) anteroposterior çapı ölçüldü. Apikal 4-boşluk ve 2- boşluk görüntüler üzerinden modifiye Simpson metodu ile SolV sistol ve diastol sonu hacimleri ile EF hesaplandı. SolV distolik parametreleri tranmitral akım doppler, lateral ve septal mitral anulus doku doppler parametreleri ile değerlendirildi. Kalp kapak patolojileri tespit edilerek derecelendirildi.

3.2.2. Sağ ventrikül fonksiyonları

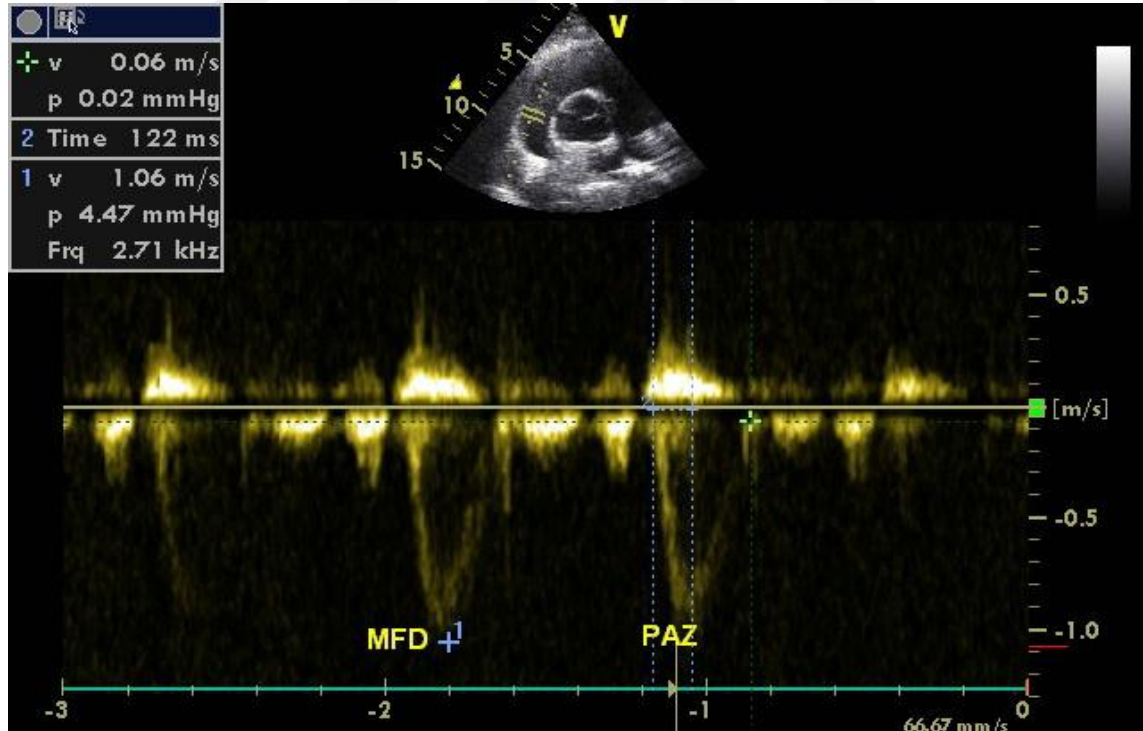
Sağ ventrikül çapları; parasternal uzun eksenden sağ ventrikül çıkış yolu, apikal 4-boşluk görüntüde triküspit anulus seviyesinden ve mid-kaviter bölgeden ölçülerek kayıt edildi. SağV diastolik parametreleri değerlendirmek amacı ile transtriküspit akım doppler ve lateral triküspit anulus doku doppler parametreleri ölçüldü. Apikal 4-boşluk görüntüde lateral triküspit anulus üzerinde M-mod ekokardiyografi ile triküspit anuler plan esneme mesafesi (TAPSE) değeri ölçüldü. Epigastrik pencereden inferior vena cava çapı normal

solunumda ölçüldü. Pulmoner kan akımı üzerinden izovolümetrik kontraksiyon ve relaksasyon zamanları toplamı, pulmoner ejeksiyon zamanına bölünerek sağ ventrikül miyokard performans indeksi (SağV-MPI) hesaplandı. Sistolik PAB hesaplamasında basitleştirilmiş Bernoulli denklemine uygun şekilde, sağ atriyum bancı göz önünde bulundurularak, zirve triküspid yetersizlik akım hızı esas alındı.

3.2.3. Pulmoner arteriyel stiffness değerlendirmesi

Parasternal kısa aks görüntüde pulmoner arter vizualize edildikten sonra pulmoner kapağın bir santimetre altında pulmoner kan akımının doppler kayıtları alındı. Pulmoner akımın peak velositesi "hertz" cinsinden en az üç atım için değerlendirildi (maksimum frekans değişimi) ve kayıt edildi. Pulmoner akımın ejeksiyonun başlamasından peak yaptığı ana kadar geçen süre (pulmoner akım akselerasyon zamanı) de en az üç atımda ölçülerek kayıt edildi. Maksimum frekans değişiminin (MFD) ortalaması, akselerasyon zamanının (PAZ) ortalamasına oranlanarak pulmoner arteriyel stiffness değeri "hertz/saniye" cinsinden hesaplandı (Şekil 3.2).

Şekil 3.2. Pulmoner arteriyel stiffness hesaplanması



Maksimum frekans değişimi (MFD) hertz

$$\text{Pulmoner arteriyel stiffness} = \frac{\text{Maksimum frekans değişimi (MFD) hertz}}{\text{Pulmoner akım akselerasyon zamanı (PAZ) ms}}$$

3.3. İstatistiksel analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student’s T Testi, uymadığı saptanan değişkenler için ise; Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0-0,25 arasında olanlar zayıf ilişki, 0,26-0,50 arasında olanlar orta düzeyde ilişki, 0,56-0,75 arasında olanlar güçlü düzeyde ilişki ve 0,76-1,00 arasında olanlar çok güçlü düzeyde ilişki olarak yorumlandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 72 birey incelendi. İncelenen bireylerin yaş ortalaması 38,14±9,36 (min:20-maks:63) yıl olup %79,2'si (n=57) erkekti. Araştırmaya dahil edilen 72 bireyin 36'sını (%50) HIV(+) hastalar oluşturuyorken geriye kalan 36'sını (%50,0) sağlıklı kontroller oluşturuyordu. HIV(+) hastalar ve kontrol grubu çalışma grupları olarak kabul edildi. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ) ve sigara kullanma durumu ile kullananların kullanım miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	HIV (+) (n=36)	Kontrol (n=36)	P
	$\bar{X} \pm S$ (min- maks)	$\bar{X} \pm S$ (min- maks)	
Yaş (yıl)	39,86±10,55 (20-63)	36,42±7,76 (23-61)	0,119*
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	29 (80,6)	28 (77,8)	0,772***
Kadın	7 (19,4)	8 (22,2)	
Boy Uzunluğu (cm)	170,4±5,0 (152-188)	172,5±9,4 (150-186)	0,296*
Vücut Ağırlığı (kg)	74,0±12,0 (52-100)	76,4±12,5 (49-97)	0,406*
BKİ (kg/m²)	25,56±4,55 (19,1-41,1)	25,60±3,47 (18,8-34,0)	0,401**
Sigara Kullanımı, n (%)	24 (66,7)	21 (58,3)	0,465***
Sigara Kullanım Miktarı (paket/yıl)	23,29±16,18 (4-80)	14,95±8,62 (2-33)	0,052**

\bar{X} : Ortalama; S: Standart sapma; n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

*Student's T Testi; **Mann-Whitney U Testi; ***Ki-Kare Testi; #Fisher'in Kesin Testi

HIV (+) hastaların tedavi için kullandıkları ilaçlar, tedavi süresi ve uygulanan tedavi rejimi Tablo 4.2'de sunulmuştur.

İncelenen HIV (+) hastaların tedavi süresi ortalaması $3,78 \pm 3,64$ (min:0,1- maks:16) yılı.

Uygulanan tedavi rejimlerine bakıldığında ise; ilk sırada %33,3 ile “Dolutegravir-Emtricitabin-Tenofovir” rejiminin yer aldığı, bunu %19,4 ile “Elvitegravir-Tenofovir-Emtricitabin”, %11,1 ile “Ritonavir-Emtricitabin-Tenofovir-Darunavir”, “Lopinavir-Ritonavir-Emtricitabin-Tenofovir” ve “Efavirenz-Emtricitabin-Tenofovir”, rejimlerinin ve de %8,3 ile “Efavirenz-Lamivudin-Zidovudin” rejiminin izlediği görüldü. En az uygulanan tedavi rejimi %2,8 ile “Abakavir-Dolutegravir-Lamivudin” ve “Raltegravir-Emtricitabin-Tenofovir-Ritonavir” rejimleriydi (Tablo 4.2).

İncelenen hastaların %55,6’sına (n=20) uygulanan tedavi rejimi kapsamında integriz inhibitörü uygulandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. HIV (+) hastaların tedavi için kullandıkları ilaçlar, tedavi süresi ve uygulanan tedavi rejimi

(n=36)	
HIV Tedavisi Süresi (yıl), $\bar{X} \pm S$ (min-maks)	3,78±3,64 (0,1-16)
Uygulanan Tedavi Rejimi, n (%)	
Dolutegravir-Emtricitabin-Tenofovir	12 (33,3)
Elvitegravir-Tenofovir-Emtricitabin	7 (19,4)
Ritonavir-Emtricitabin-Tenofovir-Darunavir	4 (11,1)
Lopinavir-Ritonavir-Emtricitabin-Tenofovir	4 (11,1)
Efavirenz-Emtricitabin-Tenofovir	4 (11,1)
Efavirenz-Lamivudin-Zidovudin	3 (8,3)
Abakavir-Doltegravir-Lamivudin	1 (2,8)
Raltegravir-Emtricitabin-Tenofovir-Ritonavir	1 (2,8)
İntegriz İnhibitörü Kullanımı	20 (55,6)
Proteaz İnhibitörü Kullanımı	9 (25,0)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; #Bir hasta birden fazla ilaç kullanıyordu, yüzde hasta sayısı üzerinden hesaplandı

Çalışma grupları arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kalp atım hızının dağılımı Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen hastalardan HIV (+) hastalar ve kontrol grubu arasında kalp atım hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,024$). HIV (+) hastaların kalp atım hızı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.3).

Diğer taraftan HIV (+) hastalar ve kontrol grubu arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma grupları arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kalp atım hızının dağılımı

	HIV (+) (n=36)	Kontrol (n=36)	p
	$\bar{X} \pm S$ (min- maks)	$\bar{X} \pm S$ (min- maks)	
SKB (mmHg)	118,6±7,5 (105-135)	115,0±8,7 (98-135)	0,078**
DKB (mmHg)	75,7±6,1 (65- 86)	74,5±6,3 (65- 85)	0,361**
KAH (atım/dk)	74,9±11,9 (50-100)	69,6±6,8 (58- 82)	0,024*

\bar{X} : Ortalama; S: Standart sapma; n: Hasta sayısı SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; KAH: Kalp atım hızı; *Student's T Testi; **Mann-Whitney U Testi

Araştırma kapsamında incelenenlerden HIV (+) olanlarla kontrol grubu arasında ekokardiyografi parametrelerinden SağVÇYÇ, akselerasyon zamanı, PAS, A, e', sağVe' ve E/A açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). HIV (+) hastaların SağVÇYÇ, PAS ve A değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken akselerasyon zamanı, e', SağVe' ve E/A değerleri anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.4).

Diğer taraftan HIV (+) hastalar ve kontrol grubu arasında ekokardiyografi parametrelerinden EF, sol ventrikül çapları (SolVDSÇ, SolVSSÇ, IVS, PW), SolA, Max. Freq., İVKZ, İVRZ, SağVMPI, sol ventrikül diyastolik parametreleri (E, a', E/e'), sağ ventrikül doppler ve doku doppler parametreleri (SağV E, SağV A, SavV a'), sPAB, SağVmidÇ, SağVanulerÇ, TAPSE ve İVKÇ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (TABLO 4.4).

Tablo 4.4. Çalışma grupları arasında ekokardiyografik bulguların dağılımı

	HIV (+) (n=36)	Kontrol (n=36)	p
	$\bar{X} \pm S$ (min- maks)	$\bar{X} \pm S$ (min- maks)	
EF (%)	63,2±4,0 (55- 70)	63,6±3,7 (58- 70)	0,696**
SoVDSC	48,06±3,96 (38-56)	47,36±4,03 (36-55)	0,463*
SoVSSÇ	29,14±3,80 (22-37)	29,06±3,71 (21-35)	0,925*
IVS	9,89±1,26 (8- 13)	9,72±1,67 (7- 14)	0,453**
PW	9,14±1,18 (7- 11)	8,67±1,07 (6- 11)	0,076**
SağVÇYÇ	23,69±2,78 (17-28)	21,81±3,45 (15-29)	0,013*
SoA	29,44±3,95 (21-38)	30,22±4,23 (19-38)	0,423*
Max. Freq. (Hz)	2730,0±438,3 (1950-3520)	2671,4±403,8 (1980-4020)	0,364**
Akselerasyon Zamanı (msn)	116,1±19,9 (78-170)	139,2±12,9 (92-160)	<0,001**
PAS (Hz/msn)	24,3±6,4 (13,5-43,8)	19,3±3,1 (15,1-28,1)	<0,001**
İVKZ (msn)	149,9±28,4 (78-212)	148,4±22,0 (101-192)	0,801*
İVRZ (msn)	175,3±34,5 (83-245)	183,4±26,1 (111-244)	0,269*
SağVMPI	0,94±0,17 (0,61-1,19)	0,88±0,15 (0,56-1,28)	0,173*
E (m/sn)	0,78±0,19 (0,41-1,13)	0,82±0,15 (0,46-1,10)	0,318*
A (m/sn)	0,68±0,15 (0,39-1,00)	0,61±0,15 (0,41-1,01)	0,041**
e' (m/sn)	0,11±0,02 (0,06-0,17)	0,12±0,03 (0,06-0,20)	0,017*

a' (m/sn)	0,11±0,02 (0,05-0,15)	0,11±0,02 (0,06-0,16)	0,144*
SağV E (m/sn)	0,59±0,11 (0,33-0,79)	0,59±0,14 (0,38-1,07)	0,424**
SağV A (m/sn)	0,45±0,09 (0,28-0,69)	0,44±0,12 (0,31-0,97)	0,286**
SağVe' (m/sn)	0,13±0,04 (0,06-0,22)	0,015±0,03 (0,10-0,24)	0,008*
SağV a' (m/sn)	0,17±0,05 (0,10-0,28)	0,17±0,05 (0,10-0,31)	0,945**
E/e'	7,52±2,10 (3,0-11,66)	6,95±1,90 (4,47-12,80)	0,158**
E/A	1,18±0,31 (0,62-1,66)	1,39±0,33 (0,7-1,93)	0,014**
sPAB (mmHg)	20,50±5,05 (9-32)	19,02±4,58 (2-27)	0,346**
SağVmidÇ (mm)	31,31±4,35 (23-46)	30,75±5,84 (11-41)	0,839**
SağVanulerÇ (mm)	29,08±4,36 (21-41)	30,28±3,44 (25-39)	0,114**
TAPSE (mm)	25,11±4,09 (18-33)	26,44±2,49 (22-32)	0,100*
İVKÇ (mm)	13,08±3,15 (7-20)	13,97±2,84 (8-22)	0,084**

\bar{x} : Ortalama; S: Standart sapma; n: Hasta sayısı; *Student's T Testi; **Mann-Whitney U Testi; EF: Ejeksiyonfraksiyonu; SoVDSC: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; SoVSSC: Sol ventrikül sistol sonu çapı; IVS: interventrikülerseptum kalınlığı; PW: Posterior duvar kalınlığı; SağVÇYÇ: Sağ ventrikül çıkış yolu çapı; SoA: Sol atriyum; Max. Freq: Maksimum frekans değişimi; PAS: Pulmonerarteriyelstiffness; İVKZ: İzovolümetrikkontraksiyon zamanı; İVRZ: İzovolümetrikrelaksasyon zamanı; SağVMPI: Sağ ventrikülmuyokard performans indeksi; E: Mitral akım E dalgası; A: Mitral akım A dalgası; e': Doku doppler e' dalgası; a': Doku doppler a' dalgası; sPAB: Sistolikpulmoner arter basıncı; SağVmidÇ: Sağ ventrikül orta kısım çapı; SağVanulerÇ: Sağ ventrikülanuler çapı; İVKÇ: İnferior vena kava çapı

HIV (+) hastalardan tedavi olarak integras inhibitörü kullanan ve kullanmayanlar arasında bazı ekokardiyografik bulguların dağılımı Tablo 4.5'te sunulmuştur.

İncelenen HIV (+) hastalardan integras inhibitörü alan ve almayanlar arasında akselerasyon zamanı, PAS, SağVMPI, sPAB ve TAPSE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (TABLO 4.5).

Tablo 4.5.HIV (+) hastalardan tedavi olarak integras inhibitörü kullanan ve kullanmayanlar arasında bazı ekokardiyografik bulguların dağılımı

	İntegras inhibitörü Kullanmamış (n=16)	İntegras inhibitörü Kullanmış (n=20)	p*
	$\bar{X} \pm S$ (min- maks)	$\bar{X} \pm S$ (min- maks)	
Akselerasyon Zamanı (msn)	112,5±22,4 (78-155)	119,0±17,8 (91-170)	0,334
PAS (Hz/msn)	25,5±7,2 (15,7- 43,8)	23,3±5,7 (13,5-36,1)	0,319
SağVMPI	0,91±0,18 (0,61-1,18)	0,96±0,16 (0,62-1,19)	0,335
sPAB (mmHg)	21,56±5,83 (12-32)	19,65±4,30 (2-29)	0,265
TAPSE (mm)	25,56±4,70 (18-33)	24,75±3,61 (19-31)	0,561

\bar{X} : Ortalama; S: Standart sapma; n: Hasta sayısı; *Student's T Testi; PAS: Pulmonerarteriyelstiffness; SağVMPI: Sağ ventrikülmiyokard performans indeksi

HIV (+) hastalardan tedavi olarak proteaz inhibitörü kullanan ve kullanmayanlar arasında bazı ekokardiyografik bulguların dağılımı Tablo 4.6'da sunulmuştur.

İncelenen HIV (+) hastalardan proteaz inhibitörü alan ve almayanlar arasında EF, akselerasyon zamanı, PAS, SağVMPI, sPAB ve TAPSE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. HIV (+) hastalardan tedavi olarak proteaz inhibitörü kullanan ve kullanmayanlar arasında bazı ekokardiyografik bulguların dağılımı

	Proteaz inhibitörü Kullanmamış (n=27)	Proteaz inhibitörü Kullanmış (n=9)	p*
	$\bar{X}\pm S$ (min- maks)	$\bar{X}\pm S$ (min- maks)	
EF (%)	63,07 \pm 3,77 (55-69)	63,44 \pm 4,77 (58-70)	0,774
Akselerasyon Zamanı (msn)	117,6 \pm 20,7 (78-170)	111,8 \pm 17,6 (90-138)	0,450
PAS (Hz/msn)	24,2 \pm 6,6 (13,5- 43,8)	24,7 \pm 6,2 (15,7-35,5)	0,615
SağVMPI	0,91 \pm 0,16 (0,61-1,19)	1,01 \pm 0,16 (0,75-1,19)	0,160
sPAB (mmHg)	20,70 \pm 4,98 (9- 32)	19,89 \pm 5,51 (2-30)	0,541
TAPSE (mm)	25,78 \pm 4,02 (19-33)	23,11 \pm 3,82 (18-31)	0,093

\bar{X} : Ortalama; S: Standart sapma; n: Hasta sayısı; *Mann-Whitney U Testi; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; PAS: Pulmoner arteriyel stiffness; SağVMPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi

HIV (+) hastaların yaşı, BKİ ve tedavi süresi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp atım hızı ve ekokardiyografik bulguları arasındaki ilişki Tablo 4.7’da sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen HIV (+) hastaların yaşı ile SKB ve DKB değerleri arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde (sırasıyla $r=0,50$; $r=0,63$), PAS ve SağVMPI değerleri arasında yine pozitif yönde, orta düzeyde (sırasıyla $r=0,46$; $r=0,34$), akselerasyon zamanı, E ve e' değerleri arasında negatif yönde, güçlü düzeyde (sırasıyla $r=-0,56$; $r=-0,53$; $r=-0,51$) son olarak SağVe' ve E/A değerleri arasında ise negatif yönde, orta düzeyde (sırasıyla $r=-0,43$; $r=-0,38$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p<0,05$), yaş ile diğer ekokardiyografi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7, Şekil 4.1).

HIV (+) hastaların BKİ değeri ile ekokardiyografi parametrelerinden SoA değeri arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde ($r=0,62$), SKB, DKB ve IVS değerleri arasında ise yine pozitif yönde, orta düzeyde (sırasıyla $r=0,45$; $r=0,41$; $r=0,40$; $r=0,41$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p<0,05$), BKİ ile diğer ekokardiyografi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Araştırma kapsamında incelenen HIV (+) hastaların HIV tedavi süreleri ile akselerasyon zamanı arasında negatif yönde, güçlü düzeyde ($r=-0,56$), SağVe' ve TAPSE değerleri arasında yine negatif yönde, orta düzeyde (sırasıyla $r=-0,40$; $r=-0,38$), son olarak PAS arasında ise pozitif yönde, orta düzeyde ($r=0,37$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p<0,05$), HIV tedavi süresi ile diğer ekokardiyografi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7, Şekil 4.2).

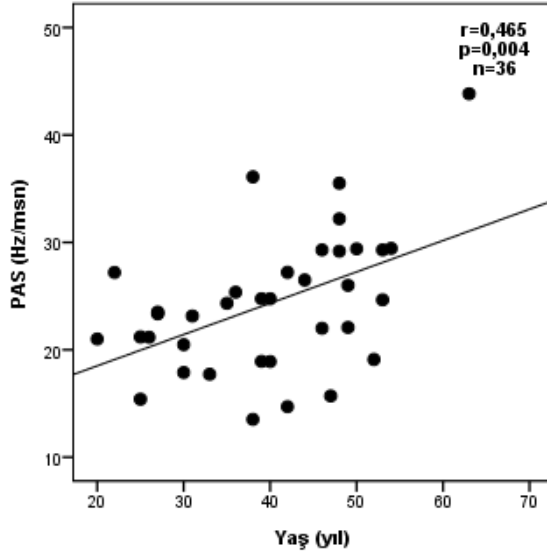
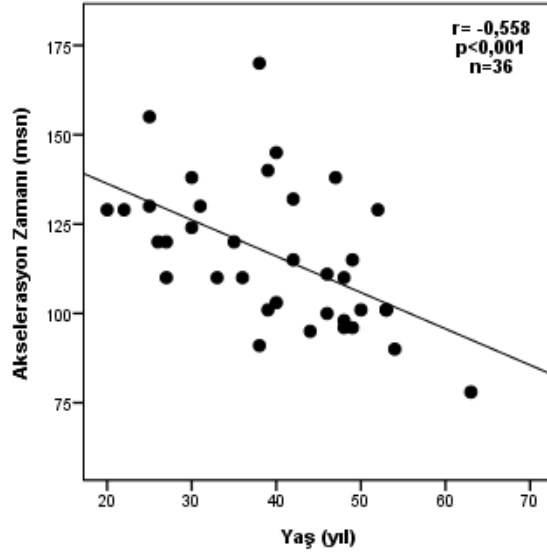
İncelenen HIV (+) hastaların CD4(+) hücre sayısı ile tüm ekokardiyografi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. HIV (+) hastaların yaşı, BKİ ve tedavi süresi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp atım hızı ve ekokardiyografik bulguları arasındaki ilişki

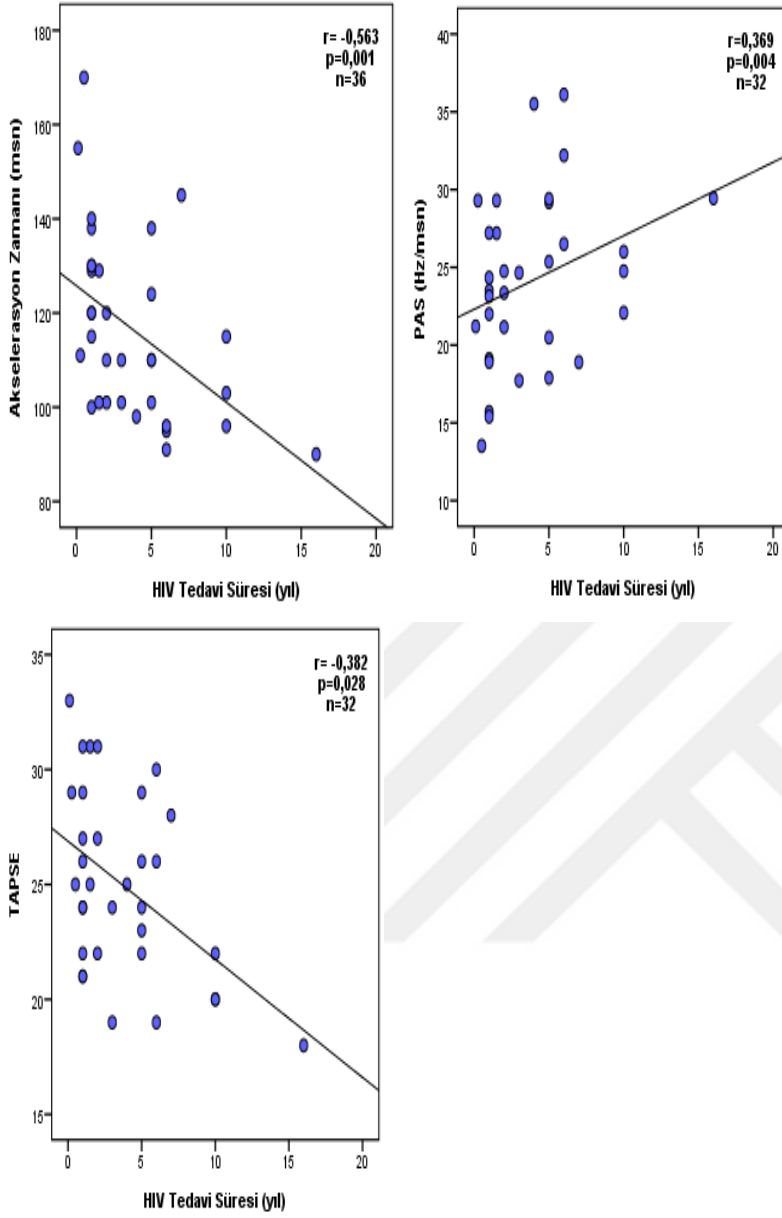
HIV (+) (n=36)	Yaş (yıl)	BKİ (kg/m ²)	HIV Tdv. Süresi (yıl)	CD4
SKB (mmHg)	0,500**	0,449**	0,122	0,099
DKB (mmHg)	0,628**	0,413*	0,239	0,067
KAH (atım/dk)	0,224	0,248	0,296	0,130
EF (%)	-0,107	0,101	-0,207	0,082
SoVDSC	-0,180	0,108	-0,047	-0,135
SoVSSÇ	-0,241	-0,223	0,083	-0,219
IVS	0,131	0,401*	0,063	0,228
PW	0,069	0,125	0,009	-0,117
SağVÇYÇ	-0,027	0,412*	0,219	0,123
SoA	0,075	0,625**	0,331	0,187
Max. Freq. (Hz)	0,058	0,282	-0,003	0,120
Akselerasyon Zamanı (msn)	-0,558**	-0,146	-0,563**	-0,192
PAS (Hz/msn)	0,465**	0,285	0,369*	0,138
İVKZ (msn)	0,310	-0,098	0,016	-0,194
İVRZ (msn)	0,036	-0,084	0,046	-0,020
SağVMPI	0,342*	-0,157	0,104	0,042
E (m/sn)	-0,530**	0,142	-0,263	-0,011
A (m/sn)	0,027	0,197	-0,215	0,046
e' (m/sn)	-0,509**	-0,272	-0,240	-0,219
a' (m/sn)	0,178	0,123	-0,118	-0,005
SağV E (m/sn)	-0,230	0,026	-0,137	-0,260
SağV A (m/sn)	0,100	0,033	-0,014	-0,254
SağVe' (m/sn)	-0,433**	-0,253	-0,399*	-0,227
SağV a' (m/sn)	0,269	-0,026	-0,145	0,021

E/e'	-0,059	0,285	-0,010	0,025
E/A	-0,375*	-0,003	0,009	-0,143
sPAB				
(mmHg)	0,290	-0,129	0,037	-0,316
SağVmidÇ				
(mm)	0,033	0,217	-0,047	-0,193
SağVanulerÇ				
(mm)	0,064	0,105	-0,314	-0,151
TAPSE (mm)	-0,208	-0,031	-0,382*	-0,072
İVKÇ (mm)	-0,116	0,151	-0,301	0,013

*p<0,05; **p<0,01; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; KAH: Kalp atım hızı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; SoVDSC: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; SoVSSC: Sol ventrikül sistol sonu çapı; IVS: interventrikülerseptum kalınlığı; PW: Posterior duvar kalınlığı; SağVÇYÇ: Sağ ventrikül çıkış yolu çapı; SoA: Sol atriyum; Max. Freq: Maksimum frekans değişimi; PAS: Pulmonerarteriyelstiffness; İVKZ: İzovolumetrikkontraksiyon zamanı; İVRZ: İzovolumetrikrelaksasyon zamanı; SağVMPI: Sağ ventrikülmuyokard performans indeksi; E: Mitral akım E dalgası; A: Mitral akım A dalgası; e': Doku doppler e' dalgası; a': Doku doppler a' dalgası; sPAB: Sistolikpulmoner arter basıncı; SağVmidÇ: Sağ ventrikül orta kısım çapı; SağVanulerÇ: Sağ ventrikulanuler çap; İVKÇ: Inferior vena kava çapı



Şekil 4.1. HIV (+) hastaların yaşı ile akselerasyon zamanı ve PAS değerleri arasındaki ilişki



Şekil 4.2. HIV (+) hastaların tedavi süresi ile akselerasyon zamanı ve PAS değerleri arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Pulmoner Hipertansiyon dünya genelinde görece nadir görülmele beraber prevalansı artış gösteren ölümcül bir hastalıktır, hastalık multifaktöriyel özellik göstermekte ve etyolojisinde HIV enfeksiyonu yer almaktadır. HAART tedavisinin kullanılmasıyla ve fırsatçı enfeksiyonların agresif tedavisi ile HIV ile enfekte hastalarda ortalama yaşam beklentisi artmıştır (Degano, 2010) ve hastaların PAH'ın da içinde bulunduğu uzun dönem komplikasyonları ile daha çok karşılaşılmaya başlanmıştır. Modern HIV tedavisi sağkalımı artırdığı gibi PAH insidansında da azalma sağlıyor gibi görünmektedir (Opravil ve ark., 1997). Sitbon ve arkadaşlarının 2008 yılında modern antiretroviral tedavi alan 7648 hastanın incelendiği büyük çaplı çalışmada sağkalımın uzaması, insidansın azalması ile HIV ilişkili PAH prevalansı tedavi öncesindeki dönemle benzer olduğunu gösterse de bu çalışmada ancak hastaların sadece semptomatik olan %10'luk kesimi alınmış ve bunların yaklaşık yarısı çalışmaya katılmayı reddetmiş ve sadece kalan grupta %0.46 prevalans hesaplanmıştır. Bu çalışmadan sonra yapılan HIV enfeksiyonu olan hastaların incelendiği populasyon taramalarında prevalansın %2.6 (Guillermo ve ark., 2013), %3 (Mehrnaz ve ark., 2014), hatta non-spesifik semptomları olan grupta %6.1'lere kadar yükselebileceği belirtilmektedir (Schwarze-Zander ve ark., 2015). Bu bulgular toplumda HIV ile enfekte hastaların PAH gelişimi açısından daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini ve belki de bir tarama stratejisi gerekliliğini göstermektedir.

HIV ile enfekte hastalarda PAH gelişimi mortalitenin bağımsız bir prediktörü olarak görülmektedir ve tanı anında hastaların çoğu DSÖ-FS 3-4 seviyesinde semptomatiktir (ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015). Tedavi edilmeyen grup 1 PAH hastalarında medyan sağkalımın DSÖ-FS 4'te 6 ay, DSÖ-FS 3'te 2.5 yıl, DSÖ-FS 1 ve 2'de ise 6 yıl olduğu gösterilmiştir (D'Alonzo ve ark., 1991). Bu bağlamda hastalığın erken seviyesinde teşhisi için farklı yöntemlere ihtiyaç duyulacağı açıktır. Bizim çalışmamız HIV ile enfekte hastalarda pulmoner hipertansiyonun erken bulgularını saptamak üzere pulmoner arter sertlik parametrelerini değerlendirmektedir.

2011 yılında Lau ve arkadaşları tarafından pulmoner hipertansiyonun erken teşhisinin önemi ve kazançlarını belirten; erken tanı için ekokardiyografik ölçüm önerilerinde bulunan bir derlemede; TTE'de sPAB ölçümünün yanında, akselerasyon

zamanı, Tei indeksi, SağV IVRZ, triküspit kapak yetersizliğinin maksimum velositesi ile triküspit akımın velosite zaman integrali oranı, IVK genişliği ve kollaps özelliklerini içeren ayrıntılı bir değerlendirme önerilmiştir. Ancak tüm bu parametrelerin ölçümü özellikle belirgin semptomu olmayan hastalarda çok zaman alıcı niteliktedir. Bu çalışmadan yaklaşık bir yıl sonra 142 tane HIV ile enfekte hastada PAH'ın araştırıldığı bir çalışmada doppler ekokardiyografi ile yapılan ölçümlerde sPAB>35 saptananlara SKK ile değerlendirme yapılmış, SKK ile bulunan ölçümlerin bir kısmı doppler ekokardiyografinin öngörebildiğinin üstünde olduğu görülmüştür ve HIV ilişkili PAH'ın yaklaşık 1/3'lük kısmının tanı alamadığı ve ileri değerlendirmelere gereksinim olduğu belirtilmiştir (Selby ve ark., 2012). Çalışmamızda HIV grubunda anlamlı olarak pulmoner arteriyel stiffness ölçümlerinin, pulmoner akım akselerasyon zamanının, SağV doppler e' dalgasının, SağVÇYÇ ölçümünün kontrol grubundan farklı olduğu gösterilmesine rağmen sPAB değerlerinde anlamlı farklılık yoktur. Bizim çalışmamızın verilerine göre de erken tanıda sPAB'a güvenilemeyeceği açıktır. Anlamlı olarak farklı bulduğumuz verilerin bir kısmı hastalığın erken tanısında yol gösterici olabilir ve bize pratik bir yolla riskli hasta grubunu verebilir.

Arteriyel stiffness ölçümleri birçok lokal ya da sistemik parametrenin hesaplanması ile yapılabilir; ancak bu ölçümlerin ortak noktası arteriyel basıncın gerekli olmasıdır. Sistemik sirkülasyonda arteriyel basınç non-invazif olarak sfigmomanometre ile değerlendirilebilirken pulmoner arter için bu mümkün olmamaktadır. Pulmoner arteriyel basıncı değerlendirmek için ekokardiyografik, bilgisayarlı tomografik ve magnetik rezonans görüntüleme teknikleri geliştirilse de; hiçbir yöntem sağ kalp kateterizasyonu ile ölçüm gerekliliğini ortadan kaldıramamaktadır. İnvazif olmayan yöntemlerle pulmoner arteriyel stiffness ölçüm yöntemlerine bu yüzden ihtiyaç vardır.

Literatürde pulmoner arteriyel sertlik parametrelerini PAH'da çeşitli yöntemlerle ölçülmüş; artmış pulmoner stiffness'ın azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu (Mahapatra ve ark., 2006) ve başka çalışmalarda azalmış fonksiyonel kapasite ve daha yüksek mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak; pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistanstan daha güçlü olduğu gösterilmiştir (Kang ve ark., 2011; Mahapatra ve ark., 2006; Gan ve ark., 2007). Ancak bu çalışmalarda genellikle stiffness ölçümleri için SKK ve KMR gibi pahalı ve uzun süren yöntemler kullanılmıştır. İlk kez Görgülü ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yapılan konjenital kalp hastalığına bağlı pulmoner

hipertansiyonu olan hastalarda SKK ile ölçülen stiffness parametrelerinin, TTE'de pulmoner akım hızının maksimal velositesinin hızlanma zamanı (AZ) ile oranı ile korele olduğu; invazif olmayan tetkiklerle pulmoner arteriyel stiffness ölçülebileceği gösterilmiştir. Takip eden yıllarda PAH etyolojisinde yer alan hastalıklarda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada ekokardiyografik ölçüm anlamlı oranda ilişkili bulunmuştur. Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda pulmoner arteriyel sertlik parametrelerinin bozulduğu ve bunun SağV disfonksiyonundan sorumlu olabileceği (Altıparmak ve ark., 2015), sistemik lupus eritematozusta artmış pulmoner arteriyel sertliğin SağV disfonksiyonu ile ilişkisi gösterilmiştir (Duman ve ark., 2008). HIV enfeksiyonu olan bireylerde veya HIV ilişkili pulmoner hipertansiyonu olan bireylerde pulmoner arteriyel stiffness ile yapılmış henüz bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda TTE ile; HIV ile enfekte hastalarda sol ventrikül ve sağ ventrikül fonksiyonları, çap ölçümleri, diastolik parametreleri ölçülmüş ve pulmoner vasküler yatağın durumu pulmoner arter akım parametrelerini kullanarak hesaplanan, pulmoner arteriyel stiffness ile değerlendirilmiştir. Pulmoner arteriyel stiffness değeri HIV enfeksiyonu olan bireylerde anlamlı olarak yüksek çıkmış pulmoner akım akselerasyon zamanı azalmış bulunmuş ancak diğer parametrelerde klinik olarak kullanılabilecek anlamlı sonuç izlenmemiştir.

Pulmoner hipertansiyon etyopatolojisinde HIV enfeksiyonu hem grup 1 (PAH) içerisinde hem de grup 1' (PVOH) içerisinde yer almaktadır. Patolojik bulgular PAH gibidir; intimada, medyada, adventisiyada proliferasyon ve hipertrofi ve kompleks pleksiform lezyonlar bulunur. HIV viral proteinleri olan Nef, Tat ve gp-120'nin etkileri ve IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, TNF α , PDGF'yi içeren inflamatuvar sitokinlerin etkileri ile HIV ilişkili pulmoner hipertansiyonun ortaya çıktığı düşünülmektedir (Jean B. ve ark., 2015). 2013 yılında Guillermo ve arkadaşlarının yaptığı asemptomatik HIV hastalarında PAH taramasında literatürde belirtilen (%0.46) prevalansa göre daha yüksek prevalans (%2.6) saptanmış ve HIV ilişkili PAH saptanan hastalarda sadece daha yüksek yaş ve daha uzun süredir ART almak ile ilgili pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada ortalama HIV enfeksiyonu süresi 131 aydır. Bizim çalışmamıza aldığımız populasyonun yaş grubunun görece genç erişkin (ortalama 39.86 yaş) olması ve ortalama HIV enfeksiyonu süresinin (3.78 yıl) görece kısa olması taradığımız asemptomatik hasta grubunda aşikar PAH saptanamamızın bir sebebi olabilir. Ancak çalışmamızda HIV enfeksiyonu süresi ve yaş

ile PAS arasında da pozitif korelasyon saptanmış, yaş ve HIV enfeksiyonu süresi arttıkça birbirinden bağımsız olarak PAS değerinde artış ve akselerasyon zamanında azalma izlenmiştir. Bu durum aktif kronik inflamasyon süresinin HIV ilişkili PAH gelişiminde önemli olduğunu ve aşikar PAH oluşmadan önce pulmoner arter ve vasküler yatakta değişikliklerin oluşması için bu sürenin yeterli bir süre olduğunu göstermektedir. Ancak çalışmamızda PAH tanısı için net kestirim değerleri verilememiştir. HIV ile infekte hastalarda hangi PAS değerlerinin riskli hasta grubunu yansıtacağı konusunda net kestirim değerleri için daha uzun süre takip ve daha fazla sayıda hasta popülasyonu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm HIV hastalarında uzun süren takipte bile PAH gelişmemekte, genetik predispozisyon PAH gelişiminde anahtar rolü üstleniyor gibi görünmektedir. HLA DR-5 ve HLA DR-6 allelleri olan HIV hastalarında PAH prevalansı daha yüksektir (Morse ve ark., 1996). Bizim çalışmamızda hastaların HLA panelleri bilinmemektedir. Asemptomatik hasta grubunda HLA taranması fiyat-etkin olmayacağı gibi belki yüksek riskli hasta grubunda PAS ile ilişkilendirilmesi gelecek araştırmalara konu teşkil edebilir.

Yapılan çalışmalarda modern ART alan HIV ile enfekte hastalarda PAH insidansının azaldığı gösterilmiştir (Sitbon ve ark., 2008). Bu insidans azalması HIV etyopatogenezinde önemli olan viral proteinlerin ve inflamasyonun azalmasından kaynaklı olabilir. Bizim çalışmamıza alınan hastaların hepsi teşhis konulduğundan beri antiretoviral tedavi almakta ve düzenli olarak takip edilmektedir. Hastalarımız içerisinde PAH saptanmamasının bir nedeni de bu olabileceği gibi pulmoner stiffnessta belirgin artma olması nedeni ile pulmoner vasküler yataktaki değişikliklerin de başladığı sonucuna varılabilir. Yaptığımız çalışmada HIV tedavisinde kullanılan ve daha potent ajanlar olarak değerlendirilen yeni kuşak integras inhibitörleri ile diğer tedaviler arasında ve HIV ile ilişkili KVH ve hiperlipidemiye neden olduğu bilinen (Iloeje ve ark., 2005) proteaz inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalar arasında PAS değerleri ve akselerasyon zamanı açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Hastaların CD4+ T lenfosit hücre sayısı ile de pulmoner sertlik parametreleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Antiretoviral tedavi rejimi ile pulmoner arteriyel sertlik parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmamış olması da etkinin tedavi türü değil aktif inflamasyonun baskılanmasından kaynaklandığını desteklemektedir. Buna rağmen HIV enfeksiyonu

süresi ile pozitif korelasyon, tedavi ile HIV ilişkili PAH'ta mikrosirkülasyondaki hasarın sadece yavaşladığı sonucunu çıkarabiliriz.

Lanzarini ve arkadaşlarının 86 kalp yetersizliği hastasında yaptığı ekokardiyografi ve SKK temelli çalışmada; pulmoner akım akselerasyon zamanı sağ ventrikül fonksiyonlarından ve triküspit kapak yetersizliğinden bağımsız olarak PH saptanmasında güçlü korelasyon göstermiş (Lanzarini ve ark., 2005) ve bu çalışmadan sonra 2015 ESC/ERS Pulmoner hipertansiyon kılavuzuna da girmiştir. Bizim çalışmamızda HIV grubunda hem pulmoner akım hızlanma zamanında anlamlı azalma hem de pulmoner arter stiffness değerinde anlamlı artış izlenmiştir. Pulmoner akım hızlanma zamanında (akselerasyon zamanı) artış teorik olarak kalp hızından etkilenebilir, artmış kalp hızlarında bu süre kısalarak değer daha düşük çıkabilir bu problem bizim çalışmamızda hem akselerasyon zamanını hem de bunu bir parametre olarak kullanan PAS değerini etkileyebilirdi. Ancak çalışmamızda kalp atım hızı ile akselerasyon zamanı ve PAS değeri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Lanzarini ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma aynı zamanda sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner vasküler değişikliklerin de pulmoner arteriyel stiffnessa yansıtacağını göstermektedir. Bizim çalışmamızda anlamlı kapak hastalığı olan bireyler, kalp yetersizliği dışlandığı gibi EF'ler arasında da anlamlı farklılık yoktur. Hasta ve kontrol grubunda korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğini dışlamak için diyastolik doppler ve doku doppler parametreleri de incelenmiştir; septal e' dalgasındaki farklılık E/e' değerine yansımamıştır. Septal e' dalgası için ortalama değer kontrol grubunda 0,11 m/sn, HIV grubunda 0,12 m/sn aralığında saptanmış, aralarında küçük ama anlamlı farklılık varmış gibi görünse de E/e' değeri kontrol grubunda 7.52 , HIV grubunda 6.57 saptanmış olup aradaki fark anlamsızdır, sayısal olarak değerlendirildiğinde de her iki grubun değerlerinin diyastolik disfonksiyon için önerilen normal sınırlar içerisinde (Paulus ve ark., 2007) olduğu görülmektedir. Böylelikle çalışmamızda sol kalp patolojisine bağlı olabilecek değişiklikler dışlanmış gibi görünmektedir.

Sol ventrikülden farklı olarak sağ ventrikülün kontraksiyonu transvers ve longitudinal düzlemde değil dominant olarak longitudinal düzlemde olmaktadır (Rushmer ve ark., 1953). Bu longitudinal hareketin TAPSE ile değerlendirilmesi uzun zamandır bilinmektedir ve PAH hastalarında sağ ventrikül fonksiyonlarını ve prognozu değerlendirmede güçlü bir belirteç olduğu saptanmıştır (Forfia ve ark., 2006). Bizim

çalışmamızda kontrol grubu ve hastaların TAPSE değerlerinde anlamlı farklılık olmasa da HIV süresi uzadıkça anlamlı olarak düşüş izlenmiştir. Bu durum pulmoner arteriyel stiffness ile de korele olup yıllar içerisinde SağV fonksiyonlarında da azalma olabileceğini göstermektedir. Ancak çalışmamız ortalama HIV enfeksiyon süresinin 3.78 yıl olması bu korelasyonun daha düşük görünmesine neden olmuş olabilir, mikrovasküler yataktaki kaybın yıllar içerisinde SağV hemodinamiklerine daha fazla yansıtacağı (Lau ve ark., 2011) gözönünde bulundurulursa ortalama takip süresi uzadıkça korelasyon daha da kuvvetlenebilir. Yine de bu değişikliklerin normal kabul edilen sınırların ne zaman dışına çıkacağı ve kontrol grubu ile anlamlı farklılık yaratabileceği konusu açık değildir.

SağV doppler ekokardiyografik ölçümleri izolümetrik kontraksiyon zamanı, izovolümetrik relaksasyon zamanı ve ejeksiyon zamanı kullanılarak hesaplanan SağV miyokard performans indeksinin pulmoner hipertansiyon hastalarında, hastalık durumu ve sağkalım açısından kuvvetli bir öngördürücü olduğu ve bu değerlerin kalp hızından etkilenmediği gösterilmiştir (Tei ve ark., 1996). Ancak predispozan faktörü olan fakat semptomatik hale gelmemiş hastalarda rolü bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Anlamlı farklılığın saptanmaması; bu bulguların değişmesi için SağV basınçlarında yükselme olması gerekliliği dolayısıyla olabilir. Oysa ki pulmoner vasküler yataktaki değişikliklerin henüz pulmoner basınçlar artmadan olduğu (Lau ve ark., 2011) bilinmektedir ve henüz SağVMPI değeri değişmeden pulmoner arteriyel stiffnessta artış olabilir.

Sağ ventrikülün karmaşık geometrik yapısı ve kasılma fonksiyonu nedeni ile yapısını değerlendirmek güçtür (Tei ve ark., 1996). Duvar kalınlığının ince olması nedeniyle de basınç ve hacim yüklenmeleri çaplarında genişlemeye neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda SağV ölçümleri üç bölgeden alınmıştır; parasternal uzun aksta SağVÇYÇ, apikal dört boşlukta mid ventriküler seviyeden ve triküspit kapak anulus seviyesinden ölçülmüştür. Yapılan analizde SağVÇYÇ'da HIV ile infekte hasta grubunda kontrol grubuna göre yükseklik mevcuttur, ancak bu yükseklik apikal dört boşluk görüntüden yapılmış ölçümlerle kanıtlanamamıştır ve zaten bu ölçümler hem kontrol hem de HIV grubu için önerilen normal sınırlar (Lang ve ark., 2005) içerisindedir.

Akciğer hastalıklarının pulmoner arteriyel stiffness üzerine etkileri farklı görüntüleme tetkikleri ile özellikle OSAS hastalarında gösterilmiştir (Altıparmak ve ark., 2015; Weir-McCall ve ark., 2015). Sigara kullanımı ile akciğer parenkimal hastalıkları

ile kuvvetli ilişki uzun zamandan beri bilinmektedir (Kligerman ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda hem hasta hem de kontrol grubunda bilinen akciğer hastalığı ve semptom yoktu, ancak çalışmaya alınan her iki grupta da yaklaşık %60 oranında sigara içiciliği mevcuttu. Sigara içimi ile pulmoner arteriyel stiffness arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir araştırma yoktur, ancak sigara içiminin endotel disfonksiyonuna neden olduğu ve sistemik arteriyel stiffnessta artışa neden olduğu literatürde bir çok çalışmada gösterilmiştir (Li ve ark., 2017; Kruger ve ark., 2016).

Bizim çalışmamıza alınan hastaların PAS değerlerinin yükselmesinde sigara içicilik oranının yüksek olması da etkili olmuş olabilir ancak kontrol grubu ile sigara içen hasta sayısı arasında ve içicilik süresi (paket/yıl) arasında anlamlı farklılık olmaması sonuçlarımızın sigaradan bağımsız olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Gelecekte sigaranın pulmoner arteriyel sertlik üzerine etkilerinin de incelendiği çalışmalara da ihtiyaç var gibi görünmektedir.

6. SONUÇ

1. Pulmoner arteriyel sertlik parametrelerini ekokardiyografik olarak girişimsel olmayan bir yöntemle tespit ettik ,
2. HIV ile infekte hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla pulmoner arter stiffness değerinde anlamlı artış saptadık,
3. Pulmoner arteriyel sertliğin yaşın ve HIV süresinin ilerlemesi ile anlamlı olarak arttığını tespit ettik ,
4. Pulmoner arter sertliğinin HIV tedavi rejiminden bağımsız olduğunu belirledik,
5. Pulmoner arter sertliğinin pulmoner vasküler yataktaki değişiklikleri diğer SağV fonksiyon parametreleri normalken bile saptayabildiğini gösterdik,
6. Pulmoner arter sertlik parametrelerinin ucuz, radyasyon içermeyen, girişimsel olmayan, kolay uygulanabilir, zaman almayan bir yöntemle değerlendirilebileceğini gösterdik.
7. Pulmoner arter sertliğinin yüksek riskli hasta popülasyonunu belirlemek ve net kestirim değerleri elde edebilmek, sonucu etkileyebilecek diğer parametreleri saptamak için daha yüksek hasta sayısı ve daha uzun süre takip gerektiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;353:1579 – 1583
- Altıparmak HI, Erkus ME, Polat M, Sak ZH, Yalcın F, Gunebakmaz O, Sezen Y et al, Evaluation of Pulmonary Artery Stiffness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Wiley Periodicals, Inc. DOI: 10.1111/echo.13098; 2015
- Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoepfer M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(Suppl):S55– S56
- Bangham, C. R. (2009) CTL quality and the control of human retroviral infections. *Eur J Immunol*, 39 (7), 1700-1712
- Barlet JG , The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents. www.uptodate.com, 2017
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller C, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Johnson MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1996;334:296 –302
- Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins I, Channick R, Badesch BD, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson K, Jeffs R. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119 –2125
- Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* 2013;144:160 –168.
- Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, Gorenflo M, Tiede H, Schranz D, Hager A, Kaemmerer H, Miera O, Ulrich S, Speich R, Uicker S, Grunig E. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013;168:375 –381
- Ben-Shlomo Y., M. Spears, C. Boustred, M. May, S.G. Anderson, E.J. Benjamin, et al., Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects, *J. Am. Coll. Cardiol.* 63 (7) (2014) 636-646

- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164–172
- Bisset LR, Cone RW, Huber W et al. Highly active antiretroviral therapy during early HIV infection reverses T-cell activation and maturation abnormalities. *Swiss HIV Cohort Study. AIDS* 1998;12: 2115–2123
- Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, Favaloro R. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1160–1164
- Cabrol S, Souza R, Jar'ıs X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, Darteville P, Simonneau G, Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357–362.
- Caldwell RL, Gadipatti R, Lane KB, Shepherd VL. HIV-1 TAT represses transcription of the bone morphogenic protein receptor-2 in U937 monocytic cells. *J Leukoc Biol.* 2006;79(1):192–201
- Castelain V., Hervé P., Lecarpentier Y., Duroux P., G. Simonneau, D. Chemla, Pulmonary artery pulse pressure and wave reflection in chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension, *J. Am. Coll. Cardiol.* 37 (2001) 1085e1092
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63:1
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–1123
- Chaouat A, Coulet F, Favre C, Simonneau G, Weitzenblum E, Soubrier F, et al. Endoglin germlike mutation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; 59: 446-8.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med.* 1994;331(18):1173-1180
- Coplan NL, Shimony RY, Ioachim H et al. Primary pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency viral infection. *Am J Med* 1990;89: 96–99

- Correale M, Palmiotti GA, Lo Storto MM, Montrone D, Foschino Barbaro MP, Di Biase M, Lacedonia D. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: from bedside to the future. *Eur J Clin Invest.* 45(5):515–28; 2015
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–349
- Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637 –648
- Degano B. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010;24:67 –75
- Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, deBoisblanc B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;143:1330– 1336
- Duman D, Masatlıoğlu S, Demirtunç R, Karadağ B. Increased pulmonary artery stiffness and its relation to right ventricular function in patients with systemic lupus erythematosus *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 36(2), 82-89, 2008
- Durmowicz AG, Stenmark KR. Mechanisms of structural remodeling in chronic pulmonary hypertension. *Pediatr Rev* 1999;20:91-102
- Ehrenreich H, Rieckmann P, Sinowatz F, Weih KA, Arthur LO, Goebel FD, Burd PR, Coligan JE, Clouse KA. Potent stimulation of monocyte endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *J Immunol.* 1993;150(10):4601–9
- Elbeik, T. , Alvord, W. G. , Trichavaroj, R. , de Souza, M. , Dewar, R. , Brown, A. et al. Comparative analysis of HIV-1 viral load assays on subtype quantification: Bayer Versant HIV-1 RNA 3. 0 versus Roche Amplicor HIV-1 Monitor version 1. 5. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 29 (4), 2002, 330-339
- ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *Eur Heart J* (2015) 37 (1): 67-119
- Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gomez-Sanchez MA, Barbera JA. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;40:596–603

- Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, Chelghoum N, Coulet F, Bonnet D, Dorfmueller P, Fadel E, Sitbon O, Simonneau G, Tregouet DA, Humbert M, Soubrier F. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014;46:65–69
- Fanales-Belasio, E. , Raimondo, M. , Suligo, B. ,Butto, S. (2010) HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*, 46 (1), 5-14.
- Fauci AS et al. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996; 124(7): 654–63.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465 –1472
- Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6: 711 –721
- Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS. Laboratory methods in basic virology. In: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 11th edition, Mosby, Inc, St. Louis, 2002:850-1
- Ford, E. S. , Puroon, C. E. ,Sereti, I. (2009) Immunopathogenesis of asymptomatic chronic HIV Infection: the calm before the storm. *Curr Opin HIV AIDS*, 4 (3), 206-214
- Forfia Paul R. , Micah R. Fisher , Stephen C. Mathai , Traci Houston-Harris , Anna R. Hemnes , Barry A. Borlaug , Elzbieta Chamera , Mary C. Corretti , Hunter C. Champion ve arkadaşları Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol.174 No. 9
- Fourie P.R., Coetzee A.R., Bolliger C.T. Pulmonary artery compliance: its role in right ventricular-arterial coupling, *Cardiovasc Res.* 26 (1992) 839e844.
- Furuno Y., Y. Nagamoto, M. Fujita, T. Kaku, S. Sakurai, A. Kuroiwa, Reflection as a cause of mid-systolic deceleration of pulmonary flow wave in dogs with acute pulmonary hypertension: comparison of pulmonary artery constriction with pulmonary embolisation, *Cardiovasc Res.* 25 (1991) 118e124

- Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580–587
- Galie´ N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:55A–62A
- Galie` N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoepfer M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496–1502
- Galié N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–137
- Galie´ N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529–535
- Galie` N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148–2157
- Galie` N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114: 48–54
- Galie` N, Rubin LJ, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–2100
- Galie´ N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010–3019
- Galie` N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–2903

- Galie`N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *EurHeart J*2010;31: 2080 – 2086
- Galie`N, Corris P, Frost A, Girgis R, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon M, McLaughlin VV, Preston RJ, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh AM. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl):D60–D72
- Gan C.T.-J., Lankhaar J.-W., Westerhof N., Marcus J.T., Becker A., J.W.R. Twisk, et al., Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension, *Chest* 132 (2007) 1906e1912
- Ghofrani HA, Galie`N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*2013;369:330 –340
- Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*1993;328:1732–1739
- Gilbert PB, McKeague IW, Eisen G, et al. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. *Stat Med* 2003;22(4):573–593
- Görgülü Ş, Eren M, Yıldırım A, Özer O, Uslu N, Çelik S ve ark., ANew Echocardiographic Approach in Assessing Pulmonary Vascular Bed in Patients with Congenital Heart Disease: Pulmonary Artery Stiffness *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3: 92-97
- Görgülü Ş, Eren M, Uslu N, Özer O, Nurkalem Z, The determinants of right ventricular function in patients with atrial septal defect, *Int. J. Cardiol.* 111 (2006) 127e130
- Groth A, Vrugt B, Brock M, Speich R, Ulrich S, Huber LC. Inflammatory cytokines in pulmonary hypertension. *Respir Res.* 2014;15:47
- Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlken N, Seyfarth HJ, Bossone E, D'Andrea A, Naeije R, Olschewski H, Ulrich S, Nagel C, Halank M, Fischer C. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation*2013;128:2005 –2015.
- Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfstenius H, Fischer A, Lombardi S, Studer S, Ferrari P. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev*2013;22:535–542
- Guillermo Isasti, Tamara Moreno, Isabel Pe´ rez, Fernando Cabrera, Rosario Palacios, Jesus Santos High Prevalence of Pulmonary Arterial Hypertension in a Cohort of

- Hartness ME, Lewis A, Searle GJ, O'Kelly I, Peers C, Kemp PJ. Combined antisense and pharmacological approaches implicate hTASK as an airway O₂ sensing K⁺ channel. *J Biol Chem* 2001; 276:26499–508
- Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie` N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353–359
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–1030
- Hoepfer MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29:944–950
- Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jai's X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546–2552.
- Iloeje UH, Yuan Y, L'italien G, Mauskopf J, Holmberg SD, Moorman AC, Wood KC, Moore RD. Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2005 Jan;6(1):37-44.
- Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124 –1131
- James CO, Huang MB, Khan M, Garcia-Barrio M, Powell MD, Bond VC. Extracellular Nef protein targets CD4⁺ T cells for apoptosis by interacting with CXCR4 surface receptors. *J Virol.* 2004;78(6):3099–109
- Javier Sanz, Mbabazi Kariisa, Santo Dellegrottaglie, Susanna Prat-González, Mario J. Garcia, Valentin Fuster, Sanjay Rajagopalan Evaluation of Pulmonary Artery Stiffness in Pulmonary Hypertension With Cardiac Magnetic Resonance *JACC: cardiovascular imaging* VOL. 2, NO. 3, 2009
- Jean Joel R. Bigna, Paule Sandra D. Sime, Sinata Koulla-Shiro HIV related pulmonary arterial hypertension: epidemiology in Africa, physiopathology, and role of antiretroviral treatment. *Bigna et al. AIDS Res Ther* 12:36, 2015

- Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, Pan L, Zhang ZL, Liu XQ, Zhang YS, Jiang X, Galie` N. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1723 –1729
- Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1998; 339:33
- Kang K.-W., Chang H.-J., Kim Y.-J., Choi B.-W., Lee H.S., Yang W.-I., et al., Cardiac magnetic resonance imaging-derived pulmonary artery distensibility index correlates with pulmonary artery stiffness and predicts functional capacity in patients with pulmonary arterial hypertension, *Circ. J.* 75 (2011) 2244e2251
- Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996; 2: 405-411
- Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Køber L, Torp-Pedersen C, Hassager C. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and longterm mortality in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007 Jun-Jul;9(6-7):610-6. Epub 2007 Apr 25
- Kligerman S, Franks TJ, Galvin JR. Clinical-Radiologic-Pathologic Correlation of Smoking-Related Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Radiol Clin North Am.* 2016 Nov;54(6):1047-1063
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects A systematic review. *Eur Respir J* 2009;34: 888–894
- Kuehne T., Yilmaz S., Schulze-Neick I., E. Wellnhofer, P. Ewert, E. Nagel, et al., Magnetic resonance imaging guided catheterisation for assessment of pulmonary vascular resistance: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension, *Heart* 91 (2005) 1064e1069
- Kruger R, Mothae M, Smith W. Reactive oxygen species adversely relates to early vascular changes and arterial stiffness in black normotensive smokers: The African-predict study. *J Hypertens.* 2016 Sep;34 Suppl 1 - ISH 2016 Abstract Book:e205-e206
- Lang RM, Bierig M, Devereux R ve ark., Recommendations dor chamber quantification. *J Am Soc Echocardiog* 2005; 18: 11440-1463

- Lankhaar J.-W., Westerhof N., Faes T.J.C., Gan C.T.-J., Marques K.M., Boonstra A., et al., Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension, *Eur. Heart J.* 29 (2008) 1688e1695
- Lanzarini L, Fontana A, Campana C, Klersy C. Two simple echo-Doppler measurements can accurately identify pulmonary hypertension in the large majority of patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:745–754
- Lau Edmund M.T., Alessandra Manes, David S. Celermajer ve Nazzareno Galie` Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *European Heart Journal* (2011) 32, 2489–2498
- Li A, Varney ML, Valasek J, Godfrey M, Dave BJ, Singh RK. Autocrine role of interleukin-8 in induction of endothelial cell proliferation, survival, migration and MMP-2 production and angiogenesis. *Angiogenesis*. 2005;8(1):63–71
- Li L, Hu B, Gong S, Yu Y, Yan J. Age and cigarette smoking modulate the relationship between pulmonary function and arterial stiffness in heart failure patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(10):e6262
- Li M., Scott D.E., Shandas R., Stenmark K.R., Tan W., High pulsatility flow induces adhesion molecule and cytokine mRNA expression in distal pulmonary artery endothelial cells, *Ann. Biomed. Eng.* 37 (2009) 1082e1092
- Loewe B, Graefe K, Ufer C, Kroenke K, Grunig E, Herzog W, Borst MM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004;66:831–836
- Lundgren JD INSIGHT START Study Group, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795
- Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, Newman J, Phillips JA, Soubrier F, Trembath R, Chung WK. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S32–S42.

- Ma L, Roman-Campos D, Austin E, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351–61
- Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:799 – 803
- Mcgoonn MD, Fuster V, Freeman WK, Edwards WD, Scott JP. Pulmonary hypertension. In: Giulia ER, editor. *Mayo Clinic Practice of Cardiology*. St Louis; Mosby; 1996. p.1815
- Marecki JC, Cool CD, Parr JE, Beckey VE, Luciw PA, Tarantal AF, Carville A, Shannon RP, Cota-Gomez A, Tudor RM, et al. HIV-1 Nef is associated with complex pulmonary vascular lesions in SHIV-nef-infected macaques. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(4):437–45
- Mehrnaz Rasoulinejad, Sina Moradmamand Badie, Mohammad Reza Salehi , Seyed Ahmad Seyed Alinaghi, Seyed Ali Dehghan Manshadi, Nahid Zakerzadeh, Maryam Foroughi, Fatemeh Jahanjo Amin Abad, Banafsheh Moradmamand Badie Echocardiographic Assessment of Systolic Pulmonary Arterial Pressure in HIV-Positive Patients *Acta Medica Iranica*, Vol. 52, No. 11, 2014
- Mette SA, Palevsky HI, Pietra GGet al. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Rev Respir Dis*1992; 145: 1196–1200
- Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gomberg-Maitland M, Preston IR, Barbera` JA, Hassoun PM, Halank M, Jai `s X, Nickel N, Hoepfer MM, Humbert M. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J*2013;41:1302 –1307 Milne EN. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics* 2012;32:1085–1087
- Morse JH, Barst RJ, Itescu S, Flaster ER, Sinha G, Zhang Y, Fotino M. Primary pulmonary hypertension in HIV infection: an outcome determined by particular HLA class II alleles. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(4 Pt 1):1299–301
- Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly*2003;133:163 –169
- Nagaya, N, Nishikimi, T, Okano, Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31,202-208.
- Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoepfer MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*2012;39:589 –596

- Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433–1439
- Ogoina, D. , Obiako, R. O. , Muktar, H. M. (2010) HIV Wasting Syndrome in a Nigerian Failing Antiretroviral Therapy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Med*, 2010, 192060
- Olschewski H, Simonneau G, Galie` N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoepfer M, Behr J, Winkler J, Seeger W. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329 Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;28:233–241
- Opravil M, Peche`re M, Speich R, Joller Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Hirschel B, Lu`thy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990–995
- Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647–652
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- Pasiersky TJ, Starling RC, Binkley PF, Pearson AC. Echocardiographic evaluation of pulmonary artery distensibility. *Chest* 1993;103:1080-3
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, DeKeulenaer G, LeiteMoreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert D L. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550
- Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2013;22:526–534
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–968

- Piense H., Pulmonary arterial impedance and right ventricular function, *Physiol. Rev.* 66 (1986) 606-652
- Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;27:114–120
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie` N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BKS, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:809 – 818
- Pyi Naing, Harveen Kuppusamy, Gregory Scalia, Graham S. Hillis, David Playford Non-Invasive Assessment of Pulmonary Vascular Resistance in Pulmonary Hypertension: Current Knowledge and Future Direction. *Heart, Lung and Circulation* (2016) 26, 323–330 1443-9506
- Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Rakai Project Study Group. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med.* 2000;342(13):921
- Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, Davies C, Hurdman J, Sabroe I, Wild JM, Kiely DG. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2015;70:382 –387
- Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1214–1219
- Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2008;71:49 –54
- Reitz MS Jr, Gallo RC. Human immunodeficiency viruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition Vol.2.* Churchill Livingstone, Philadelphia. 2010;2323-2336
- Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004;183:65 –70
- Reuben SR. Compliance of the human pulmonary arterial system in disease. *Circ Res* 1971;29:40 –50

- Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:300 – 309
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987 Aug;107(2):216-23.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1992;327:76 –81
- Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787 –792
- Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, Archer SL. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:669–676.
- Rich JD, Archer SL, Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:125 – 133
- Rosenberg, Y. J. , Anderson, A. O. ,Pabst, R. (1998) HIV-induced decline in blood CD4/CD8 ratios: viral killing or altered lymphocyte trafficking? *Immunol Today*, 19 (1), 10-17
- Rubbert A, Behrens G, Ostrowski M. Pathogenesis of HIV-1 infection. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS, editors. *HIV Medicine 2006*. Flying Publisher, 2006;61-86
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie` N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896 –903
- Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, Van Der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;37:1386 – 1391
- Rushmer RF, Crystal DK, Wagner C. The functional anatomy of ventricular contraction. *Circ Res* 1953; 1:162-170
- Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, Ammass NM, McCully RB, Miller FA, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1299 – 1309

- Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–1153
- Schwarze-Zander, S Pabst, C Hammerstingl, J Ohlig, JC Wasmuth, C Boesecke, B Stoffel-Wagner, A Carstensen, G Nickenig, CP Strassburg, JK Rockstroh, D Skowasch, R Schueler. Pulmonary hypertension in HIV infection: a prospective echocardiographic study. *British HIV Association, HIV Medicine*, 16, 578–582, 2015
- Selby VN, Scherzer R, Barnett CF, MacGregor JS, Morelli J, Donovan C, Deeks SG, Martin JN, Hsue PY. Doppler echocardiography does not accurately estimate pulmonary artery systolic pressure in HIV-infected patients. *AIDS*. 2012;26(15):1967–9
- Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, et al. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection - United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63:1
- Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T, An J, Wang T, Chen L, Wen F. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e256
- Simonneau G, Barst RJ, Galie`N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–804
- Singh T, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebocontrolled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006;151:851.e1 – 851.e5
- Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, Fourme T, Humbert M, Delfraissy JF, Simonneau G. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1212 –1217
- Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108 –113
- Sun PY, Jiang X, Gomberg-Maitland M, Zhao QH, He J, Yuan P, Zhang R, Jing ZC. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:374–380

- Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1028–1035
- Simonneau G, Galie` N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Suppl 1):S5–S12
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 780– 788
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111: 3105 – 3111.
- Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108 –113
- Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:40 –50
- Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J, Hill C, Davies C, Sproson TW, Morton AC, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6: 1036 –1047
- Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit care Med* 2008; 177: 1377-3
- Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest* 1998;113:1250 –1256
- Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996 Nov-Dec;9(6):838-47.

- Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Le'vy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531–1536
- Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoepfer MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127–132.
- Torbicki A, Skwarski K, Hawrylkiewicz I, Pasiński T, Miskiewicz Z, Zielinsky J. Attempts at measuring pulmonary arterial pressure by means of Doppler echocardiography. *Eur Respir J* 1989;2:856-60
- Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galie N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrell NW, Berg J, Manes A, McGaughan J, Pauciulo M, Wheeler L. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345:325–334
- Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, Leter EM, Westerhof N, Grunberg K, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013;42:1575–1585
- Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2050-6.
- Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, AL-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy Is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680 –684.
- Tümer A. HIV/AIDS EPİDEMİYOLOJİSİ VE KORUNMA Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi, 23.12.2016, HATAM
- Tütüncü, E., S. Ünal, İliçin, G. , Biberöglü, K. , Süleymanlar, G. HIV İnfeksiyonu ve Edinsel Bağışıklık Eksikliği Sendromu. *İç Hastalıkları Ankara* 2012, c. 2, s. 3048-3063.
- Ustaçelebi, Ş. (2011). İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) Yapı ve Özellikleri ve Tanıda Kullanılan Laboratuvar Testleri 27. 05. 2013, 2013, Ağ Sitesi: <http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/virus.shtml>
- Vachieri JL, Huez S, Gillies H, Layton G, Hayashi N, Gao X, Naeije R. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:289 -292

- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451–2496
- Vanhems, P. , Lambert, J. , Cooper, D. A. , Perrin, L. , Carr, A. , Hirschel, B. et al. (1998) Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness: a dose-response relationship. *Clin Infect Dis*, 26 (2), 323-329.
- van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, Boonstra A, Marques KM, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2511 –2519
- Voekel NF, Gomez-Arroyo J, Abbate A et al.: Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure. *Eur Respir J* 40:1555,2012
- Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, ten Freyhaus H, Rudolph TK, Baldus S, Rosenkranz S. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014;175:233 –239
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318 –27
- Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, Phillips SC, Wilkins MR. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172: 105 –113
- Weir-McCall R. J., Struthers D.A, Brian J. Lipworth, J. Graeme Houston. The role of pulmonary arterial stiffness in COPD *Respiratory Medicine* (2015) 1e10
- Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131: 493 –498
- Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319–324
- Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, Winkler J, Seyfarth HJ, Glaser S, Blumberg F, Obst A, Dandel M, Hetzer R, Ewert R. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:1193 – 1198

Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, Nair D, Denton CP, Black CM, Coghlan JG. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27:1485–1494.

Zipes DP, Libby P, Bonow OR, Braunwald E: Braunwald'Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 2015

Zuber JP, Calmy A, Evison JMet al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*2004;38: 1178–1185



EKLER

Ek-1: Gönüllü onam formu

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ *

ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI):

**HIV hastalarında Pulmoner Arteriyel Stiffness'in
Ekokardiyografik Olarak değerlendirilmesi**

Gönüllünün Baş Harfleri << >>

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDAMIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığımız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Ayrıca destekleyici firma

çalışmayı sonlandırmaya karar verirse bu durumda da çalışmadan çıkartılacaksınız.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR? Açıklayınız

Pulmoner Hipertansiyon dünya genelinde sayısı artış gösteren ölümcül bir hastalıktır, hastalık bir çok nedenle ortaya çıkabilmekle birlikte HIV enfeksiyonu hastalığın ortaya çıkma ihtimalini artırmaktadır ve son yayınlarda sıklığın daha da arttığı gösterilmektedir. Hastalığın erken teşhisi tedavi başlanması ve sağkalım üzerinde önemlidir. Erken teşhis için bir çok yöntem bulunmaktadır ancak bunlar karmaşık, maliyetli ve uygulanabilirliği düşük yöntemlerdir. Ekokardiyografik olarak akciğer atardamar sertliğinin ölçülmesi, kolay hesaplanabilir ve hastalara zararı olmayan bir yöntemdir. Erken tanıya yönlendirebilecek olan akciğer atardamar sertliğinin değerlendirilmesi ileride hastalık yönetiminde önem kazanabilir.

Ayrıca kardiyoloji ünitesine girdiğinizde bir kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilirken aynı zamanda kalp ultrasonografisi yapılmış, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalıkları açısından ayrıntılı tetkikler ile değerlendirilmiş olacaksınız. Çalışmanın yürütülmesi ve yayınlanması aşaması dâhil, hiçbir aşamada sizin isminiz ve kişisel bilgileriniz kullanılmayacaktır. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır. Eğer onayınızda vazgeçerseniz, çalışma verilerinizi artık kullanılmayacak ya da diğer kişilerle paylaşılmayacaktır. Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermiş olacaksınız.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Araştırma sürecinde Enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takipte alınan rutin kan tetkikleri dışında kan tahlili istenmeyecektir. HIV hastalarında rutin kardiyak değerlendirme sırasında yapılması gereken EKG ve Ekokardiyografi tetkikleri yapılacak bu değerlendirme sırasında ek bir parametre olarak pulmoner atardamar sertliği de değerlendirilecektir.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Kan örnekleri için açlık durumunda (aç karnına) olmanız gerekmektedir (su dışında başka hiçbir yiyecek ve içeceğin tüketilmemesi gerekmektedir). Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki ziyaretiniz de, ziyaretten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığınız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Araştırmada enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde alınan kan tetkiklerinin sonuçları değerlendirilecek ve daha fazla kan tetkiki alınmayacak olup, kardiyoloji kliniğindeki değerlendirmede EKG kaydı alınacaktır, bu işlem ortalama 3 dk sürecek ve göğüs bölgenize kol ve bacaklarınıza EKG elektrotları bağlanacaktır, işlem sırasında ağrı duymayacaksınız. Sonrasında yapılacak olan Ekokardiyografi yaklaşık 10 dk sürecek ve işlem sırasında göğüs bölgesinde ultrasonografik dalgalarla kalp hareketleri, kapak fonksiyonları ve kan akım analizleri yapılacak, işlem sırasında ağrı duymayacak ve radyasyon almayacaksınız.

GEBELİK VE DOĞUM KONTROLÜ

Eğer denek / hasta doğurganlık döneminde / emziren bir kadın ise yapılacak olan çalışma, doğurganlığa etkisi olmayacak, radyasyon alınmayacak, emzirmeye engel olmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Çalışmada pulmoner atar damar sertliğinin bulguları saptanırsa Pulmoner Hipertansiyon hastalığı için erken tanı amaçlı takibe alınacaksınız, bu sayede tedaviye geç kalınmadan başlanmış olabilecektir.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabileceğim bilincindeyim. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışma doktoru ziyaretleri ve çalışmayla ilgili olan tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyici tarafından karşılanacak ve size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir. Ayrıca çalışmaya bağlı makul miktardaki yol gideriniz makbuzları gösterildiği takdirde karşılanacaktır.

Herhangi bir yan etki veya fiziksel zarar gelişirse hemen çalışma doktorunuzu gereken tıbbi tedavinin uygulanabilmesi için bilgilendiriniz.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi (“Çalışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca Çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Çalışma destekleyicisi firma ile paylaşılan çalışma verileri size özel bir numara olan bir kod (“Kod”) numarası kullanımıyla korunacaktır. Sizin çalışma verilerinize ulaşmak için gerekli olan kod anahtarı çalışma doktorunuzun denetimindedir. Çalışma destekleyicisi firma düzenleyici otorite veya diğer denetim kurumları tarafından atanmış kişiler doktorunuz tarafından tutulan çalışma verilerinizi inceleyebilirler.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Çalışma destekleyicisi firma; çalışmanın yürütülmesi, teşhis ve tıbbi yardım gereçlerinin geliştirilmesi için çalışma verilerinizi kullanabilir. Doktorunuzun çalıştığı kurum ve çalışma destekleyicisi firmanın her ikisi de yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar.

Çalışma destekleyicisi firma çalışma verilerinizi, sadece yukarıda belirtilen amaçlarda kullanacak olan kendi grubundaki diğer şirketler, hizmet alınan kurumlar, anlaşmalı firmalar ve diğer araştırma kuruluşları ile paylaşabilir. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuz ya da çalışma destekleyicisi firmadan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki

herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsiniz. Eğer bu konuda bir isteğiniz olursa lütfen gerekirse sizin çalışma destekleyicisi firma ile temasa geçmenize yardımcı olabilecek doktorunuzla görüşünüz.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır. Çalışma destekleyici firma onayınızdan vazgeçmeden önceki çalışma verilerinizi kullanmaya devam edebilir.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAşTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAşILABİLECEK KİşİLER:

Ad, soyad ve telefon numaraları

Dr. İdris Buğra ÇERİK 0505 763 77 30

ÇALIşMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR: Varsa açıklayınız

YENİ BİLGİLER ALIşMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan

ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekiyorsa Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Ek-2 : Hasta kayıt formu

Hasta Değerlendirme Formu

Tarih:

Ad/Soyad:

Hasta NO:

Telefon:

Yaş:

Cinsiyet:

Boy/Kilo:

BKİ:

Sistemik hastalık öyküsü:

KAH Öyküsü:

Sigara:

Akciğer Hastalığı Öyküsü:

Diğer Hastalıkları:

Kullanılan İlaçlar:

Kan Basıncı (Sistolik/Diastolik):

Kalp Hızı/(dk):

Hastalık süresi ve tedavi kullanımı, tedavi rejimi:

Parametre	Değer
EF	
SoVDSC	
SoVSSÇ	
IVS	
PW	
SağVÇYÇ	
SoA	
E, A, E/A	
e'a'	
SağV • E, A, E/A • e'a'	
sPAB	
IVC genişliği ve kollapsı	
TAPSE	
IVCT	
IVRT	
SağV-MPI RV ejeksiyon zamanı	
PAS	
Hemoglobin	
KCFT(ALT-AST)	

LDL/Total kolesterol	
TSH	
CD4 hücre sayısı	

