



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARACİĞER TRANSPLANTASYON ADAYI HASTALARDA PULMONER  
HİPERTANSİYON SIKLIĞI VE PORTOPULMONER HİPERTANSİYONUN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ömer BEDİR

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2018



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARACİĞER TRANSPLANTASYON ADAYI HASTALARDA PULMONER  
HİPERTANSİYON SIKLIĞI VE PORTOPULMONER HİPERTANSİYONUN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ömer BEDİR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Dilek YEŞİLBURSA

BURSA – 2018

## İÇİNDEKİLER

|                         |    |
|-------------------------|----|
| Özet .....              | ii |
| İngilizce Özet .....    | iv |
| Giriş .....             | 1  |
| Gereç ve Yöntem .....   | 34 |
| Bulgular .....          | 39 |
| Tartışma ve Sonuç ..... | 47 |
| Kaynaklar .....         | 55 |
| Kısaltmalar .....       | 61 |
| Teşekkür .....          | 63 |
| Özgeçmiş .....          | 64 |

## ÖZET

Portopulmoner hipertansiyon (PoPH), portal hipertansiyonun nadir görülen ancak mortalitesi yüksek pulmoner vasküler komplikasyonudur. Portal hipertansiyonu olan (karaciğer hastalığı eşlik etsin veya etmesin) hastalarda sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB)  $\geq 25$  mmHg, pulmoner vasküler direnç (PVD)  $\geq 240$  dynes.s.cm<sup>-5</sup> (3 WU) ve pulmoner arter uç basıncı (PAUB)  $\leq 15$  mmHg olması PoPH için tanı koydurucudur. Sağ kalp kateterizasyonu sonucunda  $25 \leq \text{oPAB} < 35$  mmHg olması hafif,  $35 \leq \text{oPAB} < 45$  mmHg olması orta,  $\text{oPAB} \geq 45$  mmHg olması ciddi PoPH olduğunu gösterir. Karaciğer nakli planlanan hastalarda orta-ciddi derecede PoPH olması intraoperatif ve perioperatif mortalite artışıyla ilişkilidir. Bu nedenle hastalar PoPH tanısı açısından sistematik bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu hastaların ekokardiyografiyle taranması, sağ kalp kateterizasyonu ile PoPH tanısının kesinleştirilmesi gerekir. Orta ve ciddi PoPH tanısı konulan hastalara pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) spesifik tedavi sonrasında oPAB  $< 35$  mmHg olduğunda karaciğer nakli yapılması önerilmektedir. Bu çalışmanın amacı karaciğer nakil hazırlığı yapılan hastaların pulmoner hipertansiyon ve portopulmoner hipertansiyon açısından retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Karaciğer nakil hazırlığı kapsamında 2007 ile 2017 yılları arasında operasyon öncesinde ekokardiyografi ile değerlendirilen 432 hasta çalışmamıza dahil edildi. Yapılan ekokardiyografide pulmoner hipertansiyondan şüphelenilen veya sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB)  $\geq 40$  mmHg olan hastalara sağ kalp kateterizasyonu yapıldı. Sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen oPAB, PAUB, kardiyak debi (KD) ve PVD verilerine göre PoPH tanısı konuldu. Karaciğer sirozu hastalarında pulmoner arter basıncı yüksekliğine neden olabilecek muhtemel durumlardan olan hiperdinamik dolaşım ve volüm yüklenmesi yine bu verilerle belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen 432 hasta içerisinde sağ kalp kateterizasyonu yapılan hasta sayısı 53 idi. Bu hastalardan 23'ünde sağ kalp

kateterizasyonu ile ölçülen  $oPAB \geq 25$  mmHg idi. 13 hastanın 8'inde volüm yüklenmesine bağlı, 5 hastada ise hiperdinamik dolaşıma bağlı olarak  $oPAB$  yüksekti.  $oPAB \geq 25$  mmHg olan 8 hastaya ise PoPH tanısı konuldu. 5 hastaya hafif PoPH ( $25 \leq oPAB < 35$  mmHg), 1 hastaya orta PoPH ( $35 \leq oPAB < 45$  mmHg) ve 2 hastaya da ciddi PoPH ( $oPAB \geq 45$  mmHg) tanısı konuldu. Hafif PoPH tanısı konulan hastalar karaciğer nakil sırasına alındı ve bu hastalardan 2'sine başarılı karaciğer nakli yapıldı. Orta veya ciddi PoPH tanısı konulan 3 hastaya ise PAH spesifik tedavi başlandı. Çalışmamızda pulmoner hipertansiyon sıklığı %4,8, PoPH sıklığı ise %1,8 olarak bulundu. Çalışmamızda, sağ kalp kateterizasyonu yapmak için ekokardiyografide sPAB için eşik değer 40 mmHg olarak alındı ve bu eşik değere göre PoPH tanısı için sensitivite %88,5, spesifite %88,6, pozitif prediktif değer %12 ve negatif prediktif değer %99,7 olarak bulundu.

Sonuç olarak PoPH portal hipertansiyonun önemli bir komplikasyonudur. Portal hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner arter basınç yüksekliği PoPH dışında; volüm yüklenmesi ve hiperdinamik duruma bağlı olarak da gelişebilmektedir. Tanının kesinleştirilmesi ve hastaların karaciğer nakline uygunluğunun belirlenmesi açısından sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** karaciğer nakli, ekokardiyografi, sağ kalp kateterizasyonu, pulmoner hipertansiyon, portopulmoner hipertansiyon.

## SUMMARY

### RETROSPECTIVE EVALUATION FOR PORTOPULMONARY HYPERTENSION AND THE PREVALENCE OF PULMONARY HYPERTENSION IN LIVER TRANSPLANTATION CANDIDATES

Portopulmonary hypertension (PoPH) is a rare pulmonary vascular complication of portal hypertension that is related to high mortality rate. In the setting of portal hypertension (with or without liver disease), PoPH is diagnosed when mean pulmonary artery pressure (mPAP)  $\geq 25$  mmHg, pulmonary vascular resistance (PVR)  $\geq 240$  dynes.s.cm<sup>-5</sup> (3 wood units) and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)  $\leq 15$  mmHg. In right heart catheterization, if mPAP is lower than 35 mmHg it is defined as mild PoPH, if mPAP is greater than 45 mmHg is defined as severe PoPH. Moderate PoPH is that mPAP is between 35 mmHg and 45 mmHg. Moderate to severe PoPH in liver transplantation candidates is associated with increased intraoperative and perioperative mortality rate. Thus, these patients should be assessed systematically for PoPH. These patients should be screened with echocardiography for pulmonary hypertension and referred to right heart catheterization for the confirmation of PoPH diagnosis. After PAH-specific therapy for moderate to severe PoPH, patients with mPAP  $< 35$  mmHg are suggested to have liver transplantation safely. In the present study, it is aimed to evaluate the liver transplant candidates retrospectively in terms of pulmonary hypertension and portopulmonary hypertension.

Four hundred-thirty two patients with preoperative echocardiographic evaluation from 2007 to 2017 were included in this study. Right heart catheterization was performed to the patients suspected for pulmonary hypertension in echocardiographic evaluation. PoPH diagnosis was made according to hemodynamic parameters such as mPAP, PCWP, cardiac output (CO), PVR measured via right heart catheterization. Hyperdynamic

state and volume overload, which are possible causes of pulmonary arterial hypertension in cirrhosis, were also measured.

Right heart catheterization was performed to 53 of 432 patients. In 23 of 53 patients, mPAP was greater than 25 mmHg. Hyperdynamic state, volume overload, and PoPH were diagnosed in 5, 8, and 8 patients, respectively. Two patients had severe, and one patient had moderate PoPH. Five patients with mild PoPH were listed for liver transplantation and two of them underwent liver transplantation safely. Pulmonary arterial hypertension (PAH)-specific therapy was started to 3 patients with moderate or severe PoPH. In our study, the prevalence of pulmonary hypertension was found 4.8% and the prevalence of PoPH was found 1.8%. We determined cut-off systolic pulmonary arterial hypertension (sPAP) value as 40 mmHg in echocardiographic evaluation to perform right heart catheterization. For this cut off value, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were estimated as 88.5%, 88.6%, 12%, and 99.7%, respectively.

In conclusion, PoPH is an important complication of portal hypertension. Besides PoPH, pulmonary hypertension can also be associated with volume overload or hyperdynamic states in the setting of portal hypertension. Right heart catheterization should be performed to confirm the PoPH diagnosis and determine whether the patient is appropriate candidate for liver transplantation or not.

**Key words:** liver transplantation, echocardiography, right heart catheterization, pulmonary hypertension, portopulmonary hypertension.

# GİRİŞ

## 1.Pulmoner Hipertansiyon

### 1.1.Tanım

Pulmoner hipertansiyon (PH) birçok etiyolojik nedenin sonucunda oluşan, pulmoner vasküler direnç (PVD) artışı ve sağ kalp yetersizliğine kadar ilerleyen, morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek, kronik bir hastalıktır (1).

Hemodinamik olarak PH, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen, dinlenme durumundaki ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB)  $\geq 25$  mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır (1). Mevcut veriler, dinlenme durumunda normal oPAB değerinin  $14 \pm 3$  mmHg, normalin üst sınırının ise yaklaşık 20 mmHg olduğunu göstermektedir (2).

Sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen oPAB, pulmoner arter uç basıncı (PAUB), kardiyak debi (KD), diyastolik basınç gradiyenti (DBG) ve pulmoner vasküler direnç (PVD) kombinasyonlarına göre, farklı hemodinamik PH tanımları yapılmıştır (**Tablo-1**).

Diyastolik basınç gradiyenti (diyastolik pulmoner arter basıncı-ortalama PAUB) ve PVD değerleri ile izole postkapiller PH ve kombine pre ve post kapiller PH ayırımı yapılabilmektedir (3).

### 1.2.Klinik Sınıflama

Pulmoner hipertansiyon sınıflamasının amacı farklı birçok klinik durumu, benzer fizyopatolojik mekanizmalarına, histopatolojik özelliklerine, hemodinamik özelliklerine ve tedavi stratejilerine göre gruplamaktır (4).

Pulmoner hipertansiyon geçmişte tanımlanmış nedenlerin ve risk faktörlerinin varlığına göre iki kategoride sınıflandırılmıştı:

1. Primer PH
2. Sekonder PH



**Tablo-1:** Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımları

| Tanım  | Özellikler   | Klinik grup(lar)   |
|--|--|--|
| <b>PH</b>  | $\text{oPAB} \geq 25 \text{ mmHg}$                                       | Hepsi  |
| <b>Prekapiller PH</b>                                  | $\text{oPAB} \geq 25 \text{ mmHg}$<br>$\text{PAUB} \leq 15 \text{ mmHg}$ | 1.Pulmoner arteriyel hipertansiyon<br>3.Akciğer hastalıklarına bağlı PH<br>4.Kronik tromboembolik PH<br>5.Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH |
| <b>Postkapiller PH</b>                                 | $\text{oPAB} \geq 25 \text{ mmHg}$<br>$\text{PAUB} > 15 \text{ mmHg}$    |  |
| <b>İzole postkapiller PH (İpk-PH)</b>                  | $\text{DBG} < 7 \text{ mmHg}$ ve/veya<br>$\text{PVD} \leq 3 \text{ WU}$  | 2.Sol kalp hastalığına bağlı PH<br>5.Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH  |
| <b>Kombine postkapiller ve prekapiller PH (Kpk-PH)</b> | $\text{DBG} \geq 7 \text{ mmHg}$ ve/veya<br>$\text{PVD} > 3 \text{ WU}$  |  |

**PH:** Pulmoner hipertansiyon; **oPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı; **PAUB:** Pulmoner arter uç basıncı; **DBG:** Diyastolik basınç gradiyenti (diyastolik PAB- ortalama PAUB); **PVD:** Pulmoner vasküler direnç; **WU:** Wood ünitesi

1998'de Evian'da yapılan 2. Dünya PH Sempozyumu'nda benzer patolojik bulguları, benzer hemodinamik karakterleri ve tedavi yönetimini paylaşan PH tiplerini farklı kategorilere ayırmak amacıyla bir klinik sınıflandırma oluşturuldu. Pulmoner hipertansiyona neden olan durumlar 5 grupta sınıflandırıldı: pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) (Grup 1); sol kalp hastalığına bağlı PH (Grup 2); akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH (Grup 3); kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (Grup 4); idiyopatik/multifaktöriyel mekanizmalara bağlı PH (Grup 5). Grup 1'e (PAH) dahil edilen bazı durumlar İPAH ile benzerlik göstermesine karşın bunlar arasında da önemli farklılıklar görülmektedir. Diğer hastalıklarla ilişkili PH (APAH) alt grubunda olan bu durumlar: bağ dokusu hastalığı, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, portal hipertansiyon, doğuştan kalp hastalığı ve şistozomiyazis olarak sıralanabilir.

Daha sonraki yıllarda yapılan dünya sempozyumlarında hastalığın anlaşılmasındaki gelişmeler nedeniyle birtakım değişiklikler yapılmış olsa da klinik sınıflamanın genel yapısı benzer şekilde devamlılığını korumaktadır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Solunum Derneği'nin (ERS) 2015 yılında yayımladığı PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda, 2013

yılında Fransa'nın Nice şehrinde yapılan V. Dünya PH Sempozyumu'nda belirlenmiş sınıflama ve alt grup düzenleme önerileri esas alınmıştır (**Tablo-2**) (5).

### **1.3.Prevalans**

Literatürde PH insidansına yönelik veriler yetersizdir. Farklı PH gruplarının prevalansına ilişkin karşılaştırmalı epidemiyolojik veriler yoktur; ancak ağır PH'nin göreceli olarak daha seyrek görüldüğü, sol kalp hastalığına bağlı PH'nin (2. grup), PH'nin en sık rastlanan nedeni olduğu düşünülmektedir. Kanada'da yapılan bir çalışmada erişkinlerde PH'nin en yaygın nedeninin %34,2 görülme sıklığıyla grup 2 olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışma sonuçlarına göre erişkin PH insidansı ve prevalansı artmaktadır. Grup 2 ve 3 PH, PH'nin en yaygın ve ölümcül formlarıdır (6).

Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle beraber, tanı konulduğunda ortalama yaş 36 olarak saptanmıştır. Geçmiş kayıtlarda PH'nin (özellikle İPAH) tüm popülasyondaki sıklığının milyonda 1-2 olduğu ve kadınlarda ise erkeklerden 2-3 kat sık gözlemlendiği bildirilmiştir (7). Güncel kayıtlarda erişkin nüfusta en yüksek PAH prevalansı milyonda 15 ve en düşük İPAH prevalansı milyonda 5,9'dur. Erişkin nüfusta en düşük PAH insidansı ise milyonda 2,4'tür (8).

Fransa'da yapılan bir çalışmada 2002-2003 yılları arasında, 17 Fransız üniversitesinin katılımıyla gerçekleştirilmiş 121 hastanın yeni tanı aldığı toplam 674 PAH hastası incelenmiştir. Bu hastaların %39,2'sinde İPAH saptandığı, %3,9'unun da aile öyküsünde PAH olduğu bildirilmektedir. Diğer hastalıklarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (APAH) alt grubundaki hastaların %15,3'ünde bağ dokusu hastalığı (esas olarak sistemik skleroz), %11,3'ünde doğumsal kalp hastalığı (DKH), %10,4'ünde portal hipertansiyon, %9,5'inde iştah baskılayıcı ilaçlara bağlı PAH, %6,2'sinde ise insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu yer almaktadır (8).

**Tablo-2: Pulmoner hipertansiyonun kapsamlı klinik sınıflaması\***

**1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon**

- 1.1 İdiyopatik
- 1.2 Kalıtsal
  - 1.2.1 *BMP2* mutasyonu
  - 1.2.2 Diğer mutasyonlar
- 1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı
- 1.4 Diğer hastalıklarla ilişkili:
  - 1.4.1 Bağ dokusu hastalığı
  - 1.4.2 İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu
  - 1.4.3 Portal hipertansiyon
  - 1.4.4 Doğuştan kalp hastalığı
  - 1.4.5 Şistozomiyazis

**1'. Pulmoner venoklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozis**

- 1'.1 İdiyopatik
- 1'.2 Kalıtsal
  - 1'.2.1 *EIF2AK4* mutasyonu
  - 1'.2.2 Diğer mutasyonlar
- 1'.3 İlaçlara, toksinlere ve radyasyona bağlı
- 1'.4 Diğer hastalıklarla ilişkili
  - 1'.4.1 Bağ dokusu hastalığı
  - 1'.4.2 HIV enfeksiyonu

**1". Yenidoğanın persistan 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 Kapak hastalığı
- 2.4 Doğuştan/edinsel sol kalp giriş/çıkış yolu tıkanmaları ve doğuştan kardiyomiyopatiler
- 2.5 Doğuştan/edinsel pulmoner ven darlığı

**3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon**

- 3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı
- 3.3 Mikst restriktif ve obstrüktif yapıda diğer akciğer hastalıkları
- 3.4 Uykuda solunum bozuklukları
- 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları
- 3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
- 3.7 Gelişimsel akciğer hastalıkları

**4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve diğer pulmoner arter tıkanmaları**

- 4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
- 4.2 Diğer pulmoner arter tıkanmaları
  - 4.2.1 Anjiyosarkom
  - 4.2.2 Diğer intravasküler tümörler
  - 4.2.3 Arteritler
  - 4.2.4 Doğuştan pulmoner arter darlıkları
  - 4.2.5 Parazitler (hidatidoz)

**5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon**

- 5.1 Hematolojik bozukluklar: kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi
- 5.2 Sistemik bozukluklar, sarkoidoz, pulmoner histiositozis, lenfanjiyoleiomiyomatozis
- 5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
- 5.4 Diğerleri: pulmoner tümöral trombotik mikroanjiyopati, fibröz mediyastinit, kronik böbrek yetersizliği (diyalize bağımlı olan/olmayan), segmentel pulmoner hipertansiyon

\*2015 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır

Ülkemizde PAH epidemiyolojisi ile ilişkin geniş kapsamlı ilk kayıt verisi olan “Turkish Congenital Heart Disease Pulmonary Hypertension Study” (THALES) çalışması, 2012 yılında Los Angeles'ta düzenlenen Amerikan Kalp Derneği (AHA) bilimsel toplantısında bildirilmiştir (9). Çalışmada 3 ay ile 79 yaş arasında, %58'i kadın 1034 DKH ilişkili PAH hastası incelenmiştir ve bu hastaların %48,6'sında Eisenmenger sendromu saptanmıştır.

RegiStry on clinical outcome and survival in pulmonary hypertension Groups (SIMURG) çalışması 2017 yılında yapılan retrospektif, çok merkezli ve gözlemsel bir çalışmadır. Türkiye'de pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında demografik özellikler, klinik seyir, PH alt grup dağılımı ve tedavi modelleri açısından gerçek yaşam verileri hakkında bilgi sağlamak amaçlanmıştır.

#### **1.4.Fizyopatoloji**

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hemodinamik olarak prekapiller PH olup birçok mekanizmanın ortak sonucudur. Etiyolojik faktörler farklı olsa da tüm PAH hastalarında, özellikle distal (<500 µm çapındaki) pulmoner arterlerde medial hipertrofi, intimada proliferatif ve fibrotik değişiklikler (konsantrik, eksantrik), orta şiddette perivasküler inflamatuvar birikimlerin eşlik ettiği adventisyal kalınlaşma, kompleks lezyonlar (pleksiform, dilate lezyonlar) ve trombotik lezyonlar gelişmektedir.

Genellikle öne çıkan üç temel mekanizma olan vazokonstrüksiyon, arter duvarında yeniden yapılanma (remodeling) ve in-situ tromboz, pulmoner arter lümenini daraltarak PH'ye neden olur. Pulmoner damar duvar hasarı, düz kas ve endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna yol açar. Fizyolojik gereksinimlere göre düzenlenen ve bir denge halinde olan vazokonstrüktif ve proliferatif mediyatörlerle (serotonin, endotelin-1 ve tromboksan), vazodilatör ve antiproliferatif etkili [prostasiklin, nitrik oksit (NO) ve düz kas hücrelerinin potasyum kanalları] mediyatörler arasındaki denge bozulur. Serotonin, endotelin-1 ile tromboksanın etkinliğinin artması ve prostasiklin, NO ile düz kas hücrelerinin potasyum kanalları etkinliğinin azalmasıyla PAH gelişir. Tüm PAH grupları için prototip olarak kabul edilen bu değişiklikler PVD artışı ile

karakterizedir. PVD artışı da progresif olarak sağ kalp yetersizliğine ilerlemektedir. Hastalığın esas seyrini de sağ ventrikülün durumu belirlemektedir (10-13).

Genel PH tanımıyla tutarlılık göstermesi açısından, izole postkapiller pulmoner hipertansiyon (İpk-PH) ve kombine postkapiller ve prekapiller pulmoner hipertansiyon (Kpk-PH) gibi farklı PH tiplerini tanımlarken, DBG ve PVD'nin bir kombinasyonunun kullanılması önerilmektedir (**Tablo-1**) (5).

Sol kalp hastalığına bağlı PH'de, pulmoner venlerde genişleme ve kalınlaşma, pulmoner kapiller dilatasyon, interstisyel ödem, alveolar hemoraji görülür. Distal pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve intimal fibrozis mevcuttur.

Akciğer hastalığına veya hipoksiye bağlı PH'de pulmoner arter basıncı genellikle orta veya hafif düzeyde yükselir ve pre-kapiller PH'dir. Distal pulmoner arterlerde hipoksiye bağlı vazokonstriksiyon, mediyal hipertrofi ve intimal obstrüktif proliferasyon görülür. Akciğer parankiminde amfizematöz veya fibrotik alanlar bulunur.

Kronik tromboembolik PH (KTEPH)'de pulmoner arterlerde organize trombüs görülür. Pulmoner arterdeki trombüs total oklüzyon yapabilir veya değişik derecelerde darlık nedeni olabilir (14). Akut embolik kitlenin pulmoner arterlerde yaptığı mekanik obstrüksiyon ve uzun dönemde neden olduğu fibrozis KTEPH'deki en önemli patolojik olaydır. Pulmoner tromboembolizm, endotel hücreleri, trombositler ve koagülasyon kaskadındaki diğer tüm faktörlerin sorumlu olduğu bir mekanizmanın sonucunda olmaktadır.

### **1.5.Genetik**

Heterozigot BMPR2 mutasyonları, ailesel PAH (FPAH)'ın yaklaşık %75'inin ve sporadik olan PAH olgularının %25'e varan nedenidir (15). BMPR2, vasküler hücre proliferasyonunun kontrolüyle ilişkili kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2'yi kodlar. Kişisel ya da aile öyküsünde kalıtsal hemorajik telenjiyektazi bulunan PAH hastalarında, BMPR1B ve SMAD9 genlerinin yanı sıra, aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 (ALK-1) ve endoglini kodlayan gen mutasyonlarının da saptanması, PAH'da dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ailesi üyelerinin önemli rolünü desteklemektedir

(15). Tüm ekzon dizilemesinde, kaveolin 1 (CAV1) ve potasyum kanalı alt ailesi K üyesi 3 (KCNK3) gibi proteinleri kodlayan genlerde nadir heterozigot mutasyonlar belirlemiştir (5).

Sol kalp hastalığına bağlı PH grubunda özgül genetik neden bulunamamıştır (16). Daha önce yapılmış bir çalışmada, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) bulunan hastalarda PH'nin ağırlık derecesinde serotonin geni polimorfizminin belirleyici olabileceği gösterilmiştir (17). KTEPH gelişimi ile genetik mutasyonlar arasında herhangi bir bağlantı kurulamamıştır.

## **1.6.Klinik Bulgular**

PH etiyolojisi çok faktörlü olduğu için, hastalığın klinik bulgu ve semptomları altta yatan nedene göre farklılık gösterebilir. İlk etapta, egzersiz sırasında ilerleyici dispne, halsizlik, baş dönmesi, çarpıntı, angina, senkop, öksürük gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilir. Geç dönemde ise sağ kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları görülür (18).

PH' nin fizik muayene bulguları arasında; sol parasternal lift, P2'de sertleşme, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm, pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm ve sağ ventriküle (SağV) ait üçüncü kalp sesi (S3) duyulur. İleri evrelerde juguler venöz dolgunluk, hepatomegali, periferik ödem, assit gelişebilir (7).

Klinik muayene bulguları, PH' nin altta yatan nedenini bulmada yardımcı olabilir. Telenjiyektazi, dijital ülserler ve sklerodaktili sklerodermaya; inspiratuar raller ve kuru öksürük interstisyel akciğer hastalığına işaret edebilir. Spider nevuslar, testiküler atrofi ve palmar eritem gibi karaciğer hastalığı bulguları portopulmoner hipertansiyon (PoPH) açısından şüphe uyandırabilir (5).

## **1.7.Tanı Yöntemleri**

### **1.7.1.Elektrokardiyografi (EKG)**

EKG, PH'yi destekleyen kanıtlar sağlayabilir, ancak normal bir EKG, tanıyı dışlamaz. EKG anormallikleri arasında, P pulmonale, sağ eksen sapması, SağV hipertrofisi, SağV yüklenmesi (strain), sağ dal bloğu ve QTc uzaması yer alabilir.

SağV hipertrofinin duyarlılığı (%55) ve özgüllüğü (%70) bir tarama yöntemi olmasına olanak vermeyecek ölçüde düşükken, SağV yüklenmesi daha duyarlıdır (19). Ventriküler aritmiler nadir izlenirken, ileri evrelerde atriyal flutter, atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler saptanabilir ve bunlar klinik tablonun ağırlaşmasına yol açabilir (20).

### **1.7.2.Akciğer Grafisi**

İPAH hastalarının %90'ında tanı sırasında akciğer grafisi anormaldir (18). PAH'lı hastalardaki bulgular arasında ana pulmoner arterde genişleme, buna karşılık periferik kan damarlarında silikleşme (budanma) gözlemlenir. Daha ileri olgularda sağ atriyumda ve sağ ventrikülde genişleme görülebilir.

Akciğer grafisi, akciğer hastalığına (Grup 3) ya da sol kalp hastalığına bağlı PH (Grup 2) ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

### **1.7.3.Solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları**

Solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları, altta yatan hava yolu ya da akciğer parankim hastalığı hakkında bilgi verir. PAH hastalarında genellikle karbon monoksit diffüzyon kapasitesi düşük (tipik olarak beklenenin %40-80'i arasında) bulunurken, akciğer volümlerinde hafif-orta derecede azalma saptanır (21, 22).

PAH'da karbon monoksit diffüzyon kapasitesi düşük olarak saptandığında ayırıcı tanıda PVOH, skleroderma ile ilişkili PAH ve akciğer parankim hastalığı yer almalıdır. Karbon monoksit difüzyon kapasitesinde azalmayla birlikte akciğer volümlerinde azalma olması interstisyel akciğer hastalığını işaret edebilir (23).

### **1.7.4.Ekokardiyografi**

Transtorasik ekokardiyografi (TTE), PH şüphesi olan hastalarda kullanılan, kolay ulaşılabilir ve girişimsel olmayan en önemli tarama yöntemidir. PH tedavisi söz konusu olduğunda, tedavi kararını desteklemek için ekokardiyografi tek başına yeterli değildir ve kardiyak kateterizasyon gerekir.

Basitleştirilmiş Bernoulli denklemiyle  $[4 \times (TYAH)^2]$  açıklandığı şekilde, zirve triküspit yetersizlik akımı hızı (TYAH) esas alınarak, sağ atriyum basıncı (SağAB) da göz önünde bulundurularak sPAB hesaplanır.

SağAB, inferior vena kavanın (İVK) çapı ve çaptaki solunum sırasındaki değişkenlik temelinde ekokardiyografik olarak tahmin edilebilir: inspiyumla >%50 daralan <21 mm'lik İVK çapı, 3 mmHg'lik (0-5 mmHg aralığı) normal bir SağA basıncına işaret ederken, inspiyumla <%50 ya da sessiz solunumla <%20 daralan >21 mm'lik bir İVK çapı, 15 mmHg'lik (10-20 mmHg aralığı) yüksek bir SağA basıncına işaret eder. İVK çapının ve daralmanın bu paradigmaya uymadığı durumlarda, 8 mmHg'lik (5-10 mmHg aralığı) bir ara değer kullanılabilir. Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği (EACVI), sistolik pulmoner arter basınç (sPAB) tahminleri için 5 ya da 10 mmHg'lik sabit bir değer kullanılmasından çok böyle bir yaklaşımı tavsiye etmektedir.

Sonuç olarak, hafif ve asemptomatik PH taramasında PAB değerlerinin yalnızca TTE ölçümleri temelinde tahmin edilmesi uygun değildir. TYAH'den bağımsız olarak PH kuşkusu doğurabilecek veya bu kuşkuyu kuvvetlendirebilecek diğer ekokardiyografik değişkenler her zaman aranmalıdır.

Ekokardiyografik incelemelerden elde edilen sonuçlar, PH olasılık düzeyini belirlemeyi amaçlamalıdır. 2015 ESC/ERS PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu, PH olasılığının, dinlenme konumunda TYAH'ye ve PH'yi akla getiren önceden tanımlanmış diğer ek ekokardiyografik bulguların varlığına dayanılarak derecelendirilmesini önermektedir (**Tablo-3**). Böylece, PH olasılığının yüksek, orta ya da düşük olduğuna karar verilebilir.

**Tablo-3:** Pulmoner hipertansiyon kuşkusu taşıyan semptomatik hastalarda ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon olasılığı

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

PH: Pulmoner hipertansiyon



Klinik bağlamda yorumlandığında, sağ kalp kateterizasyonu ihtiyacına karar vermek için öncelikle ekokardiyografi yapılması gerekir. PH olasılık düzeyinin belirlenmesi şeklinde tanımlayarak kolaylaştırmak ve standart hale getirmek için, TYAH'ye dayanan kriterlerin yanı sıra çeşitli ek ekokardiyografik bulgular önerilmektedir. Bunlar; SağV boyutu, interventriküler septumun düzleşmesi, pulmoner arter çapı, sağ atriyum sistol sonu alanı ve SağAB tahmini gibi bulgulardır. Bu bulguların ölçümleri EACVI tarafından onaylanan önerilerde tanımlanmıştır (5, 24, 25).

#### **1.7.5.Akciğer ventilasyon /perfüzyon (V/Q) sintigrafisi**

PH hastalarında, KTEPH'i araştırmak amacıyla akciğer ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi yapılmalıdır. Duyarlılık bilgisayarlı tomografiden (BT) daha yüksek olduğu için, KTEPH'te V/Q sintigrafisi tercih edilen tarama yöntemidir. Akciğer V/Q sintigrafisi "normal" ya da "düşük olasılık" gibi bir sonuç verdiğinde, KTEPH tanısı %90-100 duyarlılık ve %94-100 özgüllükle dışlanabilir (26).

#### **1.7.6.Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi**

Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi PH tanısında yol gösterici olabilir (Pulmoner arter ya da SağV'de genişleme); KTEPH ya da PH yapabilecek akciğer hastalıklarını gösterebilir; PAH tipleri hakkında ipuçları sağlayabilir (örn. Sklerodermada özofagusun dilatasyonu ya da pulmoner venöz dönüş anomalisi gibi doğuştan kalp defektleri) ve ayrıca prognostik bilgiler verebilir (27).

Yüksek çözünürlüklü BT (YÇBT), akciğer parankimini ayrıntılı olarak görüntülerken interstisyel akciğer hastalığı ve amfizem tanısını kolaylaştırır. Yaygın santral buzlu cam görünümü ve interlobüler septumlarda kalınlaşmayla tipik interstisyel ödem değişiklikleri PVOH tanısını destekler. Ek olarak, lenfadenopati ve plevral efüzyon bulguları gözlemlenebilir (28).

Kontrastlı BT ve pulmoner anjiyografi cerrahi yoldan ulaşılabilecek KTEPH kanıtları bulunup bulunmadığını belirlemede yararlıdır. Toraks BT' de KTEPH' de görülmesi beklenen bulgular mozaik perfüzyon, santral pulmoner

arterlerde genişleme, pulmoner arter lümen çapında azalma, mediastinal kollateral damarların gelişmiş olması, kontrast madde verilince pulmoner arterlerde organize trombüsün görülmesidir.

Çoğu hastada, KTEPH tetkikleri sırasında, pulmoner endarterektomiden ya da balon pulmoner anjiyoplastiden yararlanabilecek hastaların saptanması amacıyla geleneksel pulmoner anjiyografiden yararlanılmaktadır (5).

#### **1.7.7.Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi**

Kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntülemesi, SağV boyutları, şekli ve işlevinin değerlendirmesinde kesin ve tekrarlanabilir bir yöntemdir ve kan akışıyla ilgili atım hacmi, kardiyak debi ve SağV kütlesi gibi özelliklerin girişimsel olmayan yoldan saptanmasına olanak tanır.

PH'li hastalarda, KMR, doğumsal kalp hastalığı kuşkusu bulunan olgularda ekokardiyografiyle kesin karar verilemeyen durumlarda da faydalı olabilir. Kontrastlı ve kontrastsız MR anjiyografisi, KTEPH kuşkusu bulunan hastalarda, özellikle gebe kadınlarda kronik emboli kuşkusu gibi klinik durumlarda, genç hastalarda ya da iyotlu kontrast madde enjeksiyonunun kontrendike olduğu durumlarda pulmoner damarlanmanın incelenmesine yardımcı olur (29).

#### **1.7.8.Kan testleri ve immünoloji**

Kan testleri PH tanısında yararlı değildir; ancak bazı PH tiplerinin etiolojisinin ve uç organ hasarının tanımlanması için gereklidir. Tanı aşamasında rutin biyokimya, hemogram, tiroid fonksiyon testleri gibi kan testleri yapılmalıdır. Altta yatan BDH, hepatit ve HIV enfeksiyonu olup olmadığını belirlemede serolojik testler önemlidir. PAH'de tiroid hastalığı yaygındır ve hastalığın seyri sırasında gelişebilir. Bu durum aniden kötüleşmenin görüldüğü olgularda mutlaka dikkate alınmalıdır (30). KTEPH'li hastalarda, antifosfolipid antikorlar dahil olmak üzere, trombofili taraması yapılmalı, lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorlarının varlığı taranmalıdır. Ayrıca, PH hastalarında SağV işlev bozukluğunu yansıtan BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri, hem başlangıçta risk düzeyini

belirlemede, hem de izlemde tedavi etkinliğini değerlendirmede rolü olan biyokimyasal parametrelerdir (5).

#### **1.7.9.Batın ultrasonografisi**

Batın ultrasonografisi, PAH ile ilişkili bazı klinik tabloların tanımlanması için yararlı olabilir. Batın ultrasonografisi portal hipertansiyonu doğrulayabilir ancak tamamen dışlayamaz. Kontrast madde kullanılması ve renkli Doppler incelemesiyle tanının doğruluğu artırılabilir.

Portal hipertansiyon, SKK sırasında serbest ve tıkalı (uç) hepatik venöz basınç arasındaki gradiyent ölçümüyle güvenilir şekilde doğrulanabilir ya da dışlanabilir (31).

#### **1.7.10.Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite**

Pulmoner hipertansiyon tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluk derecesini değerlendirmek ve pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini test etmek için SKK yapılması gerekir. Sağ kalp kateterizasyonu ile PAB (sistolik, diyastolik ve ortalama), SağAB, PAUB ve SağV basıncı ölçülmektedir. PAUB, sol atriyum basıncının göstergesi niteliğindedir ve üç ölçümün ortalaması olarak kaydedilmelidir. Sol kalp kateterizasyonu yapılmamışsa, işlem sırasında invaziv olmayan kan basıncı kaydedilmelidir. Oksimetri için kan örnekleri, en azından superior vena kava, inferiyor vena kava ve pulmoner arterden alınmalıdır.

Kardiyak debi, Fick-Oksijen metodu, indikatör-dilüsyon metodu, termodilüsyon metodu veya indirekt Fick metodu kullanılarak ölçülebilir.

Yüksek dozlu kalsiyum kanal blokeri (KKB) tedavisine uygun hastaların belirlenmesi için pulmoner vazoreaktivite testi, yalnızca İPAH, kalıtsal PAH ya da ilaca bağlı PAH'lı hastalar için önerilir. SKK sırasında yapılmalıdır. Diğer tüm PAH ve PH tiplerinde, sonuçlar yanıltıcı olabilir ve yanıt veren nadirdir. Milyonda 1020 birim'lik (ppm) inhale nitrik oksit (NO), vazoreaktivite testi için uygulama standardıdır; ancak iv epoprostenol, iv adenzin ya da inhale iloprost da alternatif olarak kullanılabilir (32). Pozitif akut yanıt, kardiyak debinin arttığı ya da değişmediği durumda, ortalama PAB'ın  $\geq 10$  mmHg azalarak, mutlak ortalama PAB'ın  $\leq 40$  mmHg değerine

ulaşması olarak tanımlanır. İPAH'lı hastaların sadece %10 kadarı akut vazoreaktivite testine pozitif yanıt vermektedir (5).

SKK ölçümlerinden hesaplanan türetilmiş değişkenler, transpulmoner basınç gradiyentini ve PVD'yi içermelidir. PAH tanısı için, >3 WU'luk bir PVD gerekir. PVD yaygın şekilde kullanılmaktadır; ancak hem akım hem de dolum basıncındaki değişikliklere yüksek derecede duyarlı bir birleşik değişken olmanın kısıtlılıklarına sahiptir ve dinlenme konumundaki pulmoner dolaşım değişikliklerini yansıtmayabilir (33, 34).

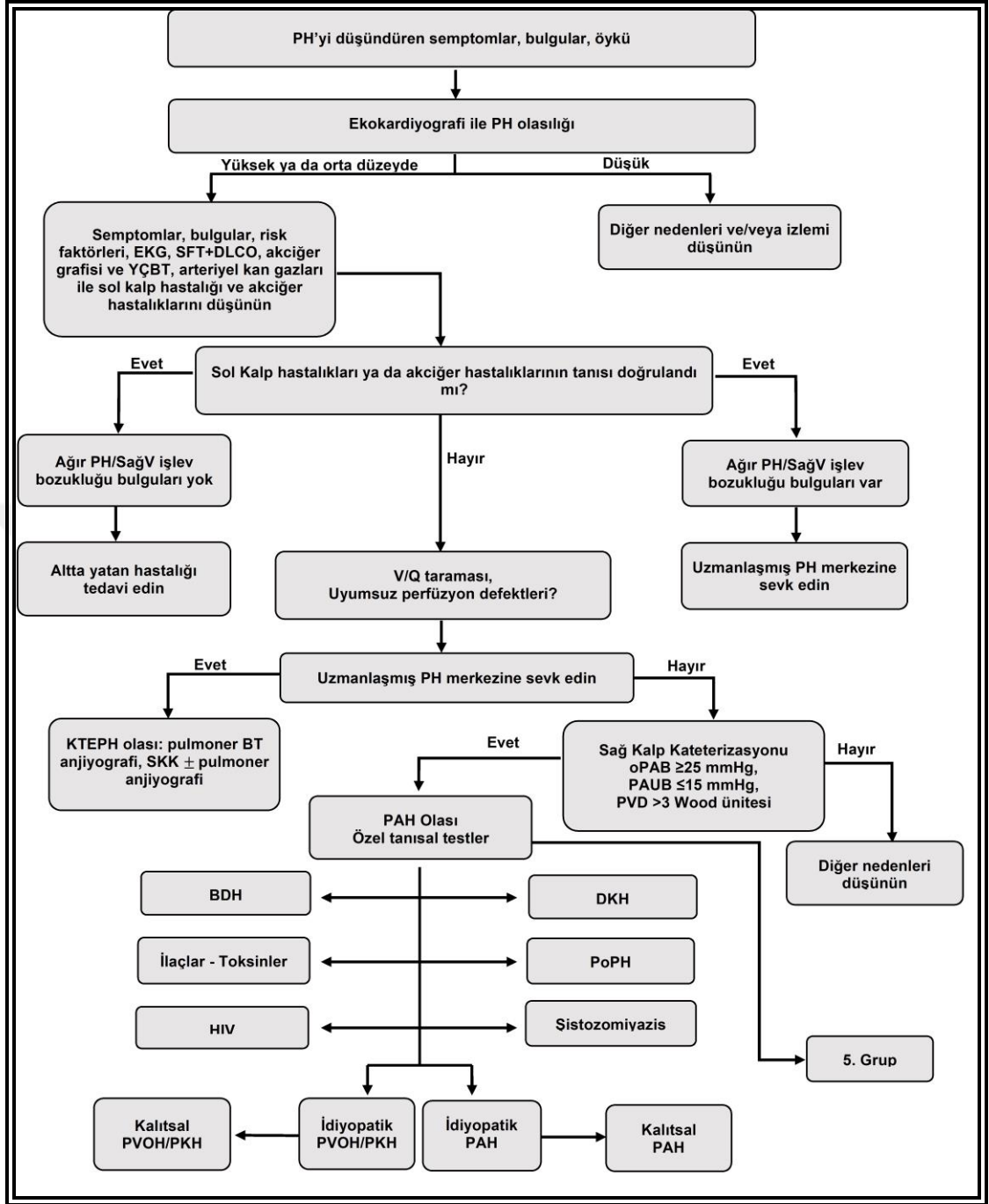
Ortalama PAUB ve diyastolik PAB arasındaki farka karşılık gelen DBG, akım ve dolum basınçlarından daha az etkilenir; ancak prognostik değeri olmayabilir. DBG'nin sol kalp hastalığına bağlı PH kuşkusunu bulanan hastalarda bir rolü olabilir (35).

Angina tarifleyen, koroner arter hastalığı risk faktörleri olan; pulmoner endarterektomi planlanan, akciğer transplantasyonu ya da karaciğer transplantasyonu planlanan hastalar için koroner anjiyografi de gerekir.

### **1.8.Tanısal algoritma**

Tanı koyma süreci, PH kuşkusunu ve PH ile uyumlu ekokardiyografiden sonra başlamakta (**Tablo-3**'te gösterilen farklı PH olasılık düzeylerine göre) ve PH'nin daha sık rastlanan klinik gruplarının tanımlanmasıyla devam etmektedir [2. grup (Sol kalp hastalığına bağlı PH) ve 3. grup (akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH)]. Daha sonra 4. Grup (KTEPH) ayırt edilmekte, son olarak 1. gruptaki (PAH) farklı tipler ve 5. gruptaki daha nadir görülen durumlar ayırt edilmektedir (**Şekil-1**).

Aile öyküsü, BDH, doğumsal kalp hastalığı, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon ya da PAH'a neden olabileceği bilinen ilaç ve toksin kullanma öyküsü gibi PAH gelişmesiyle ilişkili eşlik eden durumlar ve/veya risk faktörleri bulunan hastalarda PAH ihtimali gözardı edilmemelidir.



**Şekil-1: Tanısal Algoritma**

**DKH:** Doğuştan kalp hastalığı; **BT:** Bilgisayarlı tomografi; **BDH:** Bağ dokusu hastalığı; **PoPH:** Portopulmoner hipertansiyon; **KTEPH:** Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; **DLCO:** Karbon monoksit difüzyon kapasitesi; **EKG:** Elektrokardiyogram; **HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü; **YÇBT:** Yüksek çözünürlüklü BT; **oPAB:** Ortalama pulmoner arteriyel basınç; **PA:** Pulmoner anjiyografi; **PAH:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon; **PAUB:** Pulmoner arter uç basıncı; **PEA:** Pulmoner endarterektomi; **SFT:** Solunum fonksiyon testleri; **PH:** Pulmoner hipertansiyon; **PVOH/PKH:** Pulmoner venooklüzif hastalık ya da pulmoner kapiller hemanjiyomatoz; **PVD:** Pulmoner vasküler direnç; **SKK:** Sağ kalp kateterizasyonu; **SağV:** Sağ ventrikül; **V/Q:** Ventilasyon/perfüzyon.

## 2.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

### 2.1.Klinik özellikler

PAH terimi grup 1 PH'ye dahil olan hastaları tanımlamak için kullanılır. PAH'ın klinik özellikleri özgül değildir, esas olarak ilerleyici sağ ventrikül işlev bozukluğuna bağlıdır. Hastalarda, nefes darlığı, halsizlik, bitkinlik, angina ve senkop görülebilir.

### 2.2.Ağırılık derecesinin değerlendirilmesi

#### 2.2.1.Klinik parametreler, görüntüleme ve hemodinami

Klinik değerlendirme, hastalığın ağırılık derecesinin, iyileşmenin, kötüleşmenin ya da stabilitenin belirlenmesi için değerli bilgiler vermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflaması (DSÖ-FS) (**Tablo-4**), yalnızca tanıda değil, izlem sırasında da sağkalımı öngören en güçlü göstergelerden biri olmaya devam etmektedir. Fonksiyonel sınıfta kötüleşme, hastalığın ilerlediğini gösteren en dikkat çekici göstergedir. Tedavi edilmeyen İPAH ya da kalıtsal PAH hastalarında medyan sağ kalımın DSÖ-FS IV'te 6 ay, DSÖ-FS III'te 2,5 yıl, DSÖ-FS I ve II'de ise 6 yıl olduğu gösterilmiştir (36).

**Tablo-4:** Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflaması

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>Sınıf I</b>   | 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.   |
| <b>Sınıf II</b>  | PH'si olan, ancak buna bağlı fiziksel aktivite kısıtlaması olan hastalar: Hasta dinlenme sırasında rahattır. Olağan fiziksel aktiviteler beklenenin üzerinde dispne ya da halsizlik, göğüs ağrısı ya da bayılma hissine neden olur.                          |
| <b>Sınıf III</b> | PH'si olan, ancak buna bağlı fiziksel aktivite kısıtlaması 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.             |
| <b>Sınıf IV</b>  | PH'si olan ve semptomlar gelişmeden hiçbir fiziksel aktivitede bulunmayan hastalar: Bu hastalarda sağ kalp yetersizliği bulguları vardır. Dispne ve/veya halsizlik dinlenme sırasında bile gözlemlenebilir. Her türlü fiziksel aktivitede rahatsızlık artar. |

**PH:** Pulmoner hipertansiyon

SağV işlevi, PAH hastalarında egzersiz kapasitesi ve klinik sonuçların temel belirleyicilerinden biri olduğu için ekokardiyografi önemli bir izleme aracıdır. Yaygın kanının aksine, tahmini sPAB'ın genellikle prognostik değeri yoktur ve tedaviye yönelik karar almaya uygun değildir (37).

sPAB artışı her zaman hastalık ilerlemesini yansıtmaz ve sPAB düşüşü de her zaman iyileşmeyi göstermez. Kapsamlı bir ekokardiyografik değerlendirme; özellikle SağA ve SağV boyutları, triküspit yetersizlik akımı, sol ventrikül eksantrite indeksi, SağV strain/strain rate, SağV fraksiyonel alan değişikliği, triküspit anüler plan sistolik yer değiştirme mesafesi (TAPSE) gibi değişkenleri içermelidir (38, 39).

KMR görüntülemesi, SağV morfolojisi ve işlevinin değerlendirmesinde ekokardiyografiden daha kesin bilgi verir ve ayrıca atım hacmi ile kardiyak debinin ölçümüne de olanak sağlar (40).

SKK ile değerlendirilen hemodinamik durum, hem tanı hem de izleme sırasında, önemli prognostik bilgiler sağlamaktadır. SağA basıncı, kardiyak indeks (KI) ve mikst venöz oksijen satürasyonu, SağV işlevi ve prognozun en sağlam göstergeleridir, oPAB ise, çok az prognostik bilgi sağlamaktadır (KKB'ye yanıt verenler hariç) (37).

### **2.2.2.Egzersiz kapasitesi**

PAH hastalarında egzersiz kapasitesi, 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) ile değerlendirilmektedir.

6DYT PAH hastalarında, özellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde güvenilir bir test olarak kabul edilmektedir. Bu test esnasında efor dispnesi, oksijen satürasyonu ve yürüme mesafesi ölçülmektedir. Efor dispnesi Borg ölçeğine göre değerlendirilmektedir. 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM), cinsiyet, yaş, boy, kilo, eşlik eden hastalıklar, oksijen ihtiyacı, öğrenme eğrisi ve motivasyon gibi çeşitli faktörlerden etkilenir.

PAH'da 6DYM 332 metrenin üzerinde olan hastalar ile daha az olanlar arasında sağkalım açısından anlamlı fark olduğu görülmüştür (41).

KPET genelde maksimum egzersiz testi olarak yapılmaktadır ve egzersiz kapasitesinin yanı sıra egzersiz sırasındaki gaz değişimi,

ventilasyon etkinliği ve kardiyak işlev ile ilgili önemli bilgiler sağlamaktadır. KPET ile belirlenen çeşitli değişkenlerden prognostik bilgiler sağlansa da, tedavi kararları alınırken en yaygın olarak zirve VO<sub>2</sub> kullanılmaktadır. KPET ile sağlanan tanısai ve prognostik bilgiler, 6DYT'nin sağladıklarına katkıda bulunur. Yapılan bir çalışmada, İPAH hastalarında zirve oksijen kullanımının 10,4 ml O<sub>2</sub>/kg/dak değerinin altında ve egzersiz sırasında zirve sistolik arter basıncının 120 mmHg'nin altında bulunmasının bağımsız kötü prognoz belirteçleri olduğu gösterilmiştir (42).

### **2.2.3.Biyokimyasal belirteçler**

Bu alanda araştırılmış birçok biyolojik belirteç olmasına rağmen, PAH için henüz hiçbir özgül belirteç yoktur.

Pulmoner hipertansiyon hastalarında BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri, hem başlangıçta risk düzeyi belirlemede, hem de izlemde tedavi etkinliğini değerlendirmek için ölçülen oldukça önemli biyokimyasal parametrelerdir. Nagaya ve ark. (43) yapmış oldukları bir çalışmada, başlangıçtaki medyan BNP değerine göre prognozun iyi ya da kötü olarak tahmin edilebileceğini göstermiştir.

Serum rik asit düzeyi iskemik periferik dokularda oksidatif metabolizma bozukluğunun göstergesidir. Ciddi PH hastalarında hiperürisemi ile sağ atriyum basıncı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (44).

### **2.2.4.Kapsamlı prognoz tahmini ve risk değerlendirmesi:**

Yeterli tanısai ve prognostik bilgi sağlayan tek bir değerken olmadığından, kapsamlı bir değerlendirme gerekmektedir.

ESC/ERS 2015 PH Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda, prognostik önemi bilinen ve en sık kullanılan değerkenler **Tablo-5**'te listelenmiştir. Her kontrolde tümünün değerlendirilmesine gerek yoktur. Ancak, temel program, fonksiyonel sınıfın saptamasını ve en az bir egzersiz kapasitesi ölçümünü (6DYT veya KPET) içermelidir. Ayrıca, BNP/NT-proBNP ölçülerek ya da ekokardiyografik değerlendirmeyele SağV işleviyle ilgili bazı bilgiler elde edilebilir.



**Tablo-5: Pulmoner arteriyel hipertansiyonda risk değerlendirmesi**

| Prognoz faktörleri<br>(tahmini 1 yıllık<br>ölüm riski)    | Düşük risk<br><%5   | Orta risk<br>%5-10   | Yüksek risk<br>>%10   |
|---|---|--|---|
| Sağ kalp<br>yetersizliğinin<br>klinik bulguları           | Mevcut değil  | Mevcut değil   | Var   |
| Semptomların<br>ilerlemesi                                | Yok   | Yavaş  | Hızlı   |
| Senkop  | Yok   | Arada sırada senkop  | Tekrarlayan senkop  |
| DSÖ fonksiyonel<br>sınıfı                                 | I, II   | III  | IV  |
| 6DYM  | >440 m  | 165–440 m  | <165 m  |
| Kardiyopulmoner<br>egzersiz testi                         | Zirve VO <sub>2</sub> >15<br>ml/dk/kg<br>(öngör. >%65)<br>VE/VCO <sub>2</sub> eğim<br><36 | Zirve VO <sub>2</sub> 11-15<br>ml/dk/kg<br>(öngör. %35-65 arası)<br>VE/VCO <sub>2</sub> eğim 36-<br>44,9 | Zirve VO <sub>2</sub> <11 ml/dk/kg<br>(öngör. %35'den azı)<br>VE/VCO <sub>2</sub> ≥45 |
| NT-proBNP plazma<br>düzeyleri                             | BNP <50 ng/l<br>NT-proBNP <300<br>ng/ml   | BNP 50-300 ng/l<br>NT-proBNP 300-400<br>ng/l   | BNP >300 ng/l<br>NT-proBNP >1400 ng/l   |
| Görüntüleme<br>(ekokardiyografi,<br>KMR<br>görüntülemesi) | SağA alanı <18<br>cm <sup>2</sup><br>Perikard sıvısı<br>yok                               | SağA alanı 18-26 cm <sup>2</sup><br>Perikard sıvısı yok<br>ya da minimal                                 | SağA alanı >26 cm <sup>2</sup><br>Perikard sıvısı                                     |
| Hemodinami  | SağAB <8<br>mmHg<br>Kİ ≥2,5 l/dk/m <sup>2</sup><br>SvO <sub>2</sub> >%65                  | SağAB 8-14 mmHg<br>Kİ 2,0-2,4 l/dk/m <sup>2</sup><br>SvO <sub>2</sub> %60-65                             | SağAB >14 mmHg<br>Kİ <2,0 l/dk/m <sup>2</sup><br>SvO <sub>2</sub> <%60                |

**DSÖ:** Dünya sağlık örgütü, **6DYM:** 6 Dakika yürüme mesafesi, **KMR:** Kardiyak manyetik rezonans, **SağA:** Sağ atriyum, **SağAB:** Sağ atriyum basıncı, **Kİ:** Kardiyak indeks, **SvO<sub>2</sub>:** Mixt venöz oksijen satürasyonu

### 2.3.Tedavi

Günümüzde spesifik ilaç tedavileri ve girişimsel yöntemlerle başarılı sonuçlar elde edilmesine rağmen, pulmoner hipertansiyon tam iyileşme sağlanamayan kronik seyirli bir hastalık olmaya devam etmektedir. Yüksek maliyet, ilaçların ve girişimsel tedavilerin potansiyel yan etkileri nedeniyle, bu hastaların tedavilerinin multidisipliner bir yaklaşım içerisinde deneyimli merkezler tarafından yürütülmesinin önemi vurgulanmaktadır.

PAH hastalarının tedavisi genel önlemler, destek tedavisi, özgül ilaç tedavisi, diğer tedaviler ve kombinasyon tedavisi başlıkları altında özetlenebilir.

Bu hasta grubunda mevcut tedavi yöntemi üç ana adıma ayrılabilir:

1. Başlangıç yaklaşımı, genel önlemler (fiziksel aktivite ve gözetim altında rehabilitasyon, gebelik, doğum kontrolü ve menopoz sonrası hormon tedavisi, elektif cerrahi, enfeksiyondan korunma, psikososyal destek, tedavilere uyum, genetik danışmanlık ve seyahat), destek tedavisi (oral antikoagülanlar, diüretikler, O<sub>2</sub>, digoksin), uzmanlaşmış merkezlere sevk ve kronik KKB tedavisi endikasyonu için akut vazoreaktivite testini içerir.

2. İkinci adım, başlangıç tedavisi olarak vazoreaktif hastalarda yüksek doz KKB'yi, vazoreaktif olmayan hastalarda ise PAH için onaylanmış ilaçları, hastanın prognostik riskine göre ve her bir ürün ya da ürünlerin kombinasyonları için var olan öneri derecesine ve kanıt düzeyine göre vermektir.

3. Üçüncü adım, başlangıç tedavi stratejisine alınan yanıtla ilgilidir; yanıt yetersizse, onaylı ilaç kombinasyonlarının kullanılması ve akciğer transplantasyonu önerilir.

### **2.3.1.Genel Önlemler**

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarına günlük yaşamdaki genel uğraşlar konusunda duyarlı bir yaklaşımla danışmanlık yapılmalıdır. Hastaların ve ailelerinin, hasta destek gruplarına katılmaya teşvik edilmesi, hastalıkla baş etme, özgüven ve geleceğe bakış açısından fayda sağlayabilir.

Yapılan iki randomize kontrollü çalışmada (RKÇ), egzersiz eğitimi almayan kontrol hastalarına kıyasla, eğitim alan PAH hastalarının daha yüksek fiziksel aktivite düzeylerine ulaştığı, yorgunluk şiddetinin düştüğü ve 6DYM, kardiyorespiratuar işlev ve hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesinde düzelme görüldüğü bildirilmiştir (45, 46).

2013 Nice V. Dünya PH Sempozyumu'nda egzersiz ve rehabilitasyon için öneri sınıf I ve kanıt düzeyi A olarak bildirilmiştir. PAH hastalarında gebelikten kaçınılması sınıf I ve kanıt düzeyi C olarak önerilmektedir. Hastalar oksijen desteği olmadan 1500-2000 m'nin üzerine çıkmamalıdır.

Mümkün olduğunca uzun süreli uçak seyahatlerinden kaçınılmalıdır. DSÖ-FS III ve IV hastalarda ve arteriyel oksijen basıncı sürekli olarak 60 mmHg'dan düşük olanlarda, uçuş sırasında oksijen inhalasyonu uygulanması düşünülmelidir. Tüm hastalara influenza ve pnömokoksik pnömoni aşılı önerilmektedir. Elektif cerrahide, mümkün olduğunca, genel anestezi yerine epidural anestezi tercih edilmelidir (5).

### **2.3.2. Destek Tedavisi**

Sadece İPAH, kalıtsal PAH ve iştah baskılayıcı ilaçlara bağlı PAH hastalarında oral antikoagülasyonu destekleyen kanıtlar olduğu için, bu hastalarda oral antikoagülan tedavisi düşünülebilir. KTEPH hastalarında ise oral antikoagülasyon tedavinin esasıdır ve INR (uluslararası normalleştirilmiş oran) hedefi 2.0-3.0 arasındır. PAH'da yeni oral antikoagülanların rolü bilinmemektedir.

Sağ kalp yetersizliği bulguları (santral venöz basınç artışı, karaciğer konjesyonuna bağlı hepatomegali, asit ve periferik ödem) olan PAH hastalarında diüretik tedavi önerilmektedir. Bu hastalar hipovolemi açısından dikkatli takip edilmelidir.

Digoksin'in İPAH hastalarında akut olarak kardiyak debiyi düzelttiği gösterilse de, uzun süreli uygulamada etkinliği bilinmemektedir (47).

### **2.3.3. Özgül İlaç Tedavisi**

PAH tedavisinde patogeneizde rolü olan endotelin yolağı, prostaglandin yolağı ve cGMP yolağı üzerine etkili olan ilaçlar özgül tedavi seçenekleri olarak kullanılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri ise sadece vazoreaktivite testi sonucu pozitif saptanan hastalara kullanılmaktadır.

#### **2.3.3.1. Kalsiyum Kanal Blokerleri:**

Sadece, İPAH, kalıtsal PAH ve iştah baskılayıcı ilaçlara bağlı PAH'da, yapılan vazoreaktivite testi sonucu pozitif saptanan hastalara başlanması önerilmektedir.

Vazoreaktivite testi pozitif İPAH hastalarının yaklaşık yarısının uzun süreli KKB tedavisinden yarar gördüğü bildirilmiştir. Tedavi başladıktan 3-4 ay sonra yeterli klinik yanıt elde edilemezse tedaviye diğer özgül ilaçlar eklenmelidir.

### 2.3.3.2. Endotelin reseptör antagonistleri (ERA)

PAH hastalarında plazmada ve akciğer dokusunda endotelin sisteminin aktive olduğu gösterilmiştir. Endotelin-1, bilinen en güçlü vazokonstriktör ajan olup, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde iki ayrı reseptör izoformu olan endotelin-A ve endotelin-B reseptörlerine bağlanarak vazokonstriktör ve mitojen etkiler oluşturur.

PAH tedavisinde kullanılan ambrisentan, bosentan, masitentan bu reseptörlere bağlanıp endotelin-1'in etkisini nötralize ederek etki gösterir.

**Ambrisentan:** Endotelin-A reseptörü için selektif, propanoik asit sınıfından sülfonamid olmayan bir ERA'dır. Ambrisentan ile yapılan iki RKÇ'de (ARIES 1 ve 2) ilacın DSÖ-FS II-III hastalarda egzersiz kapasitesini artırdığı gösterilmiştir (48).

**Bosentan:** Bosentan oral yoldan aktif bir dual endotelin tip A ve tip B reseptör antagonistidir ve bu sınıftan sentezi yapılan ilk moleküldür. Bosentan, PAH hastalarında (idiyopatik, BDH ve Eisenmenger sendromuyla ilişkili) beş RKÇ'de (BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY ve COMPASS 2) değerlendirilmiş, egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıf, hemodinamik durum, ekokardiyografi ve Doppler değişkenleri ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açılarından düzelme sağladığı gösterilmiştir. Geri dönüşümlü ve doz bağımlı karaciğer toksisitesi olasılığı (%10) nedeniyle ayda bir kez karaciğer fonksiyon testi bakılması önerilmektedir.

**Masitentan:** Endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonisti olup endotelin-A seçiciliği endotelin-B'ye kıyasla 50 kat daha fazladır. Masitentan ile tedavi edilen 742 hastanın dahil edildiği çalışmada (SERAPHIN), PAH hastaları arasında morbidite ve mortaliteyle ilgili birleşik sonuçlarında azalma ve egzersiz kapasitesinde artış bildirilmiştir (49).

### 2.3.3.3. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve guanilat siklaz uyarıcıları:

Siklik guanozin monofosfat (cGMP) yıkımından sorumlu enzim olan fosfodiesteraz tip-5 (PDE5) inhibisyonu, bu enzimin eksprese edildiği yerlerde NO/cGMP yolu üzerinden vazodilatasyona yol açmaktadır. Akciğerdeki damarlarda bol miktarda fosfodiesteraz tip-5 bulunduğu için,

PAH'ta fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin (PDE5'ler) potansiyel klinik yararları araştırılmıştır. Erektile işlev bozukluğu tedavisi için onaylanan PDE5'lerin hepsi (sildenafil, tadalafil ve vardenafil), önemli düzeylerde pulmoner vazodilatasyona neden olmaktadır.

**Sildenafil:** Oral yoldan aktif, güçlü bir selektif PDE5'dir. Epoprostenole sildenafil eklemenin etkilerini ele alan bir RKÇ, 12 hafta sonra 6DYM ve klinik tablonun kötüleşmesine kadar geçen sürede düzelmeler göstermiştir (50).

**Tadalafil:** Selektif PDE5'dir. Tadalafil ile yapılan bir RKÇ'de (PHIRST), 406 PAH hastasında (hastaların %53'ü ayrıca bosentan kullanmakta) egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinamik veriler ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman üzerinde olumlu sonuçlar gösterilmiştir (51).

**Vardenafil:** Vardenafil, günde iki kez verilen bir PDE5'dir. Daha önce tedavi almamış 66 PAH hastasının günde iki kez vardenafil 5 mg ile tedavi edildiği bir RKÇ'de (EVALUATION), egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve klinik kötüleşmeye kadar geçen süre üzerine olumlu sonuçlar gösterilmiştir (52).

**Riosiguat:** Endojen NO ile birlikte sinerjik etki gösteren ayrıca NO'dan bağımsız bir şekilde sGC'yi uyarıp cGMP oluşumuna yol açan ve sonuç olarak vazodilatasyona neden olan bir ilaçtır. Toplam 443 PAH hastası üzerinde yapılmış RKÇ'de (PATENT), 2,5 mg'a kadar çıkılan dozlarda günde 3 defa verilen oral riosiguat ile tedavi edilen grupta egzersiz kapasitesi, DSÖ-FS ve klinik kötüleşme zamanı üzerine olumlu sonuçlar gösterilmiştir (53).

#### **2.3.3.4. Prostatiklin analogları ve prostatiklin reseptör agonistleri**

Prostatiklin ağırlıklı olarak endotel hücreleri tarafından üretilir ve bütün damar yataklarında güçlü vazodilatasyona neden olur. Prostatiklin en güçlü endojen trombosit agregasyonu inhibitörüdür. PAH patogeneğinde, endotel disfonksiyonu sonucunda azalmış prostatiklin sentezine bağlı yeterli vazodilatatör etki oluşmamaktadır. Güncel tedavide kullanılan prostatiklin analogları arasında poprostenol, iloprost, treprostiniil ve seleksipag yer almaktadır.

**Epoprostenol:** Epoprostenolün (sentetik prostatiklin) yarılanma ömrü kısadır (3-5 dakika) ve oda sıcaklığında yalnızca 8 saat stabildir; soğutulması, bir

infüzyon pompası ve kalıcı kateter aracılığıyla kesintisiz bir şekilde uygulanması gerekir. İPAH ve skleroderma ile ilişkili PAH hastalarının dahil edildiği üç RKÇ'nin meta-analizinde, mortalite riskinde yaklaşık %70'lik bir azalma olduğu gösterilmiştir.

**İloprost:** İloprost kimyasal olarak stabil bir prostasiklin analogudur. İntravenöz, inhaler ve oral formları mevcuttur. İloprost ile yapılmış iki çalışmada (AIR, STEP); egzersiz kapasitesi, semptomlar, PVD ve klinik olaylarda iyileşme olduğu gösterilmiştir (54, 55).

**Treprostinil:** Treprostinil, epoprostenolün bir trisiklik benzidin analogu olup, kimyasal yapısı oda sıcaklığında uygulamaya yetecek ölçüde stabildir. Bu özellikler, bileşiğin iv ve subkütan yollardan uygulanmasına olanak vermektedir. PAH hastalarında treprostinilin etkileri, randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiş, egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve semptomlarda iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (58).

**Seleksipag:** Seleksipag, oral olarak kullanılabilen, seçici bir prostasiklin IP reseptör agonistidir. Seleksipag ve metabolitinin endojen prostasikline benzer etki mekanizmaları (IP reseptör agonizmi) olsa da, farklı bir farmakoloji ile prostasiklinden kimyasal olarak farklılık gösterirler. PAH hastalarıyla yapılan (stabil ERA ve/veya PDE-5i tedavisi alan) bir randomize kontrollü çalışmada seleksipag tedavisi ile 17 hafta sonra PVD'de düşüş olduğu saptanmıştır (57).

#### **2.3.4.Kombinasyon Tedavisi:**

Özgül ilaçlar, hastalıkla ilgili olduğu bilinen üç ayrı sinyal yoluna yöneltilebileceğinden, kombinasyon PAH tedavisi için iyi bir seçenektir: prostasiklin yolu (prostanoidler), endotelin yolu (ERA'lar) ve NO yolu (PDE-5i'ler ve sGC'ler).

Kombinasyon tedavisi ardışık olarak (sequential) ya da başlangıçta (upfront) kombinasyon tedavisi şeklinde uygulanabilir. Ardışık kombinasyon tedavisi, hem randomize kontrollü çalışmalarda hem de klinik uygulamada en yaygın kullanılan stratejidir; yetersiz klinik yanıt alınan olgularda ya da kötüleşme görülen olgularda, monoterapiye, ikinci ve ardından üçüncü bir ilaç eklenir.

Yapılan çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada yeni DSÖ-FS II ve III PAH hastalarında, ilk seçenek tadalafil ya da ambrisentan monoterapisi ile tadalafil ve ambrisentanla başlangıçta kombinasyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Primer son nokta, klinik yetersizlik olaylarının bileşimi olmuştur (ölüm, hastaneye yatış, PAH ilerlemesi ve tatmin edici olmayan klinik durumu içerir). Çalışma, kombinasyon grubundaki olaylarda %50 azalmayla olumlu sonuçlanmıştır (58).

### **3.Portal Hipertansiyonla İlişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (Portopulmoner Hipertansiyon)**

#### **3.1.Giriş**

Portal hipertansiyonla ilişkili PAH'a portopulmoner hipertansiyon (PoPH) denir. PoPH portal hipertansiyonun ciddi ve az bilinen bir pulmoner vasküler komplikasyonudur. Karaciğer hastalığı eşlik etsin veya etmesin, portal hipertansiyon olması durumunda PoPH gelişebilir. Bununla birlikte, sirotik karaciğer hastalığı portal hipertansiyonun en yaygın nedeni olduğu için, PoPH en sık sirozlu hastalarda saptanmaktadır.

PoPH ilk olarak Mantz ve Craige tarafından 1951 yılında tanımlanmıştır ve karaciğer nakillerinin yaygınlaşmasıyla hastalığın önemi daha çok anlaşılmaya başlanmıştır (59). PoPH, PH güncel sınıflamasında Grup 1 PH (PAH) içinde yer almaktadır (5).

#### **3.2.Epidemiyoloji**

PoPH'un gerçek insidansı ve prevalansı bilinmemekle birlikte, yapılan değişik araştırmalarda portal hipertansiyonu olan olguların yaklaşık %1-2'sinde PoPH saptandığı görülmektedir. Karaciğer nakli planlanan hastalarda ise bu oranın %5-10 civarında olduğu düşünülmektedir (60). REVEAL çalışmasında PoPH oranı %5,1 olarak bildirilmiştir (61). Çin'de 105 hasta ile yapılan bir çalışmada 4 hastada (%3,8) PoPH saptanmıştır (62). Suudi Arabistan'da karaciğer nakli planlanan 524 hasta ile yapılan bir çalışmada ise 4 hastada (%0,76) PoPH saptanmıştır (63).

Genellikle yaşamın dördüncü veya beşinci dekadında PoPH tanısı konulmaktadır (64). Kawut ve ark. (65) karaciğer hastalığı olan kadınlarda PoPH gelişme riskinin erkeklerden daha fazla olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada diğer karaciğer hastalığı etiyojilerine nazaran PoPH gelişme riski açısından; otoimmün hepatitin yüksek risk, hepatit C virüs enfeksiyonunun ise düşük risk taşıdığı belirtilmiştir (65). Bununla birlikte PoPH sıklığı ve ciddiyeti karaciğer hastalığının ciddiyetinden bağımsızdır (66). Portal hipertansiyon tanısı konulduktan ortalama 4 ile 7 yıl sonra PoPH saptanabilmektedir (65).

### **3.3. Patofizyoloji ve Patogenez**

Hastalığın nadir görülmesi ve hayvan modellerinin olmamasından dolayı PoPH oluşumundaki temel mekanizma henüz net olarak bilinmemektedir ancak bununla ilgili farklı teoriler öne sürülmektedir. Pulmoner vasküler direnç gelişmesi, vazoaaktif, proliferatif, anjiyojenik ve inflamatuvar faktörlerin düzensiz salınımı, bazılarında genetik yatkınlık olması PoPH' un çok farklı patogenezi olduğunu düşündürmektedir (64).

Histolojik yapısı İPAH ile benzerdir. Musküler pulmoner arterlerde konsantrik laminar konfigürasyonda intimal fibrozis ve medyal hipertofi gözlenir. Orta şiddette perivasküler inflamatuvar birikimlerin eşlik ettiği adventisyal kalınlaşma, kompleks lezyonlar (pleksiform, dilate lezyonlar) ve in situ tromboz gelişmesiyle de arter duvarında kalınlaşma olur bunun sonucunda pulmoner vasküler direnç artar (10).

Hiperdinamik dolaşım ilk etapta portal hipertansiyona neden olur. Eşlik eden splanknik arteriyolar vazodilatasyon ile birlikte portal venöz sisteme doğru artmış kan akımı hiperdinamik sirkülasyon karakteristiğini oluşturur (67). Bunun sonucunda oluşan vasküler stres pulmoner arter endotelinde yeniden şekillenmeye neden olur. Buna rağmen, portal hipertansiyonu olan tüm hastalarda PoPH gelişmediği için bu mekanizma PoPH gelişimi için yeterli tek mekanizma değildir.

Talwalkar ve ark. (68) büyük portosistemik şantlar, hepatofugal portal kan akımı ve PoPH arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla PoPH ile ilişkili olduğu düşünülen diğer bir mekanizma vazokonstriktör maddelerin pulmoner dolaşıma geçmesidir. Endotelin 1, tromboksan A2,



interlökin 1, interlökin 6, anjiyotensin 1, glukagon, serotonin, vazoaaktif intestinal peptid gibi proliferatif ve vazokonstriktif maddeler portosistemik şantlarla pulmoner dolaşıma ulaşır vazokonstriksiyona neden olabilir. Pellicelli ve ark.'nın (69) yaptığı bir çalışmada karaciğer nakil adayı olan PoPH tanısı almış hastalarda diğerlerine göre endotelin 1 ve interlökin 6 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. Aromataz ve östrojen reseptörü 1'in PoPH gelişme riski ile ilişkili olduğunun gösterilmesi genetik yatkınlık olabileceğini de akla getirmektedir (70).

### **3.4.Klinik özellikler**

PoPH genellikle asemptomatiktir, yorgunluk ve efor dispnesi ilk semptomlar olabilir ancak spesifik değildir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde senkop ve göğüs ağrısı ile birlikte dinlenme halinde dispne de görülebilir.

Fizik muayenede ilk etapta spider nevüs, palmar eritem, assit gibi altta yatan karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyona ait bulgular görülebilir. İlerleyen dönemlerde ise ikinci kalp sesinde P2'nin sertleşmesi, triküspit yetmezliğine bağlı sol parasternal bölgede pansistolik üfürüm, juguler venöz dolgunluk, periferik ödem ve sağ kalp yetersizliğinin diğer bulguları görülebilir (64).

### **3.5.Tanısal yöntemler**

PoPH hastalarında akciğer grafisi genelde normal olmakla birlikte ana pulmoner arterde belirginleşme ve sağ kalp boşluklarının genişlemesi nedeniyle kardiyomegali görülebilir (71). EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi bulguları, sağ atriyal genişleme, sağ aks deviasyonu, sağ dal bloğu görülebilir. Kesitsel görüntüleme yöntemlerinde (BT, MR) sağ kalp boşluklarında genişleme olduğu görülebilir, yine bu yöntemlerle portosistemik şantlar görüntülenebilir (68). Solunum fonksiyon testlerinde azalmış akciğer volümü ve azalmış difüzyon kapasitesi mevcuttur. Akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi normaldir. Kan gazı incelemesinde hipoksemi, alveoler-arteriyel oksijen gradiyentinde artış, hipokarbi, respiratuar alkaloz görülür (72).

PoPH için tarama testi olarak kullanılan ulaşılabilir ve girişimsel olmayan en önemli yöntem transtorasik ekokardiyografi (TTE)'dir. Portal

hipertansiyonu olan hastalarda PoPH düşündüren semptom veya bulgu olması halinde; karaciğer nakil adaylarının ise tümü, PoPH düşündüren semptom veya bulgu olmasa bile, TTE ile değerlendirilmelidir. PoPH saptanması halinde PoPH ciddiyetine göre karaciğer nakil durumları tekrar değerlendirilmelidir. Amerika Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD), Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) karaciğer nakli planlanan hastaların PoPH açısından araştırılmasını önermektedir (5, 73).

Transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen sPAB için farklı eşik değeri kullanan çalışmalar mevcuttur. Colle ve ark. (74) tarafından dizayn edilen bir çalışmada karaciğer nakli planlanan 165 hastaya transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılmış, TTE için eşik değer 30 mmHg olarak alınmış. TTE'de PoPH için şüphelenilen 17 hastadan 10 hastada SKK ile PoPH tanısı doğrulanmış. TTE için pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %59 ve %100 olarak bulunmuştur. Kim ve ark.'nın (75) yaptığı ve TTE için eşik değer 50 mmHg olarak alındığı başka bir çalışmada ise TTE için pozitif ve negatif prediktif değerlerin sırasıyla %97 ve %77 olduğu görülmüştür. sPAB<30 mmHg olması durumunda PoPH'un dışlanabileceği gösterilmiştir. sPAB≥50 mmHg olması PoPH için öngördürücü olabileceğinden dolayı SKK ile tanının doğrulanması gerektiği vurgulanmıştır (64).

Sağ kalp kateterizasyonu PoPH için altın standart tanı yöntemidir. Sağ kalp kateterizasyonu ile PoPH tanısı kesinleştirilir; bununla birlikte karaciğer nakil adaylarında gelişen pulmoner hipertansiyona ait diğer nedenler de (hiperdinamik dolaşım, volüm yüklenmesi) bu şekilde belirlenebilir.

PoPH ile ilişkili hemodinamik parametreleri doğru yorumlayabilmek için, son evre karaciğer hastalarında sık görülen değişimleri bilmek önemlidir. Kronik karaciğer hastalarında oPAB'ın artışı üç farklı nedene bağlı olabilir: Sirozun neden olduğu yüksek kardiyak debiye bağlı hiperdinamik dolaşım, volüm yüklenmesi veya PoPH. Bu hastaların yaklaşık %30-50'sinde düşük sistemik vasküler direnç ve yüksek kardiyak debi vardır. Bu grupta oPAB,

kardiyak debi artışına bağlı yükselebilir ve düşük PVD değerleri görülebilir, PAUB normaldir. Kronik karaciğer hastalarında hipoalbüminemi ve hiperaldosteronizme bağlı olarak volüm yüklenmesi sıklıkla görülür. Volüm yüklenmesi durumunda oPAB ile birlikte PAUB da artmıştır. KD ve PVD normal veya azalmış olabilir. PoPH'da ise oPAB ile birlikte PVD artmakta, KD ve PAUB normal kalmaktadır (**Tablo-6**). Tedavi ve prognozları tamamen farklı olduğu için bu durumların birbirinden ayırt edilmesi çok önemlidir.

**Tablo-6:** Portal hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner hipertansiyonun hemodinamik profilleri

| Hemodinamik profil | oPAB | PVD | PAUB | KD |
|--------------------|------|-----|------|----|
| Hiperdinamik durum | ↑    | ↓   | ↔    | ↑↑ |
| Volüm yüklenmesi   | ↑    | ↑↓  | ↑    | ↓↔ |
| PoPH               | ↑    | ↑   | ↔    | ↓  |

**oPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **PVD:** Pulmoner vasküler direnç, **PAUB:** Pulmoner arter uç basıncı, **KD:** Kardiyak debi, **PoPH:** Portopulmoner hipertansiyon

Portal hipertansiyonu olan (karaciğer hastalığı eşlik etsin veya etmesin) hastalarda SKK ile ölçülen  $oPAB \geq 25$  mmHg,  $PAUB \leq 15$  mmHg ve  $PVD \geq 240$  dynes.s.cm<sup>-5</sup> (3 WU) olması PoPH için tanı koydurucudur (76).

SKK sonucunda oPAB'a göre PoPH'un ciddiyeti değerlendirilebilir.  $25 \leq oPAB < 35$  mmHg olması hafif,  $35 \leq oPAB < 45$  mmHg olması orta,  $oPAB \geq 45$  mmHg olması ciddi PoPH olduğunu gösterir (**Tablo-7**).

**Tablo-7:** Portopulmoner hipertansiyon tanı kriterleri ve sınıflaması

| Tanı kriterleri                                | Sınıflama                      |
|--|--------------------------------|
| $oPAB \geq 25$ mmHg                            | Hafif $25 \leq oPAB < 35$ mmHg |
| $PAUB \leq 15$ mmHg                            | Orta $35 \leq oPAB < 45$ mmHg  |
| $PVD \geq 240$ dynes.s.cm <sup>-5</sup> (3 WU) | Ciddi $oPAB \geq 45$ mmHg      |

**oPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **PAUB:** Pulmoner arter uç basıncı, **PVD:** Pulmoner vasküler direnç.

### 3.6.Prognoz

PoPH hastalarının, tanı anında SKK ile ölçülen hemodinamik parametreleri diğer PAH tiplerine göre genellikle daha iyi olmasına karşın prognozu daha kötüdür. Tedavi edilmediği takdirde 1 yıllık sağkalım %35-46 arasındadır (77). Kawut ve ark. (78) tarafından yapılan bir çalışmada SKK ile değerlendirilen PAH hastalarında hemodinamik parametreler PoPH hastaları lehine iken; mortalite oranı İPAH hastalarında PoPH'a göre üç kat daha az bulunmuştur. REVEAL çalışmasında da benzer şekilde başlangıç hemodinamik değerler PoPH'ta daha iyi olmasına karşın 2 ile 5 yıllık sağkalım oranları İPAH/FPAH'a göre PoPH'ta daha düşük bulunmuştur (%64±2 karşılık %40±6) (61). Mayo klinik serisinde PoPH hastaları tedavi seçeneklerine göre 4 gruba ayrılmıştır:

- 1) Tedavisiz takip edilen hastalar,
- 2) Sadece spesifik tedavi uygulan hastalar,
- 3) Sadece karaciğer nakli yapılan hastalar,
- 4) Spesifik tedavi uygulanan ve karaciğer nakli yapılan hastalar.

Bu tedavi seçeneklerine göre 5 yıllık sağkalım oranları 1.grupta %14, 2.grupta %45, 3.grupta %25 ve 4.grupta %67 olarak belirlenmiştir. Karaciğer nakli yapılsın veya yapılmıyın spesifik tedavi grubunda sağkalım oranları yüksektir. Spesifik tedavi uygulanıp aynı zamanda nakil de yapılan hasta grubunda sağkalım oranı en iyidir. Çalışmada bazal hemodinamik parametreler, karaciğer hastalığının tipi ve ciddiyeti ile mortalite arasında ilişki saptanmamıştır (79).

PAH spesifik tedavi uygulanmamış olup karaciğer nakli yapılan PoPH hastalarının incelendiği retrospektif bir çalışmada SKK ile ölçülen oPAB>50 mmHg olan, oPAB 35 mmHg ile 50 mmHg arasında olan ve oPAB<35 mmHg olan hastalarda mortalite oranlarının sırasıyla %100, %50 ve %0 olduğu gösterilmiştir (80).

### 3.7.Tedavi

PoPH'un altında genellikle ciddi bir karaciğer hastalığı ve buna bağlı portal hipertansiyon vardır. Bu durumun kesin tedavisi ise karaciğer transplantasyonudur. Ancak karaciğer nakli yapılan ciddi PoPH olgularında

yüksek perioperatif mortalite riski ve kötü prognoz vardır. Bu nedenle geçmişte PoPH varlığı karaciğer nakli için kontrendikasyon olarak kabul edilmekteydi. Ancak günümüzde etkin spesifik tedaviler ile kontrol altına alınan PoPH olgularında transplantasyon mümkün olmaktadır.

PoPH tedavi planı İPAH çalışmalarının sonuçlarına göre verilen tedavilerden yararlanılarak oluşturulmuştur. Bu tedavilerin PoPH için etkinliği henüz araştırma aşamasındadır. SKK ile değerlendirilen PoPH ciddiyeti tedavi yönlendirmesi açısından önemlidir çünkü tedavi yanıtı bazal hemodinamik parametrelerdeki değişime göre değerlendirilmektedir. Tedavide amaç hastada semptomatik ve klinik iyileşme sağlanarak hastanın yaşam kalitesinin artırılması ve karaciğer nakline hazırlanmasıdır.

### **3.7.1.Genel tedavi yaklaşımı**

Venöz staz, pulmoner kan akımında yavaşlama, sağ kalp boşluklarında genişleme PoPH hastalarında tromboz riski oluşturmaktadır. Bununla birlikte sadece İPAH, kalıtsal PAH ve iştah baskılayıcı ilaçlara bağlı PAH hastalarında antikoagülan tedaviyi destekleyen kanıtlar mevcuttur. PoPH hastalarında gastroözefageal varis ve trombositopeni nedeniyle yüksek kanama riski mevcut olup bu hastalara antikoagülasyon önerilmemektedir (5). PoPH hastalarında sağ kalp yetersizliği sonucunda gelişen periferik ödem ve assit diüretik tedaviyle giderilebilir.

Vazoreaktivite testine yanıtı olan İPAH, kalıtsal PAH ve iştah baskılayıcı ilaçlara bağlı PAH hastaları için kalsiyum kanal blokeri tedavisi önerilmektedir. Ancak splanknik vazodilatasyonu artırıp efektif kan akımını azaltarak portal hipertansiyonu kötüleştireceğinden dolayı PoPH hastalarında KKB önerilmez (81).

Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TİPS) portal hipertansiyonda gastroözefageal varis kanamasının sekonder profilaksisinde endikedir ancak PoPH için zararlı olup hastanın kötüleşmesine neden olabileceğinden dolayı önerilmemektedir.

Portal hipertansiyonda gastroözefageal varis kanamasının hem primer hem de sekonder profilaksisinde kullanılan beta blokerler PoPH hastalarında egzersiz kapasitesi ve hemodinamik parametrelerde anlamlı

kötüleşme ile ilişkilidir (82). Bu nedenle PoPH hastalarının tedavisinde beta blokerler önerilmez.

### **3.7.2.Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavi**

PoPH hastaları, PATENT çalışması dışında (13 PoPH hastası çalışmaya dahil edilmiştir) hemen hemen PAH alanındaki tüm RKÇ'lerin dışında bırakılmıştır (53). Anekdot niteliğindeki bildirimlerde ve vaka serilerinde, ERA'lar, PDE5'i'ler, sGC uyarıcıları ve prostasiklin analoglarının bu hasta popülasyonunda kullanılabileceği gösterilmiştir (83, 84).

İlk defa Yoshida ve ark (85) tarafından 1993 yılında ciddi PoPH hastasına intraoperatif ve nakilden sonra üç gün devam edilecek şekilde uygulanan iv prostasiklin tedavisi ile PoPH'un düzeldiği gösterilmiştir. Epoprostenol tedavisi alan 19 hasta ile poprostenol tedavisi almamış olan 17 hastanın uzun dönem sonuçlarının karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada ise hemodinamik parametrelerde düzelme görülmüş olmasına rağmen sağkalım oranları benzer bulunmuştur. Bununla birlikte poprostenol tedavisi uygulanan grupta iki hasta tedavi sonrasında karaciğer nakline hazır hale gelmiştir (86).

Potent bir vazokonstriktör madde olan endotelin 1'in PoPH hastalarında akciğer dolaşımında arttığı bilinmektedir. Non-selektif bir endotelin reseptör antagonisti olan bosentan ile yapılan bir çalışmada, 11 ciddi PoPH hastasının bosentan ile bir yıllık tedavisinin etkili ve güvenli olduğu, tedavi sonucunda egzersiz kapasitesinde ve hemodinamik parametrelerde düzelme olduğu görülmüştür (87). Selektif Endotelin-A reseptörü inhibitörü olan ambrisentan ile yapılan 13 PoPH hastasının dahil edildiği bir çalışmada, ayda bir bakılan karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik görülmemiş olup hemodinamik parametrelerde iyileşme olduğu görülmüştür (88). Raevens ve ark. (89) yayınladıkları 7 PoPH vaka serisinde sildenafil ve bosentan/ambrisentan kombinasyon tedavisiyle 6DYM'de artış, fonksiyonel kapasitede düzelme ve oPAB'da düşüş olduğunu belirtmiştir. 14 hastayı içeren PoPH vaka serisinde ise sildenafil tek başına veya iloprost/treprostinil kombinasyonu ile birlikte kullanımı sonucunda 6DYM'de artış ve BNP düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür (90).

Tüm bu çalışmalar beraber ele alınacak olursa özellikle orta veya ciddi PoPH hastalarında PAH spesifik tedavinin yararlı olduğu görülmektedir. PAH spesifik tedaviyle hastaların fonksiyonel kapasitesinde iyileşme ve hemodinamik parametrelerinde düzelme (oPAB<35 mmHg, PVD<5 WU) ile karaciğer nakline hazır hale gelmesi hedeflenmektedir.

### **3.7.3.Karaciğer Nakli**

Karaciğer nakli ileri evre karaciğer hastalıkları ve PoPH hastaları için önemli ve küratif bir tedavi yöntemidir. Güncel verilere göre başarılı karaciğer nakli ile PoPH tedavi edilebilmektedir. Hafif PoPH (oPAB<35 mmHg) hastalarına güvenle karaciğer nakli yapılabilir. Orta veya ciddi PoPH hastaları ise PAH spesifik tedaviyle vazodilatatör cevabına göre nakil açısından tekrar değerlendirilmelidir. Tedavi sonrasında oPAB<35 mmHg olduğunda PoPH hastalarına karaciğer nakli yapılabilir.

Starkel ve ark. (91) yaptıkları çalışmada hafif PoPH hastaları ile PoPH tanısı olmayan karaciğer sirozu hastalarının karaciğer nakli sonrasında mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakımda takip edilme süresinin benzer olduğunu göstermiştir. Krowka ve ark. (80) yaptığı çalışmada SKK ile ölçülen oPAB>50 mmHg olup karaciğer nakli yapılan PoPH hastalarında mortalite oranının %100, oPAB 35 mmHg ile 50 mmHg arasında olup karaciğer nakli yapılan PoPH hastalarında mortalite oranının %50 olduğu gösterilmiştir. oPAB<35 mmHg olup karaciğer nakli yapılan hastalarda ise sağkalım oranının %100 olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar neticesinde Amerika Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD) kılavuzunda sağ kalp kateterizasyonu ile oPAB<35 mmHg olarak ölçülen PoPH hastalarına karaciğer nakli yapılabileceği belirtilmektedir (73).

Ciddi PoPH (oPAB>45 mmHg) hastalarında karaciğer naklinin kontrendike olduğu düşünülmektedir. Ancak PAH spesifik tedavi ile olumlu yanıt alınan ciddi PoPH hastalarına karaciğer nakli yapılabilir. Bu hastalarda operasyon sonrası dönemde de vazodilatatör tedaviye devam edilmelidir. Khaderi ve ark. (92) karaciğer nakli yapılan 488 hastayı retrospektif olarak incelemiştir. Bu hastalardan 7 tanesi ciddi PoPH hastası olup PAH spesifik tedavi sonrasında oPAB<35 mmHg olduğunda hastalara

karaciğer nakli yapılmıştır. Nakil sonrası dönemde de PAH spesifik tedaviye devam edilmiş olan bu hastaların ortalama 7,8 yıl takipte sağkalım oranı %85,7 bulunmuştur. Swanson ve ark. (79) yaptığı çalışmada PAH spesifik tedavi uygulanıp sonrasında karaciğer nakli yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının %67 olduğunu göstermiştir. Mevcut çalışmalar ışığında, ciddi PoPH hastalarında özellikle PAH spesifik tedavi sonrasında karaciğer nakli yapılmasının sağkalım oranlarını artırdığı söylenebilir.

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde karaciğer nakil hazırlığı yapılan hastalar pulmoner hipertansiyon ve portopulmoner hipertansiyon açısından retrospektif olarak araştırıldı ve bu hastaların klinik seyirleri değerlendirildi.



## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2007 ile 2017 yılları arasında Gastroenteroloji bölümü tarafından takip edilen, karaciğer nakil hazırlığı yapılan ve bu amaçla operasyon öncesinde Kardiyoloji bölümüne yönlendirilen hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komisyonu tarafından (Karar No: 2017-18/27) 5 Aralık 2017 tarihinde onaylanmıştır.

Hasta bilgileri ve detaylı klinik izlemleri karaciğer nakil konseyi kayıtlarından ve hastane elektronik veri kayıt sisteminden elde edilmiştir. Hastaların demografik verileri, boy, kilo, karaciğer sirozu etiyojileri ve tanı tarihi, tanı anındaki yaşı, karaciğer nakil tarihi, transtorasik ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu verileri kayıt edilmiştir.

Çalışmaya 500 hasta alınmıştır. Karaciğer nakli için liste edilen 36 hasta 18 yaşından küçük olduğu için çalışmadan çıkarılmıştır. Portal hipertansiyonu olmayıp alveolar ekinokok nedeniyle karaciğer nakli için liste edilen 4 hasta ve metastatik nöroendokrin tümör nedeniyle karaciğer nakli için liste edilen 1 hasta da çalışmadan çıkarılmıştır. Ayrıca akut karaciğer yetmezliği ile başvuran (10 hasta toksik hepatit, 6 hasta mantar intoksikasyonu ve 1 hasta gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı) ve bu nedenle acil karaciğer nakil listesine alınmış olan 17 hasta da çalışmadan çıkarılmıştır. 11 hastanın ise transtorasik ekokardiyografi verilerine ulaşamadığı için bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Sonuç olarak klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleriyle portal hipertansiyon olduğu kesinleştirilmiş, karaciğer nakil konseyinde karaciğer nakil hazırlığı kapsamında operasyon öncesinde ekokardiyografi ile değerlendirilmiş olan 432 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

## Transtorasik Ekokardiyografi ve Değerlendirilmesi

Hastaların standart M-mod, iki boyutlu (2B) görüntüleri, spektral ve renkli akım Doppler ölçümleri 3,5 MHz prob kullanılarak GE Vingmed Vivid 3 (Amerika Birleşik Devletleri) ekokardiyografi cihazı ile eş zamanlı EKG kaydı kullanılarak yapıldı.

Ölçümler on dakikalık istirahat sonrası sol lateral dekübitus ve supin (sırtüstü) pozisyonlarında yapıldı. Sol ventrikül M-mod ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak, parasternal uzun eksen planda sol ventrikül diyastol sonu çapı ve sol ventrikül sistol sonu çapı, interventriküler septum ve posteriyor duvar kalınlıkları alınarak yapıldı. Apikal 4-boşluk penceresinden modifiye Simpson yöntemi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı [EF = (sol ventrikül diyastol sonu volümü – sol ventrikül sistol sonu volümü) x100 / sol ventrikül diyastol sonu volümü]. Parasternal uzun eksen planda aort kökünden M-mod ile aort kök çapı, sol atriyum boyutu ölçüldü.

Renkli Doppler ekokardiyografi ile kapak yetersizlikleri değerlendirildi. Apikal 4 boşluk penceresinden triküspit yetersizliği akımına Doppler kursorü paralel olarak düşüldü. Bu şekilde TYAH ölçüldü. Basitleştirilmiş Bernoulli denklemiyle  $[4 \times (TYAH)^2]$  açıklandığı şekilde, sağ atriyum basıncı (SağAB) da göz önünde bulundurularak sistolik pulmoner arter basıncı  $[4 \times (TYAH)^2] + SağAB$  formülü ile hesaplandı.

SağAB'nin tahmini değeri, inferior vena kavanın (İVK) çapı ve solunum sırasında çaptaki değişkenliğe göre hesaplandı. İVK çapı subkostal uzun aks görüntüleme penceresinde, sağ atriyum-İVK bileşkesinin 1-2 cm distalinden M-mod veya iki boyutlu (2B) ekokardiyografi ile ölçüldü. Normal sağlıklı bireylerde İVK çapı 21 mm'nin altındadır ve inspirasyon ile %50'den fazla daralma (kollaps) gösterir. SağAB tahmini değeri, İVK çapı normal (<21 mm) ve kollabe olma oranı >%50 olan hastalarda 5 mmHg, dilate olmuş (>21 mm) İVK'nin inspiryumdaki kollapsı normal (>%50) olan hastalarda 10 mmHg, inspiryumdaki İVK kollapsı <%50 olan hastalarda 15 mmHg ve hiç kollabe olmayan hastalarda 20 mmHg olarak alındı.

## Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Değerlendirilmesi

Karaciğer nakli öncesinde değerlendirilen hastalara yapılan transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen sPAB $\geq$ 40 mmHg olanlara sağ kalp kateterizasyonu yapıldı. sPAB $<$ 30 mmHg veya sPAB 30 ile 40 mmHg arası olup ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon için şüphe uyandıran bulguları (inspiryumdaki İVK kollapsının  $<$ %50 olması veya İVK'nın hiç kollabe olmaması, interventriküler septumun düzleşmesi, sağ ventrikül ve/veya sağ atriyum dilatasyonu, pulmoner arter çapının $>$ 25 mm olması) olan hastalara da sağ kalp kateterizasyonu yapıldı.

Sağ kalp kateterizasyonu planlanan hastadan aydınlatılmış onam alındıktan sonra işlem için hasta hemodinami laboratuvarına alındı. Hastanın EKG, periferal oksimetre ve kan basıncı ile monitörizasyonu sağlandı. Basınç monitörü usulüne uygun şekilde sıfırlandı. Sıfır seviyesini sağlamak için, transdüser sağ atriyumun ortasına denk gelecek şekilde, yani supin pozisyonda bulunan hastanın anterior-posterior düzlemde tam ortasına denk gelecek şekilde (4.interkostal aralık ile mid-aksiller çizginin kesiştiği yer) ayarlandı. Lokal anestezi uygulandıktan sonra steril koşullarda sağ femoral vena Seldinger tekniği ile 6 French kanül yerleştirildi. Sonrasında 6 French multipurpose (MP A-1) kateter, yerleştirilmiş olan kılıf içerisinden yavaşça ilerletildi. Kateter floroskopi eşliğinde sırasıyla inferiyor vena kava, süperiyor vena kava, sağ atriyum, sağ ventriküle ve son olarak pulmoner artere ilerletildi. Bu bölgelerden O<sub>2</sub> satürasyon ölçümleri için sırasıyla uygun şekilde heparinize enjektörlere her bölgeden en az 3 örnek olacak şekilde 2 cc kan örneği alındı. Her bölgeden kan alındıktan sonra kateter serum fizyolojik ile tekrar yıkanarak bir sonraki kan alımı için hazır hale getirildi.

Ölçülen değerler ile kardiyak debi, kardiyak indeks ve pulmoner vasküler direnç hesaplandı. Kardiyak debi ölçümü indirekt Fick metodu kullanılarak hesaplandı. Sağ atriyum, sağ ventrikül, pulmoner arter (sistolik/diyastolik/ortalama) basınçları ölçülerek kaydedildi. Daha sonra kateter pulmoner kapiller uç basıncı ölçümü için; özellikle kapiller basınç ile alveoler basıncın solunumla en az ilişkili bölümü olan, kan akımının kesintisiz

devam ettiği zon 3'e ilerletildi. Buradan pulmoner kapiller uç basıncı ölçümü yapıldı. Tüm basınç ölçümleri ekspiryum sonunda ölçülerek kaydedildi. PAUB ölçümü yapılamayan hastalarda, sol kalp kateterizasyonu yapılarak PAUB eşdeğeri olan sol ventrikül end-diyastolik basıncı ölçülerek kaydedildi.

Tüketilen O<sub>2</sub> miktarı yaş, cinsiyet ve kalp hızı ile değişkenlik göstermektedir. Hastaların yaklaşık O<sub>2</sub> tüketimi (ml/dk/m<sup>2</sup>) yaş, cinsiyet ve kalp hızına göre O<sub>2</sub> tüketim skalasından hesaplandı. Vücut yüzey alanı (VYA) DuBois formülü ile hastaların boy (cm) ve kilosu (kg) kullanılarak hesaplandı [VYA (m<sup>2</sup>) = (Boy<sup>0.425</sup> x Kilo<sup>0.725</sup>) x 0.007184].

Venöz kan %O<sub>2</sub> satürasyonu için; süperiyor ve inferiyor vena kavadan alınan kanların %O<sub>2</sub> satürasyonlarının  $\frac{3*SVK+İVK}{4}$  formülünde kullanılmasıyla elde edilen mikst venöz kan % O<sub>2</sub> satürasyon değeri veya pulmoner arter %O<sub>2</sub> satürasyon değeri baz alındı. Arteriyel kan % O<sub>2</sub> satürasyonu için ise sol ventrikülden, aorttan veya periferik arterden alınan arteriyel kan örneğinin %O<sub>2</sub> satürasyonunun oksimetrik yöntemle ölçülmesiyle elde edilen değer baz alındı.

1 gr Hb 1,36 ml O<sub>2</sub> bağlar. Buna göre kanın teorik O<sub>2</sub> taşıma kapasitesi (ml/L):  $Hb(g/dl)*1,36*10$  formülü ile hesaplandı.

Arteriyel kan O<sub>2</sub> miktarı: %sat.(arteriyel kan)\*kan O<sub>2</sub> taşıma kapasitesi

Venöz kan O<sub>2</sub> miktarı: %sat.(venöz kan)\* kan O<sub>2</sub> taşıma kapasitesi

İndirekt-Fick metodu ile kardiyak debi hesaplandı.

$$\text{Kardiyak Debi (L/dk)} = \frac{\text{O}_2 \text{ tüketimi (ml/dk/m}^2) * \text{VYA(m}^2)}{(\text{Arter-Ven O}_2 \text{ satürasyon farkı}) * \text{O}_2 \text{ taşıma kapasitesi (ml/L)}}$$

Kardiyak İndeks (L/dk/m<sup>2</sup>) =  $KD/VYA$  formülüyle hesaplandı.

Pulmoner Vasküler Direnç (WU) =  $\frac{pPAB - PAUB}{KD}$  formülüyle hesaplandı.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 22.0 İstatistik paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler için raporlanan tanımlayıcı istatistikler arasında ortalama, standart hata, minimum ve maksimum değerler yer almaktadır. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistiksel veriler %95 güven

sınırları ile birlikte verilmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistiksel veriler frekans ve yüzde değerler olarak rapor edilmiştir. Parametrik ve non-parametrik verilerin değerlendirilmesinde sırasıyla Bağımsız Gruplar T Testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Yapılan analizlerde anlamlılık düzeyi  $p=0,05$  olarak alınmıştır.



## BULGULAR

Çalışmamıza 2007 ile 2017 yılları arasında klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleriyle portal hipertansiyon olduğu kesinleştirilmiş, karaciğer nakil konseyinde karaciğer nakil hazırlığı kapsamında operasyon öncesinde ekokardiyografi ile değerlendirilmiş olan 432 hasta dahil edildi.

Hastaların hastaneye başvuru anındaki yaş ortalaması 55,0 yıl (18,1-76,8) idi. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 51,9 (9,6-76,7) yıl idi. Erkek hasta sayısı 290 (%67,1), kadın hasta sayısı 142 (%32,9) idi. Hastaların karaciğer sirozu ile ortalama takip süresi 25,3 ay (2,0-307,4) idi.

Hastaların karaciğer sirozu etiyolojilerine göre dağılımı **Tablo-8**'de gösterilmiştir.

Buna göre karaciğer sirozu etiyolojisi; 150 hastada (%34,7) kronik hepatit B virüsü, 78 hastada (%18,1) kriptojenik, 56 hastada (%13) kronik hepatit C virüsü, 36 hastada (%8,3) alkolik, 23 hastada (%5,3) otoimmün hepatit, 21 hastada (%4,9) non-alkolik steatohepatit, 19 hastada (%4,4) Wilson sirozu, 17 hastada (%3,9) primer biliyer siroz, 8 hastada (%1,9) Budd-Chiari, 7 hastada (%1,6) kronik hepatit B virüsü ile birlikte kronik hepatit C virüsü, 6 hastada (%1,4) primer sklerozan kolanjit, 10 hastada (%2,3) diğer nedenlere bağlı (hemokromatozis, konstriktif perikardit, Alström sendromu, Gaucher hastalığı, veno-oklüziv hastalık, portal hipertansif biliopati) idi. 1 hastada (%0,2) ise non-sirotik portal hipertansiyon tanısı mevcuttu (**Tablo-8**)

Yapılan ekokardiyografik ölçümlerde 257 (%59,5) hastada sistolik PAB (sPAB)<30 mmHg idi. Bu hastalardan 2'sine SKK yapıldı. 1 hastaya İVK çapı >21 mm ve inspiryumla %50'den az kollabe olduğu için ve interventriküler septumun solunumsal değişikliklerinden dolayı konstriktif perikardit şüphesiyle SKK yapıldı. Sağ kalp kateterizasyonunda oPAB 29 mmHg ölçüldü. Konstriktif perikardit tanısı konulan hastaya perikardiyektomi yapıldı. Diğer hastada ise İVK çapı >21 mm olduğu için SKK yapıldı ve oPAB 13 mmHg ölçüldü. Hasta karaciğer nakli için liste edildi ve hastaya başarılı karaciğer nakli yapıldı.

**Tablo-8:** Hastaların karaciğer sirozu etiyolojilerine göre dağılımı

| <b>Etiyoloji</b>             | <b>Sayı (n)</b> | <b>Oranı (%)</b> |
|------------------------------|-----------------|------------------|
| <i>Kriptojenik Kc-S</i>      | 78              | 18,1             |
| <i>HBV</i>                   | 150             | 34,7             |
| <i>HCV</i>                   | 56              | 13,0             |
| <i>HBV+HCV</i>               | 7               | 1,6              |
| <i>Otoimmün Hepatit</i>      | 23              | 5,3              |
| <i>Alkolik Kc-S</i>          | 36              | 8,3              |
| <i>Wilson</i>                | 19              | 4,4              |
| <i>PSK</i>                   | 6               | 1,4              |
| <i>PBS</i>                   | 17              | 3,9              |
| <i>NASH</i>                  | 21              | 4,9              |
| <i>Budd Chiari</i>           | 8               | 1,9              |
| <i>Non-Sirotik Portal HT</i> | 1               | 0,2              |
| <i>Diğer</i>                 | 10              | 2,3              |
| <b>Toplam</b>                | <b>432</b>      | <b>100</b>       |

**Kc-S:** Karaciğer sirozu, **HBV:** Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **PSK:** Primer sklerozan kolanjit, **PBS:** Primer biliyer siroz, **NASH:** Non-alkolik steatohepatit, **Portal HT:** Portal hipertansiyon

Ekokardiyografide  $30 \leq sPAB < 40$  mmHg olan hasta sayısı 120 (%27,8) olup 6 hastaya şüpheli ekokardiyografi bulguları olması nedeniyle SKK yapıldı ve bu hastalardan 3 hastada SKK ile  $sPAB \geq 25$  mmHg olarak ölçüldü. Bu hastalardan birincisinde ekokardiyografide sağ atriyumun geniş olması nedeniyle sPAB 34 mmHg olmasına rağmen SKK yapıldı, oPAB 27 mmHg olarak bulundu ve hastaya PoPH tanısı konuldu. Hastada hafif PoPH olduğu için hasta karaciğer nakli için liste edildi ve hastaya başarılı karaciğer nakli yapıldı. İkinci hastada ekokardiyografide yine sağ atriyumu geniş olduğu için sPAB 39 mmHg olmasına rağmen SKK yapıldı, oPAB 36 mmHg, KD 8 L/dk, PVD 2,98 WU bulunarak pulmoner hipertansiyonun hiperdinamik dolaşıma sekonder geliştiği anlaşıldı ve hasta karaciğer nakli için liste edildi. Üçüncü hastada ise ekokardiyografide İVK çapı  $>21$  mm olduğu için SKK yapıldı. Sağ kalp kateterizasyonunda oPAB 26 mmHg, PAUB 18 mmHg,

PVD 1,27 WU bulunarak pulmoner hipertansiyonun nedeninin volüm yüklenmesi olduğu anlaşıldı. Bu hasta da karaciğer nakli için liste edildi.

Ekokardiyografi ile ölçülen  $40 \leq sPAB < 50$  mmHg olan hasta sayısı ise 32 (%7,4) olup bunlardan 26 hastaya SKK yapıldı. Hastaların 7'sinde SKK ile  $oPAB \geq 25$  mmHg saptandı. Bu hastalardan birine SKK sonucunda konstriktif perikardit tanısı konuldu ve hasta perikardiyektomi için operasyona verildi. Diğer 6 hastada pulmoner hipertansiyonun nedeni; 1 hastada volüm yüklenmesi, 3 hastada hiperdinamik dolaşım, 2 hastada ise PoPH'a bağlandı. Tüm hastalar (PoPH tanısı konulan 2 hastada da  $oPAB \geq 35$  mmHg'nin altında olduğu için) karaciğer nakli için liste edildi.

Ekokardiyografide  $sPAB \geq 50$  mmHg olan hasta sayısı ise 23 (%5,3) olup bunlardan 19 hastaya SKK yapıldı, 12 hastada  $oPAB \geq 25$  mmHg bulundu. Pulmoner hipertansiyonun bu hastaların 6'sında volüm yüklenmesine, 1'inde hiperdinamik dolaşıma, 5 hastada ise PoPH sonucunda geliştiği görüldü.

Ekokardiyografide  $sPAB$  30, 40 ve 50 mmHg eşik değerlerine göre hasta sayıları, sağ kalp kateterizasyonu yapılan hasta sayıları ve SKK sonucunda  $oPAB \geq 25$  mmHg olan hasta sayıları **Tablo-9**'da gösterilmiştir.

**Tablo-9:** Ekokardiyografi ile hesaplanan  $sPAB$  değerlerine göre SKK yapılan hastalara ait veriler

| <b>Ekokardiyografi<br/><math>sPAB</math> (mmHg)</b> | <b>Hasta<br/>sayısı (%)</b> | <b>Kateter yapılan<br/>hasta sayısı (%)</b> | <b>Kateter <math>oPAB \geq 25</math> mmHg<br/>olan hasta sayısı (%)</b> |
|---|-----------------------------|---|---|
| $sPAB < 30$   | 257 (%59,5)                 | 2 (%3,8)                                    | 1 (%4,3)  |
| $30 \leq sPAB < 40$                                 | 120 (%27,8)                 | 6 (%11,3)                                   | 3 (%13,0)   |
| $40 \leq sPAB < 50$                                 | 32 (%7,4)                   | 26 (%49,1)                                  | 7 (%30,4)   |
| $sPAB \geq 50$                                      | 23 (%5,3)                   | 19 (%35,8)                                  | 12 (%52,2)  |
| <i>Toplam</i>                                       | 432 (%100)                  | 53 (%100)                                   | 23 (%100)   |

**SKK:** Sağ kalp kateterizasyonu, **sPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **oPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı

Ekokardiyografide  $40 \leq sPAB < 50$  mmHg ile  $sPAB \geq 50$  mmHg olan hastalar birlikte değerlendirildiğinde ( $sPAB \geq 40$  mmHg) hasta sayısı 55 (%12,7) olup bu hastalardan 45'ine SKK yapıldı. 19 hastada SKK ile  $oPAB \geq 25$  mmHg olarak bulundu. 6 hasta merkezimizde takip olmaktan



vazgeçtiği için, 4 hasta ise genel durum bozukluğu, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve trombosit sayısı düşük olduğu için sPAB≥40 mmHg olmasına rağmen bu 10 hastaya SKK yapılamadı.

Toplam 432 hasta içerisinde 53 hastaya sağ kalp kateterizasyonu yapıldı. 30 hastada oPAB<25 mmHg olarak ölçüldü. Sağ kalp kateterizasyonu sonucunda oPAB≥25 mmHg saptanan 23 hastadan 2 hastaya konstriktif perikardit tanısı konuldu ve bu hastalara perikardiyektomi yapıldı. 21 hastada sağ kalp kateterizasyonu sonucunda pulmoner hipertansiyon (oPAB≥25 mmHg) saptandı. Karaciğer sirozu hastalarında görülmesi muhtemel durumlardan olan volüm yüklenmesi ve hiperdinamik dolaşıma bağlı pulmoner arter basıncı yüksekliği 13 hastada saptandı. Sonuç olarak 8 hastaya hemodinamik ölçümler sonucunda PoPH tanısı konuldu. 5 hastada hafif derecede, 1 hastada orta derecede, 2 hastada ise ciddi derecede PoPH mevcuttu. Hafif derecede PoPH tanısı konulan bu hastalardan 3'ü erkek, 2'si kadın idi. Orta derecede PoPH tanısı konulan hasta ise erkek idi. Ciddi derecede PoPH tanısı konulan 2 hasta da kadın idi. PoPH hastalarında portal hipertansiyonun nedeni 7 hastada (%87,5) karaciğer sirozu idi. 1 hasta (%12,5) ise non-sirotik portal hipertansiyon hastası idi.

Bu seride karaciğer nakli için değerlendirilen hastalarda pulmoner hipertansiyon prevalansı %4,8 ve portopulmoner hipertansiyon prevalansı %1,8 olarak bulundu. Çalışmamızın verileri doğrultusunda ekokardiyografide ölçülen sPAB≥40 mmHg olduğunda, yani sağ kalp kateterizasyonu yapmak için eşik değer 40 mmHg olarak alındığında PoPH tanısı için sensitivite %88,5 , spesifite %88,6 , pozitif prediktif değer %12 ve negatif prediktif değer %99,7 olmaktadır.

SKK sonucunda oPAB≥25 mmHg saptanan 21 hastanın verileri **Tablo-10**'da gösterilmiştir.

**Tablo-10:** Sağ kalp kateterizasyonu ile oPAB $\geq$ 25 mmHg olarak ölçülen hastaların verileri

| Hasta No. | Cinsiyet | Yaş | Kc-S Etiyolojisi     | Eko sPAB (mmHg) | oSağAB (mmHg) | SağVSB (mmHg) | sPAB (mmHg) | oPAB (mmHg) | KD (L/dk) | PAUB (mmHg) | PVD (WU) | Tanı                 |
|-----------|----------|-----|----------------------|-----------------|---------------|---------------|-------------|-------------|-----------|-------------|----------|----------------------|
| 1         | E        | 64  | Kriptojenik Kc-S     | 45              | 9             | 46            | 39          | 26          | 4.86      | 11          | 3.09     | PoPH                 |
| 2         | E        | 63  | HCV                  | 60              | 8             | 58            | 61          | 39          | 8.93      | 20          | 2.13     | Volüm Yüklenmesi     |
| 3         | E        | 50  | HCV                  | 105             | 3             | 62            | 64          | 40          | 4.62      | 6           | 7.35     | PoPH                 |
| 4         | K        | 49  | HBV                  | 42              | 9             | 50            | 41          | 29          | 11.24     | 10          | 1.69     | Hiperdinamik Dolaşım |
| 5         | K        | 74  | HCV                  | 75              | 19            | 70            | 80          | 48          | 6.45      | 26          | 3.41     | Volüm Yüklenmesi     |
| 6         | K        | 42  | Non-Sirotik PH       | 62              | 6             | 92            | 98          | 57          | 8.20      | 12          | 5.49     | PoPH                 |
| 7         | E        | 69  | Kriptojenik Kc-S     | 55              | 3             | 30            | 31          | 26          | 4.59      | 10          | 3.48     | PoPH                 |
| 8         | E        | 61  | HCV                  | 50              | 19            | 54            | 54          | 26          | 4.33      | 24          | 0.46     | Volüm Yüklenmesi     |
| 9         | K        | 64  | HBV                  | 46              | 7             | 50            | 47          | 28          | 6.45      | 16          | 1.86     | Volüm Yüklenmesi     |
| 10        | E        | 45  | Alkolik Kc-S         | 43              | 14            | 50            | 48          | 31          | 8.46      | 13          | 2.13     | Hiperdinamik Dolaşım |
| 11        | K        | 60  | HBV                  | 79              | 12            | 61            | 62          | 39          | 8.47      | 21          | 2.12     | Volüm Yüklenmesi     |
| 12        | K        | 62  | PSK                  | 45              | 8             | 52            | 60          | 27          | 4.05      | 11          | 3.95     | PoPH                 |
| 13        | E        | 69  | Alkolik Kc-S         | 44              | 15            | 50            | 56          | 34          | 9.58      | 6           | 2.92     | Hiperdinamik Dolaşım |
| 14        | K        | 65  | Kriptojenik Kc-S     | 53              | 5             | 33            | 34          | 26          | 4.78      | 11          | 3.14     | PoPH                 |
| 15        | E        | 55  | Kriptojenik Kc-S     | 39              | 13            | 33            | 35          | 26          | 6.28      | 18          | 1.27     | Volüm Yüklenmesi     |
| 16        | E        | 64  | Otoimmün Hepatit     | 52              | 9             | 50            | 43          | 28          | 8.67      | 17          | 1.27     | Volüm Yüklenmesi     |
| 17        | E        | 61  | Kriptojenik Kc-S     | 34              | 7             | 43            | 45          | 27          | 5.60      | 9           | 3.21     | PoPH                 |
| 18        | E        | 63  | Kriptojenik Kc-S     | 62              | 13            | 70            | 65          | 43          | 9.84      | 14          | 2.95     | Hiperdinamik Dolaşım |
| 19        | K        | 47  | HBV                  | 54              | 18            | 68            | 65          | 46          | 3,8       | 9           | 9,7      | PoPH                 |
| 20        | E        | 70  | Primer Biliyer Siroz | 52              | 24            | 60            | 61          | 37          | 5.33      | 18          | 3.56     | Volüm Yüklenmesi     |
| 21        | K        | 61  | NASH                 | 39              | 25            | 54            | 57          | 36          | 8.04      | 12          | 2.98     | Hiperdinamik Dolaşım |

**Kc-S:** Karaciğer sirozu, **HBV:** Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **NASH:** Non-alkolik steatohepatit, **PSK:** Primer sklerozan kolanjit, **PoPH:** Portopulmoner hipertansiyon, **oSağAB:** Ortalama sağ atriyum basıncı, **SağVSB:** Sağ ventrikül sistolik basıncı, **sPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **oPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **PAUB:** Pulmoner arter uç basıncı, **PVD:** Pulmoner vasküler direnç, **KD:** Kardiyak debi

SKK sonucunda  $oPAB \geq 25$  mmHg olan 21 hastadan PoPH tanısı konulan 8 hasta Grup 1, geri kalan 13 hasta Grup 2 (volüm yüklenmesi ve hiperdinamik dolaşım) ve  $oPAB < 25$  mmHg olan 30 hasta ise Grup 3 şeklinde gruplandırılmış olup bu grupların karşılaştırmalı verileri **Tablo-11**'de gösterilmiştir.

Grup 2 (volüm yüklenmesi ve hiperdinamik dolaşım) içerisinde bulunan 13 hastadan 6 hastada  $oPAB \geq 35$  mmHg idi. Grup 2'deki hastaların tamamı karaciğer nakli için liste edildi. 2 hastanın diüretik tedavisinden sonra yapılan sağ kalp kateterizasyonu verilerine ulaşıldı. 1 hastada diüretik tedaviyle  $oPAB$  36 mmHg'den 17 mmHg'ye geriledi. Diğer hastada ise tedavi sonrasında  $oPAB$  39 mmHg'den 26 mmHg'ye geriledi ve bu hastaya başarılı karaciğer nakli yapıldı.

Bizim serimizde 432 hastanın 8'ine SKK ile ölçülen hemodinamik parametreler neticesinde PoPH tanısı konuldu. Bu hastaların 5'inde  $25 \leq oPAB < 35$  mmHg olduğu için (hafif PoPH) hastalara PAH spesifik tedavi başlanması düşünülmeyen ve hastalar karaciğer nakil listesine eklendi. Bu hastalardan ikisine başarılı karaciğer nakli yapıldı. 1 hasta halen karaciğer nakil listesindedir. Kalan 2 hasta ise karaciğer nakil listesindeyken; 1 hasta özefagus varis kanaması nedeniyle diğer hasta ise pnömoni sonrası komplike olup sepsis geliştiği için kaybedildi.

Ekokardiyografide  $oPAB \geq 35$  mmHg olan 3 hastaya PAH spesifik tedavi başlandı. Hastaların birinde  $oPAB$  40 mmHg (orta derecede PoPH) idi. Bu hastaya inhaler iloprost başlandı ancak hasta ilacı tolere edemediği için iloprost kesildi. Daha sonra hastaya tadalafil başlandı ancak özefagus varis kanaması nedeniyle hasta kaybedildi.

İki hastada ekokardiyografide  $oPAB \geq 45$  mmHg (ciddi derecede PoPH) idi.  $oPAB$  57 mmHg olan hastaya ambrisentan başlandı. Hastanın takiplerinde herhangi bir yan etki gelişmedi karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Tekrarlanan sağ kalp kateterizasyonunda  $oPAB$  38 mmHg'ye geriledi. PAH spesifik tedaviye devam edildi ve  $oPAB < 35$  mmHg olduğunda karaciğer nakli yapılması planlandı.

**Tablo-11:** Grup 1, Grup2 ve Grup 3 karşılaştırmalı verileri

|                                | Grup 1    | Grup 2    | Grup 3   |
|--------------------------------|-----------|-----------|----------|
| <b>Cinsiyet</b>                |           |           |          |
| <i>Erkek</i>                   | 4         | 8         | 19       |
| <i>Kadın</i>                   | 4         | 5         | 11       |
| <b>Yaş</b>                     | 57,4±9,7  | 61,3±8,1  | 57,8±8,5 |
| <b>Kc-S Etiyoloji</b>          |           |           |          |
| <i>Kriptojenik</i>             | 4         | 2         | 10       |
| <i>HBV</i>                     | 1         | 3         | 8        |
| <i>HCV</i>                     | 1         | 3         | 4        |
| <i>OIK</i>                     | 1         | 2         | 4        |
| <i>Etilik</i>                  | 0         | 2         | 2        |
| <i>NASH</i>                    | 0         | 1         | 2        |
| <i>Non-Sirotik Port. HT</i>    | 1         | 0         | 0        |
| <b>Nakil olan hasta sayısı</b> | 2         | 1         | 6        |
| <b>Eko sPAB (mmHg)</b>         | 56,6±21,3 | 52,2±13,4 | 43,9±6,8 |
| <i>oSağAB (mmHg)</i>           | 7,3±4,8   | 14,6±5,8  | 7,2±3,5  |
| <i>SağVSB (mmHg)</i>           | 53,2±20,3 | 54,6±9,7  | 34,4±7,7 |
| <i>sPAB (mmHg)</i>             | 53,2±19,4 | 54,6±11,9 | 31,5±6,9 |
| <i>oPAB (mmHg)</i>             | 34,3±11,9 | 34,1±6,9  | 17,6±4,0 |
| <i>PAUB (mmHg)</i>             | 9,8±1,8   | 16,5±5,5  | 11,9±2,7 |
| <i>PVD (WU)</i>                | 4,9±2,4   | 2,2±0,9   | 0,9±0,6  |
| <i>KD (L/dk)</i>               | 5,0±1,3   | 7,8±1,9   | 7,1±2,0  |

**Kc-S:** Karaciğer sirozu, **OIK:** Otoimmün karaciğer hastalıkları (Otoimmün hepatit, Primer biliyer siroz, Primer sklerozan kolanjit), **HBV:** Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **NASH:** Non-alkolik steatohepatit, **Port. HT:** Portal hipertansiyon, **oSağAB:** Ortalama sağ atriyum basıncı, **SağVSB:** Sağ ventrikül sistolik basıncı, **sPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **oPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **PAUB:** Pulmoner arter uç basıncı, **PVD:** Pulmoner vasküler direnç, **KD:** Kardiyak debi

Ciddi PoPH tanısı konulan diğer hastada ise oPAB 46 mmHg olarak ölçüldü. Bu hastaya masitentan başlandı. Tedavi ile hastanın nefes darlığı geriledi ve fonksiyonel kapasitesinde artış oldu. Sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen oPAB<35 mmHg olduğunda karaciğer nakli yapılması planlandı.

**Tablo-12:** Sağ kalp kateterizasyonu ile PoPH tanısı kesinleştirilen 8 hastanın verileri

| Hasta No. | Cinsiyet | Yaş | Kc-S Etiyoloji   | Eko sPAB (mmHg) | Kateter oPAB (mmHg) | KD (L/dk) | PAUB (mmHg) | PVD (WU) | Tanı       | Nakil Durumu                               |
|-----------|----------|-----|------------------|-----------------|---------------------|-----------|-------------|----------|------------|--|
| 1         | E        | 64  | Kriptojenik Kc-S | 45              | 26                  | 4.86      | 11          | 3.09     | Hafif PoPH | Nakil listesindeyken kaybedildi            |
| 2         | E        | 50  | HCV              | 105             | 40                  | 4.62      | 6           | 7.35     | Orta PoPH  | PAH spesifik tedavi altındayken kaybedildi |
| 3         | K        | 42  | Non-Sirotik PH   | 62              | 57                  | 8.20      | 12          | 5.49     | Ciddi PoPH | PAH spesifik tedavi almakta                |
| 4         | E        | 69  | Kriptojenik Kc-S | 55              | 26                  | 4.59      | 10          | 3.48     | Hafif PoPH | 2015 yılında nakil yapıldı                 |
| 5         | K        | 62  | PSK              | 45              | 27                  | 4.05      | 11          | 3.95     | Hafif PoPH | Halen nakil listesinde                     |
| 6         | K        | 65  | Kriptojenik Kc-S | 53              | 26                  | 4.78      | 11          | 3.14     | Hafif PoPH | Nakil listesindeyken kaybedildi            |
| 7         | E        | 61  | Kriptojenik Kc-S | 34              | 27                  | 5.60      | 9           | 3.21     | Hafif PoPH | 2016 yılında nakil yapıldı                 |
| 8         | K        | 47  | HBV              | 54              | 46                  | 3,8       | 9           | 9,7      | Ciddi PoPH | PAH spesifik tedavi almakta                |

**Kc-S:** Karaciğer sirozu, **HBV:** Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **PSK:** Primer sklerozan kolanjit, **sPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı, **oPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **PAUB:** Pulmoner arter uç basıncı, **PVD:** Pulmoner vasküler direnç, **KD:** Kardiyak debi, **PAH:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon, **PoPH:** Portopulmoner hipertansiyon

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Portopulmoner hipertansiyon, portal hipertansiyon olan hastada pulmoner hipertansiyon gelişmesidir. İdiyopatik PAH'ın da içinde olduğu Grup 1 içinde yer alır. Yapılan araştırmalarda portal hipertansiyonu olan olguların %1-2'sinde, karaciğer transplantasyonu için bekleyen hastaların ise yaklaşık %5-10'unda PoPH saptandığı bildirilmiştir (60). PoPH siroz ve/veya portal hipertansiyonun seyrek görülen bir komplikasyonudur. PoPH gelişen hastalarda yaşam süresi kısalmaktadır. Karaciğer transplantasyonu sonrasında perioperatif komplikasyonlar artmakta ve intraoperatif akut sağ kalp yetersizliği ile hastalar kaybedilebilmektedir. Biz bu çalışmada karaciğer nakil hazırlığı yapılan hastaları pulmoner hipertansiyon ve portopulmoner hipertansiyon açısından retrospektif olarak araştırdık.

Amerika Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD), Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) karaciğer nakli planlanan hastaların PoPH açısından taranmasını önermektedir (5, 73). Transtorasik ekokardiyografi, invaziv olmayan, kolay ve rahat ulaşılabilir bir yöntem olup PoPH'u tarama amacıyla kullanılmaktadır. Ancak pulmoner hipertansiyon kesin tanısı için güvenilir bir yöntem değildir. Literatürde PoPH şüphesi olan hastalarda ekokardiyografinin tanısal doğruluğunu gösteren neredeyse hiçbir çalışma yoktur. Bu nedenle PoPH kesin tanısı için sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır.

Farklı merkezlerde, sağ kalp kateterizasyonu için transtorasik ekokardiyografide triküspit yetmezliği metodu ile hesaplanan sPAB eşik değerleri için 30, 40 veya 50 mmHg gibi farklı değerler kullanılmaktadır. Ancak belirlenen bu eşik değerlere rağmen ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon şüphesi varlığında sPAB eşik değerinin altında da olsa sağ kalp kateterizasyonu yapılabilmektedir. Ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon için şüphe uyandıran bulgular PoPH şüphesi için de geçerlidir. Bu bulgular; sağ ventrikül ve sağ atriyumun dilatasyonu, interventriküler septumun düzleşmesi, inspiyumdaki İVK kollapsının <%50 olması veya

İVK'nın hiç kollabe olmaması, pulmoner arter çapının>25 mm olması şeklinde sıralanabilir.

Merkezimizde transtorasik ekokardiyografi sonucunda sPAB için eşik değeri 40 mmHg olarak alınmaktadır. Hastalara PoPH açısından tarama amacıyla yapılan transtorasik ekokardiyografide sPAB≥40 mmHg olması durumunda sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılmaktadır. Ekokardiyografik bulgu ve klinik şüphe durumunda sPAB<40 mmHg olan hastalara da sağ kalp kateterizasyonu yapılabilmektedir.

Mayo klinik serisinde PoPH hastalarını saptamada eşik değer 50 mmHg olarak alınmıştır. Bu durumda pozitif ve negatif prediktif değerler %77 ve %97 olarak bulunmuştur (75).

Colle ve ark. (74) tarafından yapılan çalışmada karaciğer nakli planlanan 165 hastaya transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılmış, TTE için eşik değer 30 mmHg olarak alınmıştır. TTE'de PoPH için şüphelenilen 17 hastadan 10 hastada SKK ile PoPH tanısı doğrulanmıştır. TTE için pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %59 ve %100 olarak bulunmuştur. Eşik değer 30 mmHg yerine 40 mmHg olarak alındığında hesaplanan sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer sırasıyla %80, %96, %60, %98 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda sağ kalp kateterizasyonu yapmak için ekokardiyografide sPAB için eşik değer 40 mmHg olarak alınmıştır. Ancak sPAB<40 mmHg olup ekokardiyografide pulmoner hipertansiyondan şüphelenilen bulgular olması durumunda da hastalara SKK yapılmıştır. Buna göre PoPH tanısı için sensitivite %88,5, spesifite %88,6, pozitif prediktif değer %12 ve negatif prediktif değer %99,7 olarak bulunmuş olup bahsedilen çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Colle ve ark. (74) tarafından yapılan bu çalışmada 30 mmHg eşik değer için negatif prediktif değer %100 iken 40 mmHg eşik değer için %98 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 40 mmHg eşik değeri için negatif prediktif değer %99,7 olarak bulunmuştur.

Raevens ve ark. (93) tarafından yapılan çalışmada ise SKK planlanacak hastaları belirlemek amacıyla, ekokardiyografide ölçülen daha güvenilir sPAB eşik değerinin 38 mmHg olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada sPAB 38 mmHg eşik değeri için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer sırasıyla %100, %82, %22, %100 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada sPAB 40 mmHg eşik değeri için ise sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer sırasıyla %86, %84, %21, %99 olarak bulunmuş olup çalışmamızdaki oranlarla benzerdir.

Sadece ekokardiyografik değerlendirmeyle PoPH tanısı kesinleştirilemez. Ekokardiyografi ile ölçülen PAB yüksekliği SKK ile doğrulanmalıdır. SKK ile doğrulanan PAB yüksekliği hiperdinamik dolaşım ve volüm yüklenmesine de bağlı olabilir. Literatüre bakıldığında sadece ekokardiyografik değerlendirmeyle PoPH olarak değerlendirilmiş hastaların da olduğu ve bu veriler ışığında yapılmış çalışmaların bulunduğu görülmektedir. Bu nedenle de son dönem karaciğer yetmezliği hastalarında PoPH prevalansının %0,76 ile %26 gibi geniş bir spektrumda olduğu göze çarpmaktadır (63, 91, 94).

Bozbaş ve ark. (95) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 114 karaciğer nakli yapılan hastada ekokardiyografide sPAB $\geq$ 30 mmHg olması PoPH olarak değerlendirilmiş ve bu şekilde 24 hastada PoPH saptandığı ve prevalansın %21,1 olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamız Türkiye’de karaciğer nakli planlanan hastalarda PoPH tanısının sağ kalp kateterizasyonu ile kesinleştirilerek konulduğu ilk çalışma olarak göze çarpmaktadır. Çalışmamızda 175 hastada sPAB $\geq$ 30 mmHg olarak saptanmıştır. Sadece ekokardiyografik olarak değerlendirme yapılacak olursa çalışmamızda pulmoner hipertansiyon prevalansı %40,2 gibi yüksek rakamlara ulaşabilmektedir. Oysa pulmoner hipertansiyonun sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanıp hemodinamik verilere göre PoPH tanısının kesinleştirilmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızda sağ kalp kateterizasyonu neticesinde pulmoner hipertansiyon prevalansı %4,8 olarak bulunmuştur. Sağ kalp kateterizasyonu ile kesinleştirilen PoPH hasta sayısı 8’dir ve buna göre PoPH prevalansının %1,8 olduğu görülmektedir.



Daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi ekokardiyografi PoPH hastalarını taramak için invaziv olmayan ve güvenilir bir yöntemdir. Karaciğer nakil adaylarında, liste edilip özellikle uzun süre nakil için sıra bekleyen hastalarda, bu süre içinde PoPH gelişebilmektedir. Yeni başlangıçlı PoPH ile uyumlu pulmoner vasküler değişikliklerin 2 ile 3 ay gibi kısa bir süre içinde gelişebileceği gösterilmiştir (74). Buna dayanarak nakil sırasında bekleyen hastaların 2 veya 3 ayda bir ekokardiyografi ile değerlendirilmesi, ekokardiyografide pulmoner hipertansiyon şüphesi uyandıracak bulgular saptanması veya sPAB $\geq$ 40 mmHg olması durumunda ise sağ kalp kateterizasyonu yapılması düşünülmelidir. Merkezimizde karaciğer nakli planlanan hastalar, yapılan ekokardiyografide pulmoner hipertansiyon açısından şüphe uyandıran bulgular yokluğunda ve sPAB $<$ 40 mmHg ise nakil için liste edilmektedir. Bu hastalar uzun süre nakil listesinde sıra bekleyebilmektedir. Uzun süre nakil için sıra bekleyen ve bu süre zarfında ekokardiyografi ile tekrar değerlendirilmeyen hastaların olması, bu süre içerisinde PoPH gelişen hastaların gözden kaçmasına neden olabilir. Bu durum PoPH prevalansının bizim çalışmamızda, önceki çalışmalara göre daha düşük çıkmasını açıklayabilir.

Yapılan farklı çalışmalarda PoPH, portal hipertansiyonu olan olguların %1-2'sinde karaciğer nakli için bekleyen hastaların ise yaklaşık %5-10'unda saptanmaktadır (60). Çok merkezli bir gözlem çalışması olan REVEAL kayıtlarında PoPH sıklığı %5,1 olarak bildirilmiştir (61). Hua ve ark. (62) tarafından 105 hasta ile yapılan Çin merkezli bir çalışmada 4 hastada (%3,8) PoPH saptanmıştır. Al Harbi ve ark.'nın (63) yaptığı Suudi Arabistan merkezli, karaciğer nakli planlanan 524 hastayı içeren çalışmada ise 4 hastada (%0,76) PoPH saptanmıştır.

Bizim 432 hastayı içeren serimizde PoPH sıklığı %1,8 olarak saptandı. Diğer çalışmalara göre PoPH sıklığını bizim serimizde daha düşük bulduk. Suudi Arabistan'da yapılan çalışma ile karşılaştırıldığında ise daha yüksekti.

Önceki çalışmalarda PoPH görülme ihtimalinin kadın cinsiyette daha fazla olduğu belirtilmiştir (65). Bizim çalışmamızda PoPH tanısı konulan hastaların oranı kadın ve erkeklerde eşittir (4/8).

Daha önce yapılan çalışmalarda PoPH gelişme ihtimalinin, otoimmün hepatit tanılı hastalarda daha yüksek, kronik HCV nedeniyle karaciğer sirozu ile takip edilen hastalarda ise daha düşük olduğu gösterilmiştir (65). Bizim çalışmamızda PoPH tanısı konulan hastaların yarısı (4/8) kriptojenik karaciğer sirozu idi. Aynı zamanda HCV'ye sekonder karaciğer sirozu nedeniyle nakil planlanan 1 hastaya ise hafif PoPH tanısı konulmuştur.

Siroz ve/veya portal hipertansiyon olan ve sağ kalp kateterizasyonu ile oPAB $\geq$ 25 mmHg ölçülen tüm hastalara PoPH tanısı konulmamaktadır. Bu hastalarda hiperdinamik dolaşım veya volüm yüklenmesine bağlı olarak pulmoner hipertansiyon gelişebilir. SKK ile ölçülen hemodinamik parametrelerle PoPH, hiperdinamik dolaşım ve volüm yüklenmesine bağlı pulmoner hipertansiyon ayırt edilebilir. Hiperdinamik dolaşım da KD artmıştır, PAUB normal ve PVD azalmıştır. Volüm yüklenmesinde ise KD'nin azaldığı, PAUB ve PVD'nin arttığı görülür.

Daha önceki çalışmalarda da gösterildiği üzere hiperdinamik dolaşım ve volüm yüklenmesi karaciğer nakli planlanan hastalarda intraoperatif ve perioperatif komplikasyon artışı ile ilişkili değildir (74, 96). Bu nedenle ekokardiyografide PoPH'tan şüphelenilen ve SKK ile PoPH tanısı dışlanan hastalar karaciğer nakli için liste edilebilir.

Castro ve ark. (96) tarafından yapılan çalışmada SKK sonucunda 15 hastaya (%4) PoPH tanısı konulmuş, 56 hastada (%16) ise PAB yüksekliği hiperdinamik dolaşıma bağlanmıştır. Hiperdinamik dolaşım nedeniyle PAB yüksekliği saptanan hastalar karaciğer nakli için liste edilmiştir.

Bizim çalışmamızda SKK ile ölçülen oPAB $\geq$ 25 mmHg olan 13 hastada (%3) hiperdinamik dolaşım ve volüm yüklenmesine bağlı pulmoner hipertansiyon mevcuttu. Bu hastaların tamamı karaciğer nakli için liste edildi ve 1 hastaya başarılı karaciğer nakli yapıldı, diğer hastalar ise halen nakil için bekleme listesindedir.

Yapılan bir çalışmada hafif PoPH hastaları ile PoPH tanısı olmayan karaciğer sirozu hastalarının karaciğer nakli sonrasında mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakımda yatış süresinin benzer olduğu gösterilmiştir (91).

Krowka ve ark. (80) tarafından yapılan bir çalışmada ise SKK ile ölçülen oPAB<35 mmHg olup karaciğer nakli yapılan PoPH hastalarında mortalite oranının %0 olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 2 hastaya hafif PoPH tanısı konulup başarılı karaciğer nakli yapılmıştır.

Aynı çalışmada PAH spesifik tedavi verilmeden karaciğer nakli yapılan orta ve ciddi PoPH tanılı hastalarda mortalite oranı sırasıyla %50 ve %100 olarak bulunmuştur.

Mayo klinik serisinde orta ve ciddi PoPH hastalarında en iyi tedavi yönteminin PAH spesifik tedavi sonrasında karaciğer nakli olduğu belirtilmiştir. Bu şekilde 5 yıllık sağkalım oranı en fazla olup %67 olarak bulunmuştur (79).

Başka bir çalışmada Ashfaq ve ark. (97) karaciğer nakli planlanan 16 orta ve ciddi PoPH hastasına PAH spesifik tedavi uygulamıştır. Bu hastalardan 12'sinde ortalama 7,4 ay sonra oPAB<35 mmHg olup 11 hastaya başarılı karaciğer nakli yapılmıştır. Nakil yapılan hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %91 ve %67,3 olarak bulunmuştur. Karaciğer nakli sonrasında da PAH spesifik tedaviye devam edilmiş olup ortalama 9,2 ay sonra tedavi kesilmiştir. PAH spesifik tedaviyle oPAB 35 mmHg'nin altına düşmeyen hastalarda ortalama sağkalım süresi ise 8 ay olarak bulunmuştur.

Bizim merkezimizde de izlenen yol benzer olup orta ve ciddi PoPH hastalarına PAH spesifik tedavi uygulanmaktadır. Operasyon sırasında veya sonrasında sağ kalp yetersizliği gelişmesi bu hastalarda korkulan komplikasyondur. Bu nedenle en iyi tedavi seçeneği olarak göze çarpan PAH spesifik tedavi sonrasında oPAB<35 mmHg olunca hastalara karaciğer nakli yapılması mantıklı bir seçenek olarak görünmektedir.

Khaderi ve ark. (92) yaptıkları çalışmada PAH spesifik tedavinin karaciğer naklinden sonra da devam etmesi gerektiğini vurgulamıştır ve bu şekilde hastaların ortalama 7,8 yıllık takiplerinde sağkalım oranı %85,7

bulunmuştur. Bizim çalışmamızda orta derecede PoPH tanısı konulan bir hastaya PAH spesifik tedavi başlandı ancak özefagus varis kanaması nedeniyle hasta nakil yapılamadan kaybedildi. Ciddi PoPH tanısı konulan 2 hasta ise halen PAH spesifik tedavi almaktadır. Bu hastalarda sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen oPAB<35 mmHg olduğunda, hastalar karaciğer nakli için liste edilecektir. Karaciğer nakline köprü olarak uygulanan PAH spesifik tedavinin, nakilden sonra da devam etmesi hedeflenmektedir.

Raevens ve ark. (89) tarafından yapılan çalışmada PAH spesifik tedavinin karaciğer naklinden sonra, en azından 6 ay devam edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca PAH spesifik tedavi ve karaciğer nakline rağmen; PoPH'un devam edebilme veya ilerleme ihtimali vardır, bununla birlikte sağ kalp yetersizliği gelişme ihtimali göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle hasta takiplerinde 3 ayda bir ekokardiyografi ve gerekirse sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirme önerilmektedir.

Cartin-Ceba ve ark. (88) tarafından yapılan 13 orta ve ciddi PoPH hastasını içeren gözlemsel bir çalışmada 390 gün devam eden ambrisentan monoterapisiyle karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olmaksızın hemodinamik parametrelerde iyileşme olduğu gösterilmiştir. Orta derecede PoPH tanısı konulan 1 hastaya karaciğer nakli yapılmış ve PoPH tedavi edilmiştir.

Bizim serimizde oPAB 57 mmHg olan ve ciddi PoPH tanısı konulan hastaya ambrisentan başlandı. Takiplerinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olmadı. 9 ay sonra yapılan sağ kalp kateterizasyonunda oPAB 38 mmHg'ye geriledi.

PoPH tanısı konulan hastalarda oPAB>35 mmHg (orta veya ciddi PoPH) olması karaciğer nakli için kontrendikedir. Ancak volüm yüklenmesi veya hiperdinamik dolaşıma bağlı olarak oPAB>35 mmHg olması durumunda hastalara karaciğer nakli yapılabilir. Bu nedenle bizim serimizde volüm yüklenmesi ve hiperdinamik dolaşıma bağlı olarak oPAB>35 mmHg olan 13 hastanın tamamı karaciğer nakli için liste edildi. Bu hastalar içerisinde 1 hastaya başarılı karaciğer nakli yapıldı. oPAB 39 mmHg olan bu hastaya diüretik tedavisinden sonra yapılan sağ kalp kateterizasyonu

sonucunda oPAB 26 mmHg'ye geriledi. Karaciğer nakli yapılan hastada operasyon sırasında veya sonrasında sağ kalp yetersizliği gelişmedi.

Sonuç olarak retrospektif olarak değerlendirilen çalışmamızda, merkezimizde karaciğer nakli planlanan hastalara nakil hazırlık safhasında ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografide pulmoner hipertansiyon şüphesi olan hastalara sağ kalp kateterizasyonu yapıldı. Sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen hemodinamik parametrelere göre pulmoner hipertansiyon nedenleri belirlendi. PoPH tanısı konulan hastalara güncel veriler ışığında tedavi uygulandı. PoPH nadir görülen ancak tedavisiz takibinde mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Semptomu olan tüm hastalar ve karaciğer nakil adayları bu açıdan taranmalıdır. PoPH ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok retrospektif olup vaka serileri şeklindedir. Hastalığın daha iyi anlaşılması ve tedavisinin şekillendirilmesi açısından yeni çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:42-50.
2. 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;34:888-94.
3. Kucukoglu MS, Sinan UY. The new insights of 2015 ESC Pulmonary Hypertension Guidelines. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016;44:4-8.
4. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:6-12.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:903-75.
6. Wijeratne DT, Lajkosz K, Brogly SB, et al. Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:52-9.
7. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719-25.
8. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
9. Cihangir Kaymaz, Serdar Kucukoglu, et al. The Clinical and Hemodynamic Characteristics of Transition to Eisenmenger Syndrome in Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease: A National Multicenter Study. *Circulation* 2012;126:153-73.
10. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:25-32.
11. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:13-24.
12. Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and Pathology of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:3-9.
13. Rubin LJ. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75: 12-9.
14. Fedullo P, Auger W, Kerr K, Rubin L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-72.
15. Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: 32-8.
16. Oudiz R. Pulmonary Hypertension Associated with Left-Sided Heart Disease. *Clin Chest Med* 2007;28:233-41.
17. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, et al. Polymorphism of the Serotonin Transporter Gene and Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation* 2003;108:1839-44.
18. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
19. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, et al. A noninvasive

algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011;37:1096-103.

20. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127-32.

21. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1028-35.

22. Meyer J. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *2002;45:473-7.*

23. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.

24. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and . *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.

25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-71.

26. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680-4.

27. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: A systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2015;70:382-7.

28. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004;183:65-70.

29. Swift AJ, Wild JM, Nagle SK, et al. Quantitative MR imaging of pulmonary hypertension: A practical approach to the current state of the art. *J Thorac Imaging* 2014;29:68-79.

30. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;122:1668-73.

31. Martell M, Coll M, Ezkurdia N, Raurell I, Genescà J. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J Hepatol* 2010;2:208-20.

32. Galiè 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;75:14-9.

33. Naeije R, Vachiery J-L, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41:217-23.

34. Provencher S, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:393-8.

35. Kasper EK, Tedford RJ, Carolina N. The Diastolic Pulmonary Gradient

(DPG) does not Predict Survival in Patients with Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease (PH-LHD). *JACC Hear Fail* 2015;3:9-16.

36. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.

37. McLaughlin V V., Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244-9.

38. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis IV PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-9.

39. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1299-309.

40. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:100-6.

41. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.

42. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034-41.

43. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2000;102:865-70.

44. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000;117:19-24.

45. Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2013;107:778-84.

46. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, et al. Benefits of Intensive Treadmill Exercise Training on Cardiorespiratory Function and Quality of Life in Patients With Pulmonary Hypertension. *Chest* 2013;143:333-43.

47. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-92.

48. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529-35.

49. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809-18.

50. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Addition of Sildenafil to Long-Term Intravenous Epoprostenol Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2008;149:521.

51. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-903.

52. Jing Z-C, Yu Z-X, Shen J-Y, et al. Vardenafil in Pulmonary Arterial



Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1723-9.

53. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-40.

54. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.

55. McLaughlin V V., Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257-63.

56. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil , a Prostacyclin Analogue , in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1002;165:800-4.

57. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: An oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874-80.

58. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:834-44.

59. Mantz FJ, Craige E. Portal axis thrombosis with spontaneous portacaval shunt and resultant cor pulmonale. *AMA Arch Pathol* 1951:91-7.

60. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999;67:1087-93.

61. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: A report from the US-based REVEAL registry. *Chest* 2012;141:906-15.

62. Hua R, Sun YW, Wu ZY, et al. Role of 2-dimensional Doppler echocardiography in screening portopulmonary hypertension on portal hypertension patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:157-61.

63. Al-Harbi A, Abdullah K, Al-Abdulkareem A, Alghamdi A, Al-Jahdali H. Prevalence of portopulmonary hypertension among liver transplant candidates in a region highly endemic for viral hepatitis. *Ann Transplant* 2014;19:1-5.

64. Liberal R, Grant CR, Baptista R, Macedo G. "Porto-pulmonary hypertension: A comprehensive review." *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:157-67.

65. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;48:196-203.

66. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44:1502-10.

67. Rodríguez-Vilarrupla A, Fernández M, Bosch J G-PJ. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. *Ann Hepatol* 2007;6:28-36.

68. Talwalkar JA, Swanson KL, Krowka MJ, Andrews JC, Kamath PS. Prevalence of spontaneous portosystemic shunts in patients with portopulmonary hypertension and effect on treatment. *Gastroenterology* 2011;141:1673-9.

69. Pellicelli AM, Barbaro G, Puoti C, et al. Plasma Cytokines and Portopulmonary Hypertension in Patients With Cirrhosis Waiting for Orthotopic Liver Transplantation. *Angiology* 2010;61:802-6.

70. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J*

Respir Crit Care Med 2009;179:835-42.

71. Chan T, Palevsky I. Pulmonary Complicating Findings Hypertension Portal Hypertension : Radiographs on Chest. 1988:909-14.

72. Swanson KL, Krowka MJ. Arterial oxygenation associated with portopulmonary hypertension. Chest 2002;121:1869-75.

73. Martin P, Dimartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Hepatology 2014;59:1144-65.

74. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: A prospective study. Hepatology 2003;37:401-9.

75. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transplant 2000;6:453-8.

76. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, et al. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). Eur Respir J 2004;24:861-80.

77. Chen H, Wang F, Xiao J, et al. Natural killer cell-mediated immune deficiency or compromise in patients with portopulmonary hypertension. Arch Med Sci 2014;10:1055-6.

78. Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN, et al. Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. Liver Transplant 2005;11:1107-11.

79. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. Am J Transplant 2008;8:2445-53.

80. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RAF. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Liver Transplant 2000;6:443-50.

81. Ota K, Shijo H, Kokawa H, et al. Effects of nifedipine on hepatic venous pressure gradient and portal vein blood flow in patients with cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 1995 :198-204.

82. Provencher S, Herve P, Jais X, et al. Deleterious effects of  $\beta$ -blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. Gastroenterology 2006;130:120-6.

83. Sag S, Yeşilbursa D, Güllülü S. Treatment with a combination of bosentan and sildenafil allows for successful liver transplantation in a patient with portopulmonary hypertension. Turkish J Gastroenterol 2014;25:429-32.

84. Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. Eur Respir J 2007;30:1096-102.

85. Yoshida EM, Erb SR, Pflugfelder PW, et al. Single lung versus liver transplantation for the treatment of portopulmonary a comparison of two patients. Transplantation 1993:688-95.

86. Oren K, Fix, Nathan M, Bass, Teresa De Marco RBM. Long-Term Follow-up of Portopulmonary Hypertension: Effect of Treatment With Epoprostenol. Liver Transplant 2007;13:465-6.

87. Hoepfer MM, Halank M, Marx C, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:502-8.
88. Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, Wiesner RH, Krowka MJ. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Chest* 2011;139:109-14.
89. Raevens S, De Pauw M, Reyntjens K, et al. Oral vasodilator therapy in patients with moderate to severe portopulmonary hypertension as a bridge to liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;1-8.
90. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:563-7.
91. Starkel P, Vera A, Gunson B, Mutimer D. Outcome of liver transplantation for patients with pulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2002;8:382-8.
92. Khaderi S, Khan R, Safdar Z, et al. Long-Term Follow-Up of Portopulmonary Hypertension Patients After Liver Transplantation. *Liver Transplant* 2014 :724-7.
93. Raevens S, Colle I, Reyntjens K, et al. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: An analysis of cutoff values. *Liver Transplant* 2013;19:602-10.
94. Ramsay MAE, Simpson BR, Nguyen A, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe Pulmonary Hypertension in Liver Transplant Candidates. *1997;3:494-500.*
95. Bozbas SS, Eyuboglu FO, Arslan NG, Ergur FO, Karakayali H, Haberal M. The Prevalence and the Impact of Portopulmonary Hypertension on Postoperative Course in Patients Undergoing Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:2860-3.
96. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, et al. Frequency and Clinical Implications of Increased Pulmonary Artery Pressures in Liver Transplant Patients. *Mayo Clin Proc* 1996;71:543-51.
97. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1258-64.

## KISALTMALAR

- 6-DYM:** 6-Dakika yürüme mesafesi  
**6-DYT:** 6-Dakika yürüme testi  
**AASLD:** Amerika Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği  
**AHA:** Amerikan Kalp Birliği  
**APAH:** Diğer hastalıklarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon  
**BDH:** Bağ dokusu hastalığı  
**BMPR2:** Kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2  
**BNP:** Beyin natriüretik peptid  
**BT:** Bilgisayarlı tomografi  
**cGMP:** Siklik guanozin monofosfat  
**DBG:** Diyastolik basınç gradiyenti  
**DKH:** Doğumsal kalp hastalığı  
**DSÖ-FS:** Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf  
**EACVI:** Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği  
**EKG:** Elektrokardiyografi  
**ERA:** Endotelin reseptör antagonisti  
**ERS:** Avrupa Solunum Derneği  
**ESC:** Avrupa Kardiyoloji Derneği  
**FPAH:** Ailesel pulmoner arteriyel hipertansiyon  
**HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü  
**İPAH:** İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon  
**İVK:** İnferior vena kava  
**KD:** Kardiyak debi  
**Kİ:** Kardiyak indeks  
**KKB:** Kalsiyum kanal blokeri  
**KKY:** Konjestif kalp yetersizliği  
**KMR:** Kardiyak manyetik rezonans  
**KPET:** Kardiyopulmoner egzersiz testi  
**KTEPH:** Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

**oPAB:** Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncı  
**NO:** Nitrik oksit  
**PAB:** Pulmoner arter basıncı  
**PAH:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon  
**PAUB:** Pulmoner arter uç basıncı  
**PDE5:** Fosfodiesteraz tip-5  
**PDE5i:** Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü  
**PH:** Pulmoner hipertansiyon  
**PoPH:** Portopulmoner hipertansiyon  
**PVD:** Pulmoner vasküler direnç  
**PVOH:** Pulmoner veno-oklusiv hastalık  
**RKÇ:** Randomize kontrollü çalışma  
**sGC:** Çözünür guanilat siklaz  
**SağA:** Sağ atriyum  
**SağAB:** Sağ atriyum basıncı  
**SağV:** Sağ ventrikül  
**SKK:** Sağ kalp kateterizasyonu  
**sPAB:** Ekokardiyografide sistolik pulmoner arter basıncı  
**TAPSE:** Triküspit anüler plan sistolik hareket mesafesi  
**TİPS:** Transjuguler intrahepatik portosistemik şant  
**TTE:** Transtorasik ekokardiyografi  
**TY:** Triküspit yetersizliği  
**TYAH:** Triküspit yetersizlik akımı hızı  
**VYA:** Vücut yüzey alanı  
**WU:** Wood ünite  
**YÇBT:** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, şahsıma hekimlik sanatını sevdiren, mesleki bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer bölüm hocalarım; başta tez danışmanım Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa olmak üzere, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Aydınlar, Prof. Dr. Osman Akın Serdar, Prof. Dr. Sümeyye Güllülü, Prof. Dr. Mustafa Yılmaz, Prof. Dr. Bülent Özdemir ve Doç. Dr. Tunay Şentürk'e;

Asistanlık dönemimin ilk yıllarında birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim Baran, Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli ve klinik şefim Uzm. Dr. Saim Sağ'a;

Asistanlık dönemim süresince birlikte çalışmış olduğum, sevgi ve dostluklarını her zaman yanımda hissettiğim çok değerli kardiyoloji asistan arkadaşlarıma;

Başta her zaman desteğini hissettiğim beni dinleyen ve anlayan Munise hemşire olmak üzere tüm değerli Kardiyoloji çalışanlarına;

Tez çalışmasının yürütülmesinde desteklerinden dolayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Ekrem Kaya, Gastroenteroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Murat Kıyıcı ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Uzm. Dr. Halit Ziya DüNDAR'a;

Hayatımın her safhasında kayıtsız şartsız daima desteklerini sunan başta çok kıymetli annem ve ablam olmak üzere bütün aile üyelerime; sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

**Doğum Tarihi ve Yeri:** 10. 09. 1989 / ELAZIĞ

### **Öğrenim Durumu:**

İlköğretim: Ziya Gökalp İlköğretim Okulu (İlk 6 yıl)

Ali Emiri İlköğretim Okulu (7 ve 8. Sınıf)

Lise: Elazığ Kaya Karakaya Fen Lisesi (Hazırlık Sınıfı-2003)

Diyarbakır Dicle Lisesi (2004-2007)

Üniversite: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (2007-2013)

**Mecburi Hizmet:** 112 KKM/Diyarbakır (Ekim 2013-Aralık 2013)

### **Üyesi Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:**

Türk Kardiyoloji Derneği

TKD Girişimsel Kardiyoloji Birliği

TKD Aritmi Çalışma Grubu

TKD Kalp Yetersizliği Çalışma Grubu

TKD Kardiyak Görüntüleme Çalışma Grubu

TKD Genç Kardiyologlar Üyesi

ESC (European Society of Cardiology) Üyesi

EACVI HIT Silver Membership

**Bildiği Yabancı Dil:** İngilizce

**Medeni Durumu:** Bekar

**Halen Çalıştığı Kurum:**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

**Adres:**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD / Görükle 16059 BURSA

Tel: 0224 295 16 40-41

E-mail: dr.omerbedir@hotmail.com - omerbedir@uludag.edu.tr

Araş. Gör. Dr. Ömer BEDİR

Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı