



# PULMONER HİPERTANSİYON TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

2020





# **PULMONER HİPERTANSİYON TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU**

**2020**

ISBN 978-975-349-100-6

**Basım Yılı:** Temmuz 2020

Tüm hakları saklıdır. Bu kitabın hiçbir bölümü Logos Yayıncılık'tan ve yazarlarından yazılı izin almadan çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotoğraflık olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.



**Tel:** (0212) 288 05 41 - 288 50 22 **Faks:** (0212) 211 61 85  
**mail:** logos@logos.com.tr  
**web:** www.logosyayincilik.com

**LOGOS YAYINCILIK TİC. A.Ş.**

Yıldız Posta Cad. Sinan Apt. No. 36 K.12 D. 63-64  
34349 Gayrettepe-İstanbul

## HAZIRLAYANLAR



**EDİTÖRLER:**  
**N. GÜLFER OKUMUŞ**  
**ZEYNEP PINAR ÖNEN**

**SEKRETER: ŞERMIN BÖREKÇİ**

**N. Gülfer Okumuş**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

**Zeynep Pinar Önen**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara*

**Şermin Börekçi**

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa  
Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İstanbul*

**İlknur Başyiğit**

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli*

**Züleyha Bingöl**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

**İsmail Hanta**

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana*

**İpek Çaylı Candemir**

*Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve  
Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara*

**Nesrin Moğulkoç**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir*

**H. Gül Öngen**

*Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

**Füsun Topçu**

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır*

**Oğuz Uzun**

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun*

**Tankut Akay**

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara*

**Ahmet Kaya Bilge**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

**Murat İnanç**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul*

**Bülent Mutlu**

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

**Bedrettin Yıldızeli**

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul*



## KISALTMALAR



**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**6DYT:** Altı dakika yürüme testi

**6DYM:** Altı dakika yürüme mesafesi

**BDH:** Bağ dokusu hastalığı

**BMPR2:** Kemik morfogenetik protein reseptörü 2

**BNP:** Beyin natriüretik peptid

**BPA:** Balonlu pulmoner anjiyoplasti

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**BTPA:** Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

**cGMP:** Siklik guanozin monofosfat

**COVID:** Coronavirüs ilişkili hastalık

**°C:** Sıcaklık birimi; santigrat derece-derece Celcius

**cmH<sub>2</sub>O:** Basınç birimi; santimetre su

**dk:** Dakika

**DEFKY:** Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bağlı kalp yetersizliği

**DLCO:** Karbon monoksit difüzyon kapasitesi

**DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparinler

**dPAB:** Diyastolik pulmoner arter basıncı

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**DPHS:** Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu

**EIF2AK4:** Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 4

**EKG:** Elektrokardiyografi

**EKMO:** Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

**EKO:** Ekokardiyografi

**ERA:** Endotelin reseptör antagonisti

**ERS:** Avrupa Solunum Derneği

**ESC:** Avrupa Kardiyoloji Derneği

**FEV1:** 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim

**FVC:** Zorlu vital kapasite

**FEV1/FVC:** 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacmin zorlu vital kapasiteye oranı

**FS:** Fonksiyonel sınıf

**Hg:** Civa

**HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü

**İAH:** İnterstisyel akciğer hastalığı

**İPAH:** İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon

**iv:** İntravenöz

**KEFKY:** Korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bağlı kalp yetersizliği

**KCFT:** Karaciğer fonksiyon testleri

**Kİ:** Kardiyak indeks

**KK:** Kalp kateterizasyonu

**KKB:** Kalsiyum kanal blokleri

**KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

**KPET:** Kardiyopulmoner egzersiz testleri

**KpK-PH:** Kombine postkapiller ve prekapiller pulmoner hipertansiyon

**KTEH:** Kronik tromboembolik hastalık

**KTEPH:** Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

**L:** Litre

**LAS:** Akciğer dağıtım skorlaması

**L/dk:** Dakikadaki birim hacim; akım hızı

**L/sn:** Saniyedeki birim hacim; akım hızı

**m:** Metre

**mcg:** Mikrogram

**mL:** Mili litre

**MPI:** Miyokardiyal performans indeksi

**MR:** Manyetik rezonans

## KISALTMALAR



**NO:** Nitrik oksit

**NT-proBNP:** N-terminal pro-beyin natriuretik peptid

**NYHA:** New York Kalp Cemiyeti

**OBDAH:** Otoimmün bağ dokusu hastalıkları

**OBDAH-PAH:** Otoimmün bağ dokusu hastalıklarına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon

**oPAB:** Ortalama pulmoner arter basıncı

**PA:** Pulmoner arter

**PAB:** Pulmoner arter basıncı

**PAH:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon

**PaO<sub>2</sub>:** Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

**PCA:** Prostatiklin analogları

**PDE-5i:** Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü

**PE:** Pulmoner emboli

**PEA:** Pulmoner endarterektomi

**PH:** Pulmoner hipertansiyon

**PKH:** Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis

**PKUB:** Pulmoner kapiller uç basıncı

**PR:** Pulmoner rehabilitasyon

**PVD:** Pulmoner vasküler direnç

**PVDi:** Pulmoner vasküler direnç indeksi

**PVOH:** Pulmoner venookluzif hastalık

**PW:** Nabızlı dalga

**Q:** Akım

**RKÇ:** Rastgele yöntemli kontrollü çalışma

**SğV:** Sağ ventrikül

**SğVOT:** Sağ ventrikül çıkış yolu

**SA:** Sol atriyum

**sc:** Subkütan

**SFT:** Solunum fonksiyon testi

**sGC:** Çözünebilir guanilat siklaz

**SğA:** Sağ atriyum

**SğAB:** Sağ atriyum basıncı

**sn:** Saniye

**SKH:** Sol kalp hastalığı

**SKK:** Sağ kalp kateterizasyonu

**SLE:** Sistemik lupus eritematozus

**sPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı

**SSk:** Sistemik skleroz

**SvO<sub>2</sub>:** Mikst venöz oksijen satürasyonu

**TAPSE:** Triküspit anüler planının sistolik hareket mesafesi

**TY:** Triküspit yetersizliği

**TYAH:** Triküspit yetersizlik akımı hızı

**V<sub>co2</sub>:** Karbondiyoksit üretimi

**V<sub>b</sub>:** Ölü boşluk hacmi

**V<sub>e</sub>:** Dakika ventilasyon hacmi

**V<sub>T</sub>:** Tidal hacim

**V/P:** Ventilasyon/perfüzyon

**WU:** Wood ünitesi

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

**YÇBT:** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

	Sayfa
Kısaltmalar	III
Önsöz	VII
SORU 1. Pulmoner hipertansiyon nedir? Ne sıklıkta görülür? Pulmoner hipertansiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon farklı kavramlar mıdır?	1
SORU 2. Pulmoner hipertansiyonun güncel hemodinamik tanımlaması nasıldır?	2
SORU 3. Kimlerde, ne zaman ve hangi nedenlerle pulmoner hipertansiyondan kuşkulanımalı; hangi klinik bulgular pulmoner hipertansiyonu düşündürmelidir?	3
SORU 4. Kimler pulmoner hipertansiyon gelişimi bakımından risk altındadır? Pulmoner hipertansiyon taraması yapılması gereken grup var mı? Erken tanı koymak için toplum taraması yapılmalı mı?	4
SORU 5. Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflamasındaki yenilikler nelerdir?	6
SORU 6. Pulmoner hipertansiyon tanısında solunum fonksiyon testleri, arter kan gazı analizi ve biyokimyasal değerlendirmelerin yeri nedir?	9
SORU 7. Pulmoner hipertansiyon düşündürülen radyolojik bulgular nelerdir? Pulmoner hipertansiyon tanısında hangi görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır?	10
SORU 8. Pulmoner hipertansiyon tanısında ekokardiyografi yeterli midir? Ekokardiyografide PH düşündürülen bulgular nelerdir?	12
SORU 9. Pulmoner hipertansiyon tanısı nasıl kesinleştirilir? Kalp kateterizasyonunda bakılması gereken parametreler nelerdir? Kalp kateterizasyonu pulmoner hipertansiyon düşünülen tüm olgulara yapılmalı mıdır?	14

<b>SORU 10. Pulmoner hipertansiyonda son tanı algoritması nedir?</b>	<b>14</b>
<b>SORU 11. Pulmoner hipertansiyonda tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır? Pulmoner hipertansiyon tedavisinde genel önlemler neleri kapsar?</b>	<b>15</b>
<b>SORU 12. Pulmoner arteriyel hipertansiyona özgün ilaçlar nelerdir? Ülkemizde pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde hangi ilaçlara erişebiliyoruz? Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavi adayları kimlerdir?</b>	<b>16</b>
<b>SORU 13. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının riskini belirlemede hangi risk skorlamasını tercih edelim ve günlük pratikte nasıl uygulayalım? Güncel risk skorlamalarının kısıtlılıkları nelerdir?</b>	<b>20</b>
<b>SORU 14. Tedavide tek ilaç mı kombinasyon tedavileri mi kullanılmalı? Kime tek ilaç kime kombinasyon tedavisi verelim?</b>	<b>22</b>
<b>SORU 15. Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavi başlanan hastalarda dikkat edilmesi gereken yan etkiler nelerdir, bu yan etkilerin yönetimi nasıl olmalıdır?</b>	<b>24</b>
<b>SORU 16. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda tedavi yanıtı öngörülebilir mi? Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının tedavi yanıtları hangi parametrelerle izlenmelidir?</b>	<b>16</b>
<b>SORU 17. Pulmoner hipertansiyon hastasında pulmoner rehabilitasyon ne zaman ve nasıl olmalıdır?</b>	<b>27</b>
<b>SORU 18. Pulmoner hipertansiyonda, akciğer transplantasyonu için 5N1K (Ne, Nasıl, Neden, Nerede, Ne Zaman, Kime) nedir? Pulmoner hipertansiyon hastalarında transplantasyon kararı ne zaman verilmelidir ve uygun adaylar kimlerdir?</b>	<b>28</b>
<b>SORU 19. Grup 1 ilaçlara bağlı pulmoner hipertansiyondan hangi ilaçlar sorumludur?</b>	<b>30</b>
<b>SORU 20. Grup 1'de önemli bir sorun. Erişkin yaş grubunda konjenital kalp hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon. Ne zaman düşünülmeli ve hangi tedavi verilmeli?</b>	<b>31</b>

<b>SORU 21. Grup 1’de bağ dokusu hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonda tanı ve tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?</b>	<b>33</b>
<b>SORU 22. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon (Grup 2) hastalarının fenotipik değerlendirmesi nasıl yapılmalıdır? Pulmoner hipertansiyon için kimlere kateter ve yükleme testleri yapılmalı? Grup 2’de pulmoner hipertansiyon spesifik tedavinin yeri nedir?</b>	<b>35</b>
<b>SORU 23. Grup 3 pulmoner hipertansiyonda tanı ve tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?</b>	<b>37</b>
<b>SORU 24. Hangi hastalarda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyondan şüphelenilmelidir? Akut pulmoner emboli geçiren hangi hastalar kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon için risk taşımaktadır?</b>	<b>39</b>
<b>SORU 25. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda tanı ve tedavi yaklaşımı nedir?</b>	<b>39</b>
<b>SORU 26. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ile kronik tromboembolik hastalık arasında kavram farkı nedir? Tedavi yaklaşımı farklı mıdır?</b>	<b>42</b>
<b>SORU 27. Pulmoner hipertansiyon hastalarının preoperatif değerlendirmesinde nelere dikkat edilmeli; major cerrahi geçirecek olan hastada cerrahi öncesinde, cerrahi sırasında ve sonrasında pulmoner hipertansiyon tedavisinin yönetimi nasıl olmalıdır?</b>	<b>43</b>
<b>SORU 28. Pulmoner hipertansiyon hastaları gebe kalabilir mi?</b>	<b>45</b>
<b>SORU 29. COVID 19 pandemisinde pulmoner hipertansiyonu nasıl yönetelim?</b>	<b>46</b>
<b>Kaynaklar</b>	<b>46</b>



Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arter basıncının artışı ile karakterize, son iki dekada farkındalığı giderek artan, ortaya çıktığı olgularda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini bozan ve tedavi edilmediğinde erken mortalite ile sonuçlanan heterojen bir hastalık grubudur. Şüphe aşamasında ekokardiyografi kullanılsa da kesin tanı için hemodinamik değerlendirme şarttır. Klinik olarak beş grupta sınıflanan PH'de Grup 1; pulmoner arteriyel hipertansiyon, Grup 2; sol kalp hastalığına bağlı PH, Grup 3; akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH, Grup 4; kronik tromboembolik PH, Grup 5 ise mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH'yi temsil etmektedir.

Epidemiyolojik olarak tüm PH gruplarının görülme sıklığını içeren dolayısıyla toplumda PH'nin gerçek prevalansını yansıtan net veri bulunmamasıyla birlikte eldeki kısıtlı kayıt çalışmalarından pulmoner arteriyel hipertansiyon insidansının yılda 5-10 olgu/milyon, prevalansının ise yılda 15-60 olgu/milyon olduğu ortaya konmuştur. Pulmoner hipertansiyonda semptomlar spesifik olmayıp pek çok hastalıkla karışabileceğinden tanıda klinik şüphe çok önemlidir.

Hekimler arasında PH farkındalığı yıllar içerisinde artmış olsa da semptomların başlaması ile tanı arasında hala önemli gecikmeler (ortalama 2-2.5 yıl) yaşanmaktadır. Erken tanı ve tedavinin PH hastalarında sağkalımı olumlu olarak etkiler. Tedavi verilmediğinde 2-3 yıl ile sınırlı olan yaşam süresinin; tedaviyle ortalama 7 yıl olarak bildirildiği düşünüldüğünde bu hastalarda erken tanının önemi çok daha iyi anlaşılmalı olacaktır.

Her 5 yılda bir yapılan Dünya PH Zirvesi ile; tanımından tedavisine kadar hastalık yönetiminde hızla değişen bilimsel bir bilgi akışına sahip olan bu hastalık grubunda; multi disiplinler bir yaklaşım gerekli olup, pek çok branşın birlikte, aynı terminoloji ve yaklaşımı benimseyip ortak ilerlemesi ile etkin ve sağlıklı çözümlere ulaşılabilir. Bütün bu nedenler göz önünde bulundurularak, yapılan son güncellemelerin PH ile ilgilenen hekimlere aktarılması hedeflenen bu uzlaşma raporu için en uygun format aranırken, yine son yıllarda kullanılmaya başlayan "Soru-Cevap Kılavuzu" ile günlük klinik pratiğimizde bilgiye en etkin şekilde ve en kısa sürede ulaşabileceği düşünüldü.

Bu uzlaşma raporu, ülke genelinde kabul gören ve sıkça başvurulmuş bir kaynak olacağı için TTD Klinik Sorunlar Çalışma Grubu tarafından planlanıp; hastalığın doğasına uygun olarak multidisipliner yaklaşımla konu ile ilgili Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji, Romatoloji, Göğüs Cerrahisi ve Kalp ve Damar Cerrahisi alanlarında deneyimli uzmanların dahil olduğu bir komisyon oluşturuldu. Bu komisyonda, geçen beş yıl içinde konuyla ilgili tüm uluslararası rehberler, yayınlar ve ülkemiz verileri değerlendirilmiş; bu verilerin kanıt ve önerileri ışığında, ülke koşulları da dikkate alınarak öncelikle 97 soru hazırlanmıştır. Ardından oylama yapılarak bu soruların arasından en çok oyu alan 29 soru belirlenip cevaplandırılarak uzlaşma raporu oluşturulmuştur. Bu raporun hazırlanması sürecinde başından sonuna kadar desteklerini esirgemeyen tüm hocalarımıza yürekten minnettarız.

**N. Gülfer Okumuş, Zeynep Pınar Önen**





# PULMONER HİPERTANSİYON TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU 2020

## **SORU 1: Pulmoner hipertansiyon nedir? Ne sıklıkta görülür? Pulmoner hipertansiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon farklı kavramlar mıdır?**

Pulmoner hipertansiyon (PH) terimi; tek bir hastalık olmayıp, heterojen bir hastalık grubunu tek bir şemsiye altında toplar. Şüphe aşamasında ekokardiyografi (EKO) kullanılsa da tanısı hemodinamik olarak konulur. İstirahat sırasında yapılan sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB)  $\geq 25$  mmHg olması gerekmektedir<sup>(1)</sup>. Bununla birlikte 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda sağlıklı bireylerde pulmoner arter basıncı üst limitine ilişkin kanıtlar nedeniyle PH tanımı için oPAB  $>20$  mmHg değerinin sınır olarak alınması önerilmiştir<sup>(2)</sup>.

Pulmoner Hipertansiyon  $\neq$  Pulmoner arteriyel hipertansiyon

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ise hemodinamik olarak oPAB değerinin  $\geq 25$  mmHg, pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB)  $\leq 15$  mmHg ve pulmoner vasküler direncin (PVD)  $> 3$ WU bulunduğu prekapiller pulmoner hipertansiyon grubu olarak tanımlanır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısının kesinleştirilmesi için akciğer hastalıkları ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gibi diğer prekapiller pulmoner hipertansiyon nedenlerinin dışlanmış olması gerekmektedir<sup>(1,3)</sup>.

Epidemiyolojik olarak tüm PH gruplarının görülme sıklığını içeren dolayısıyla toplumda PH'un gerçek prevalansını yansıtan net veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte PH'nin en sık nedeninin Grup 2 yani sol kalp hastalığına bağlı PH olduğu düşünülmektedir<sup>(1,4)</sup>. Öte yandan PAH'nin sıklığı ve sağ kalımını belirlemek için birçok uluslararası kayıt çalışması yapılmıştır. Bu

çalışmalar ışığında PAH insidansının yılda 5-10 olgu/milyon, prevalansının ise yılda 15-60 olgu/milyon olduğu ortaya konmuştur<sup>(1)</sup>.

Pulmoner hipertansiyon şüphesi ile SKK yapılmak üzere referans merkezlere yönlendirilen hastaların dahil edildiği kayıt çalışmalarında olguların büyük kısmını Grup 1 PAH hastaları oluşturmaktadır<sup>(4)</sup>. Ülkemizden bildirilen iki önemli kayıt çalışmasında da olguların %61-69'unun Grup 1 PAH olgularının oluşturduğu, ikinci sıklıkta ise Grup 4 KTEPH olgusunun yer aldığı izlenmektedir<sup>(5,6)</sup>. Bu çalışmalarda Grup 1 PAH nedenleri arasında en sık görülen idiyopatik PAH (İPAH) olup bağ doku hastalığı ile ilişkili PAH olgularının ikinci sırada yer aldığı görülmektedir<sup>(6,7)</sup>.

Pulmoner hipertansiyon prognozu da klinik grup ile ilişkilidir, sol kalp hastalığına bağlı PH ve KTEPH sağkalımı, Grup 1 PAH olgularından daha iyi olup en kötü prognoz kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) gibi akciğer hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonda olduğu görülmektedir<sup>(4)</sup>. Grup 1 alt gruplarında ise doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PAH en iyi prognozlu grupken, HIV'e bağlı PAH en kötü prognoza sahip alt gruptur. İPAH olgularında da sağkalımın bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH olgularından daha iyi olduğu bildirilmektedir<sup>(7)</sup>.

**Özet:** Pulmoner hipertansiyon ve PAH farklı kavramlardır. Pulmoner hipertansiyon klinik uygulamada sık karşılaştığımız KOAH, uyku-apne, interstisyel akciğer hastalığı, kalp yetersizliği gibi pek çok klinik duruma eşlik edebilir ve bu hastalıkların prognozunu olumsuz etkiler. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ise "Grup 1 PH" alt grubunu oluşturur. Nadir görülen fakat bugün için kesin tedavisi olmayan bir hastalıktır.

## SORU 2: Pulmoner hipertansiyonun güncel hemodinamik tanımlaması nasıldır?

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün ilk defa 1973 yılında yaptığı Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda (DPHS) PH'yi ortalama PAB'ın (oPAB) 25 mmHg'nın üzerinde (>25 mmHg) olarak tanımlanmıştır<sup>(8)</sup>. Altıncı Dünya Konferansına kadar da PH tanımlamasında yapılan tek değişiklik 2009 yılında yapılan 4. DPHS'de tanımın 25 mmHg'ya eşit veya yüksek ( $\geq 25$  mmHg) olması olmuştur<sup>(9)</sup>. 2018 yılında gerçekleşen 6. DPHS'da hemodinamik tanımlamada göze çarpan değişiklik PH tanımlamasını oPAB'nın 20 mmHg'nın üzerinde olması şeklinde önerdiği değişikliktir<sup>(2)</sup>. Bu karar bütün ilaç çalışmalarının kaynağının eski olduğu, bu nedenle 20-24 mmHg basınç aralığındaki hastaların nasıl tedavi edilecekleri konusunda veri olmadığı ve bu kararın aşırı tanı ve tedaviye yol açabileceği gibi eleştirilere de neden olmuştur.

Kurul kararını; normal insanlarda oPAB'ın istirahat esnasında yaklaşık olarak  $14 \pm 3.3$  mmHg olması verisine dayandırmıştır<sup>(10,11)</sup>. Bu değer cinsiyet ve etnik kökenden etkilenmeyip, yaş ve postüre bağlı hafif değişiklik gösterir. Normal insanlarda hiçbir zaman 20 mmHg'yi geçmez. Bu ortalama değer üzerindeki iki standart deviasyon olan oPAB  $>20$  mmHg olmasının anormal PAB için eşik değer olduğunu göstermektedir.

Aslında iştah kesici olarak kullanılan aminoreks ve fumarat ilaçlarına bağlı o dönem primer PH denen salgın sonrası toplanan ilk Dünya Konferansında belirlenen 25 mmHg'lık değer bilimsel olmaktan daha çok pragmatik bir değerdi ve ağır primer PH olgularının diğer sık görülen kronik akciğer ve kalp hastalıklarına bağlı nedenlerden ayırt edebilme amacını taşıyordu.

Bir dönem 21-24 mmHg arasındaki hastalar için "sınırdaki" PH denildiği unutulmamalıdır. Ancak özellikle sklerodermalı hastalardan gelen veriler, oPAB 21-24 mmHg aralığında olan hastaların da belirtilerinin  $\geq 25$  mmHg olanlar ile benzer olduğunu, progresyon için yüksek risk taşıdıklarını ve mortalitelerinin yüksek olduğunu göstermiştir<sup>(12-14)</sup>. Bu durum aslında uzun süredir bilinmesine rağmen paradoksal bir durumu da içinde barındırmaktadır. Zira PAH erken

tanısı için çağrılar yapılırken diğer taraftan erken tanı konan bu grup hastalara tanımlama nedeniyle tedavi verilemiyordu<sup>(15-17)</sup>. Yeni tanımlama bu grup hastaların da tedavi edilebilmelerini sağlayacaktır. Bir başka çalışmada açıklanmayan nefes darlığı olan 547 hastanın incelendiği bir seride oPAB 21-24 mmHg aralığında olan 64 hastaya "sınırdaki" PH tanısı konmuş ve hem kesin hem de "sınırdaki" PH'li hastaların mortalite açısından riskli grubu oluşturdukları gösterilmiştir [sınırdaki PH için HR 2.37 (95% CI 1.14-4.97;  $p=0.022$  ve manifest PH için HR 5.05 (95% CI 2.79-9.12;  $p<0.001$ )]<sup>(18)</sup>. Sonuçta tek başına oPAB yüksekliğinin ( $\geq 25$  mmHg veya  $>20$  mmHg) izole bir hastalığı ifade etmeyeceği ve altta yatan patolojik bozukluğu göstermeyeceği unutulmamalıdır. PAB yüksekliği farklı klinik yaklaşım ve tedavi seçenekleri olan kardiyak output'da artış, soldan sağa kardiyak şantlar, sol kalp yetersizliğine bağlı PKUB yükselme ve hiperviskozite gibi farklı nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Küçük pulmoner arterlerdeki yapısal değişikliklere bağlı pulmoner vasküler hastalıklar da bu anormal basınç artışının nedenleri arasındadır. Yeni PH sınıflanmasına göre prekapiller PH Grup 1, 3 ve 4, Grup 5'den bazı hastalar ve nadiren de pre ve post-kapiller PH'lu Grup 2 hastalarından oluşmaktadır.

Bununla birlikte, kardiyak output veya pulmoner arter uç basıncındaki bir yükselmeden de kaynaklanabileceği için bu seviyedeki bir oPAB yüksekliğinin pulmoner vasküler hastalığı tanımlamak için yeterli olmadığı düşünülmüştür. Bu nedenle pre-kapiller PH tanımlamasına oPAB  $>20$  mmHg olmasına ilave olarak etyolojiden bağımsız olarak pulmoner vasküler direnç (PVD)'nin de  $\geq 3$  WU olmasının gerekli olduğu görüşüne varılmıştır<sup>(2)</sup>.

**Özet:** Pulmoner hipertansiyon tanımlaması için normal değerlerin üst sınırı olarak oPAB 20 mmHg olarak kullanılması Avrupa Kardiyoloji ve Solunum Derneği'nin (ESC/ERS) ortak kılavuzunda ve başka yazarlar tarafından da önerilmiştir<sup>(2,19-21)</sup>. Bununla birlikte, kardiyak output ve PKUB da bunu yükseltebileceği için pulmoner vasküler hastalığı tanımlamak için bu değer yeterli değildir. Pre-kapiller PH en iyi oPAB  $> 20$  mmHg, PKUB  $\leq 15$  mmHg ve PVD  $\geq 3$  WU olması ile tanımlanabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyon hemodinamik sınıflaması.		
Tanım	Özellik	Klinik Gruplar <sup>#</sup>
PH	oPAB >20 mmHg	Hepsi
Pre-kapiller PH	oPAB >20 mmHg PKUB ≤15 mmHg PVD ≥3 WU	1, 3, 4 ve 5
İzole post-kapiler PH	oPAB >20 mmHg PKUB >15 mmHg PVD <3 WU	2 ve 5
Kombine pre-ve post-kapiller PH	oPAB >20 mmHg PKUB >15 mmHg PVD ≥3 WU	2 ve 5

oPAB: ortalama pulmoner arter basıncı; PKUB: pulmoner kapiller uç basıncı; PVD: pulmoner vasküler direnç; WU: Wood Ünitesi; <sup>#</sup> Grup 1: PAH; Grup 2: sol kalp hastalığına sekonder PH; Grup 3: akciğer ve/veya hipoksiye bağlı PH; Grup 4: pulmoner arter oklüzyonuna bağlı PH; Grup 5: belirsiz ve/veya multifaktoriyel nedenlere bağlı PH

### SORU 3: Kimlerde, ne zaman ve hangi nedenlerle pulmoner hipertansiyondan kuşulanılmalı; hangi klinik bulgular pulmoner hipertansiyonu düşündürmelidir?

Pulmoner hipertansiyonda en sık ve en önemli yakınma nefes darlığıdır. Göğüs ağrısı, çarpıntı, yorgunluk, kuru öksürük, baş dönmesi ve senkop gibi yakınmalar da görülebilir<sup>(1,3,22)</sup>. Hastanın kliniği, PH'ye yol açan hastalığın ne olduğuna ve eşlik eden durumların varlığına göre değişebilir<sup>(3)</sup>.

Hastalığın ileri dönemlerinde sağ yetersizlik geliştiğinde, istirahatte bile semptom varlığında hastalıktan şüphelenmek ve tanı koymak daha kolaydır. Fakat erken dönemde semptomlar hastalığa spesifik değildir ve sadece efor sırasında ortaya çıkar<sup>(1,3)</sup>. Bu nedenle PH tanısında klinik kuşku çok önemlidir. Erken tanı ve tedavinin PAH hastalarında sağkalımı olumlu etkilediği, tedavisiz dönemde yaşam süresinin 2-3 yıl ile sınırlıyken tedavinin uygulandığı dönemde

ortalama 7 yıl olarak bildirildiği düşünüldüğünde bu hastalarda erken tanının önemi çok daha iyi anlaşılabilir olacaktır<sup>(7)</sup>.

Anamnezde; ailede PH varlığı, iştah baskılayıcı ilaç kullanma öyküsü, derin ven trombozu veya pulmoner tromboemboli öyküsü, altta yatan akciğer hastalığı, HIV enfeksiyonu ve bilinen karaciğer hastalığının varlığında PH'den şüphelenilmelidir<sup>(1)</sup>.

Fizik muayene tamamen normal bulunabileceği gibi hastalığın ileri evresinde sağ kalp yetersizliği gelişen hastalarda pretibial ödem, asit, jugulervenöz dolgunluk ve yüzde pletore görülebilir. Kardiyak muayenede; sol parasternal lift, S2 pulmoner komponentinde sertleşme, sağ ventriküler S3, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm ve pulmoner yetersizliğe bağlı diastolik üfürüm tespit edilebilir<sup>(3)</sup>.

Fizik muayenede PH'ye neden olan hastalığa ilişkin bulgular da tespit edilebilir. Solunum sistemi muayenesi genellikle normaldir. Ancak Grup 2 (sol kalp yetersizliğine bağlı) PH'de konjesyona bağlı raller işitilebileceği gibi, Grup 3 (akciğer hastalıklarına bağlı) PH'de hava yolu darlığı eşlik ediyorsa ronküs, parankimal hastalıklara bağlı olarak velcro raller işitilebilir. Sklerodaktili, raynaud fenomeni ve dijital ülserlerin varlığı sklerodermayı akla getirmelidir. Çomak parmak varlığında ise siyanotik kalp hastalıkları, karaciğer hastalıkları, pulmoner veno-okluzif hastalık ve interstisyel akciğer hastalığı düşünülmelidir<sup>(1)</sup>.

**Özet:** Pulmoner hipertansiyon tanısının erken konması için klinik şüphe çok önemlidir. Bu nedenle kronik nefes darlığı olan her hastada PH tanısının akla gelmesi ve sıklıkla karşılaştığımız hava yolu hastalıkları, kalp yetersizliği, anemi gibi hastalıklar ile klinik bulguları tam olarak açıklanamayan tüm hastaların PH değerlendirilmesi açısından bu konuda uzman merkezlere yönlendirilmesi önemlidir.

#### **SORU 4: Kimler pulmoner hipertansiyon gelişimi bakımından risk altındadır? Pulmoner hipertansiyon taraması yapılması gereken grup var mı? Erken tanı koymak için toplum taraması yapılmalı mı?**

Pulmoner arteriyel hipertansiyon genç yaşta kadınlar da daha sık görülmekte ve kadın erkek oranı 1.7-4.8:1 arasında değişmektedir<sup>(23)</sup>. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının yaklaşık yarısının, idiopatik, kalıtsal ya da ilaca bağlı PAH olduğu, diğer hastalıklarla ilişkili PAH alt grubunda ise başlıca nedenin bağ dokusu hastalıkları (BDH), esas olarak sistemik skleroz (SSk) olduğu bilinmektedir<sup>(7,23)</sup>. Pulmoner arteriyel hipertansiyon prevalansı yüksek olan diğer hasta grupları; konjenital kalp hastalığı olanlar, portal hipertansiyon, HIV enfeksiyonu olan hastalardır<sup>(7)</sup>. Bu hasta grupları özellikle riskli popülasyonlar olarak tanımlanabilir.

Hekimler arasında PAH farkındalığı yıllar içerisinde artmış olsa da semptomların başlaması ile tanı arasında hâlâ önemli gecikmeler yaşanmaktadır<sup>(24)</sup>. Birçok hasta tanı sırasında ileri hastalığa sahip olup, mortalite oranı yüksektir<sup>(25-30)</sup>. Bu nedenle tedavilerin daha etkili olabileceği erken bir aşamada tanı koymak önemlidir<sup>(16,26,30-34)</sup>. Erken tanı, risk altındaki popülasyonların sistematik olarak taranmasıyla elde edilebilir<sup>(16,17)</sup>. Ancak tüm asemptomatik risk altındaki hastalarda tarama yapmak olası değildir, bu nedenle uygun hedef popülasyonların seçilmesi önemlidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon taraması yapılması için kanıta dayalı öneriler şu anda yalnızca bağ dokusu hastalıklarından SSk ile ilişkili PAH, skleroderma bulguları olan miks bağ doku hastalığı ilişkili PAH için mevcuttur<sup>(35)</sup>. Günümüzde SSk hastaları için PAH tarama algoritmaları geliştirilmiştir ve PAH tarama algoritmaları kullanıldığında olguların sağkalım oranlarının arttırıldığı gösterilmiştir<sup>(16)</sup>. Bu algoritmalarından birisi DETECT algoritmasıdır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimi için riskli SSk olgularında (SSk >3 yıl; DL<sub>CO</sub> <%60 öngörülen) iki aşamada PAH taraması yapan hassas, non-invaziv bir öngörü yöntemidir<sup>(17)</sup>. Birinci adımda telenjektazi varlığı araştırılır, solunum fonksiyon testleri, elektrokardiyogram ve serum biyobelirteçleri [antisentromer antikoru, N-terminal pro-beyin natriuretik peptid (NT-pro-BNP) ve ürik asit] gibi

testler yapılarak EKO yapılacak olgular belirlenir. İkinci adımda EKO yapıp PH için yüksek risk skoru olanlara sağ kalp kateterizasyonu yapılır. Yalnızca EKO'ya dayalı tarama yaklaşımları ile karşılaştırıldığında, DETECT algoritması ile daha hafif hemodinamik hastalığı olan PAH-SSk hastaları saptanabilmektedir ve atlanan PAH hasta oranı %29'dan %4'e azaltılmış ve sağlık kaynaklarının kullanımı daha az olmuştur<sup>(17)</sup>. Bir diğer PAH algoritması; Avustralya Skleroderma Kohort Çalışması'nda (ASCS) NT-pro-BNP değeri ve solunum fonksiyon parametrelerine dayanan EKO kullanılmayan bir non-invaziv algoritmadır<sup>(36)</sup>. Bu algoritma, PAH belirlenmesi için sırasıyla %94.1, %54.5, %61.5 ve %92.3 duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerlere sahip bulunmuştur. Her iki algoritmanın da SSk'de PAH'ı erken saptamak için uygun olduğu ve sağlık kaynaklarının kullanımında azalma sağladığı bildirilse de, hastaların yıllık taranmasının gereksiz invaziv ve maliyetli sağ kalp kateterizasyonu prosedürlerine neden olabileceği düşünülmektedir<sup>(17,37)</sup>. Her iki algoritmanın da maliyet etkinliği çalışmalarının yapılmasına ve PAH gelişimi açısından düşük riskli SSk hastalarının da tanımlanmasına gereksinim vardır. Erken PAH belirlenmesinin taranan popülasyonlarda uzun vadeli sonuçları ve yararları gösterilmelidir. SSk hastaları için geliştirilen PAH tarama algoritmaları ile PAH hastalarına daha az şiddetli hemodinamik hastalık varlığında tanı alabildiği gösterilmiştir<sup>(16,17,36)</sup>. Ancak, SSk hastaları toplam PAH popülasyonunun %25'inden daha azını temsil etmektedir ve diğer riskli popülasyonlarda PAH tarama algoritmalarının geliştirilmesi için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. SSk dışındaki BDH olanlarda PAH prevalansı çok düşüktür ve asemptomatik hastaların hepsinin taranmasına gerek yoktur. Pulmoner arteriyel hipertansiyon prevalansının ~%1 olduğu sistemik lupus eritematozusta taramanın potansiyel yararları araştırılmaktadır<sup>(38)</sup>.

Kemik morfogenetik protein reseptörü tip II'yi (BMPR2) kodlayan genin heterozigot mutasyonları, ailesel PAH/kalıtsal PAH olgularının ~% 80'ini ve sporadik olguların %10-20'sini oluşturur<sup>(23,39,40)</sup>. BMPR2 mutasyonları olan hastalar daha gençtir, tanı sırasında daha ciddi hastalıklara sahiptirler ve BMPR2 mutasyonları olmayanlara kıyasla ölüm veya akciğer nakli riski daha yüksektir<sup>(41)</sup>. Bu grupta genetik tarama büyük yarar

sağlar. Benzer şekilde EIF2AK4 mutasyonlarının, ailesel pulmoner venookluziv hastalık (PVOH)/pulmoner kapiller hemanjiyomyomatozis (PKH)'inin hepsinde ve histolojik olarak doğrulanmış sporadik PVOH/PKH'nin %25'inde olduğunu göstermiştir<sup>(42,43)</sup>. Kalıtsal ya da ailesel PAH olguları, PVOH/PKH hastaları, kişisel ya da aile öyküsünde kalıtsal hemorajik telenjiyektazi bulunan PAH hastaları hastalığa yol açan bir mutasyon taşıma olasılıklarının yüksek olması nedeniyle uzmanlaşmış merkezlerde genetik testler yapılması ve danışmanlık almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmeliler. Bu olgularda BMPR2, ACVRL1 (Activin A receptor like type 1) ve ENG (Endoglin) gen taramaları EIF2AK4 mutasyonları için test yapılabilir. Bu genlerde mutasyon tanımlanmaz ise ender mutasyonların taranması düşünülebilir [KCNK3 (iki porlu potasyum kanalı alt grup üyesi 3 (KCNK3), CAV1 (Caveolin 1) vb.]<sup>(24)</sup>.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişen portal hipertansiyon (%2-6) veya HIV (+) olgularda (~%0.5) asemptomatik hastaların yüzdesi düşüktür. Bu gruplarda taramanın şu an için maliyet etkin olmadığını gösterilmiştir<sup>(44,45)</sup>. Ancak, karaciğer nakli planlanan portal hipertansiyonu olan hastalarda PAH taraması yapmak mantıklıdır. Çünkü PAH varlığı transplantasyon sonrası önemli mortalite riski ile ilişkilidir<sup>(23)</sup>.

Konjenital kalp hastalığında (ventriküler septal defekt ve patent duktus arteriyozus) PAH prevalansı yüksektir. Bu grup uzman merkezlerde yönetilmelidir ve düzeltme operasyonu planlanan hastalar sağ kalp kateterizasyonu ile taranmalıdır. Çünkü PAH varlığı ve pulmoner vasküler direnç artışı konjenital kalp hastalığı düzeltme girişimlerinde önemli risk artışıyla ilişkilidir<sup>(46)</sup>. HIV ve konjenital kalp hastalıklarında PAH taraması için ekokardiyografik parametre olan pulmoner arter

sertliğine yönelik çalışmalar mevcuttur<sup>(47,48)</sup>.

Grup 3'te yer alan kronik akciğer hastalıklarında hipoksemiye bağlı PH genellikle hafif-orta düzeyde olur, ağır PH enderdir<sup>(49,50)</sup>. Pulmoner hipertansiyon prevalansı yüksek olan kombine amfizem/fibrozis sendromunda ağır PH görülebilir<sup>(51)</sup>. Bu grupta hastalığın ağırlığıyla orantısız dispne, egzersiz kısıtlanması, izole DL<sub>CO</sub> azalması varlığında EKO ile PH'nın eşlik edip etmediği araştırılmalıdır. Ancak, bu grupta erken tarama için bir öneri ya da kanıt bulunmamaktadır.

Grup 4'te yer alan KTEPH akut pulmoner emboli (PE) sonrasında sağ kalanlarda %3.8 görülebilen bir tablodur<sup>(52)</sup>. Pulmoner emboli geçiren olgular, KTEPH gelişimi açısından risk faktörleri varlığında 3-6 aylık etkin antikoagülan tedavi sonrasında devam eden dispne ve egzersiz kısıtlanması açısından değerlendirilmelidir.

Genel popülasyonda PAH taramasının etkisini araştıran tek çalışma mevcuttur<sup>(54)</sup>. Elektrokardiyografi ile kitle taraması yapılarak yakalanan PAH hastalarında rutin uygulamalarla tanı konulanlara göre daha hafif semptomlar ve bulgular saptanmış, ancak her iki grupta da pulmoner arter basıncının, pulmoner vasküler direncin benzer şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Toplum tarama programının hastaları yeterince erken yakalayamadığını ortaya koymuştur. Mevcut veriler ışığında toplum taraması önerilmemektedir<sup>(53,54)</sup>.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının büyük bir kısmı "risk altındaki" asemptomatik olgular değildir. Skleroderma hastalarında tarama algoritmalarının başarısı cesaret vericidir ve diğer riskli popülasyonlar için uygun algoritmaların geliştirilmesi önemlidir.

## SORU 5: Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflamasındaki yenilikler nelerdir?

Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflaması ilk kez 1998'de Evian'da düzenlenen Dünya Sempozyumu'nda yapılmıştır<sup>(55)</sup>. Yıllar içinde güncellenerek günümüze ulaşmıştır. En son güncelleme 2018 Nice Dünya Sempozyumu'nda gerçekleştirilmiştir (Tablo 2)<sup>(2)</sup>.

Klinik sınıflamanın temel ilkesi fizyopatolojik mekanizmaları, klinik bulguları, hemodinamik özellikleri ve tedavileri benzer olan hastalıkları, aynı ana başlıklar altında toplamaktır. Pulmoner hipertansiyon, ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg ve üzerinde olan tüm hastalıkları kapsayan, bir üst hemodinamik tanımlamadır. Bu hastalıklar yukarıda sözü edilen ilkeler doğrultusunda beş ana başlıkta

**Tablo 2. Pulmoner hipertansiyonun güncellenmiş klinik sınıflaması.**

### 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)

- 1.1 İdiyopatik PAH
- 1.2 Kalıtsal PAH
- 1.3 İlaç ve toksinlerin neden olduğu PAH (Tablo 3)
- 1.4 PAH'ın birlikte olduğu hastalıklar:
  - 1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
  - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
  - 1.4.3 Portal hipertansiyon
  - 1.4.4 Konjenital kalp hastalıkları
  - 1.4.5 Şistozomiyazis
- 1.5 Kalsiyum kanal blokerlerine uzun süre yanıt veren PAH (Tablo 4)
- 1.6 Belirgin venöz ve kapiller (PVOH/PKH) tutulum bulguları olan PAH (Tablo 5)
- 1.7 Yenidoğanın kalıcı PH sendromu

### 2. Sol kalp hastalıklarına bağlı PH

- 2.1 KEFKY'ye bağlı PH
- 2.2 DEFKY'ye bağlı PH
- 2.3 Kalp kapağı hastalıkları
- 2.4 Kapiller sonrası PH'ya yol açan doğumsal ve edinsel kalp-damar hastalıkları

### 3. Hipoksi ve/veya akciğer hastalıklarına bağlı PH

- 3.1 Obstrüktif akciğer hastalıkları
- 3.2 Restriktif akciğer hastalıkları
- 3.3 Karma restriktif ve obstrüktif bozukluk yapan diğer akciğer hastalıkları
- 3.4 Akciğer hastalığı olmaksızın var olan hipoksi
- 3.5 Gelişimsel akciğer hastalıkları

### 4. Pulmoner arterin tıkanmasına bağlı PH (Tablo 6)

- 4.1 Kronik tromboembolik PH
- 4.2 Pulmoner arteri tıkayan diğer hastalıklar

### 5. Mekanizması net bilinmeyen ve /veya çok faktörün etkisi ile olan PH (Tablo 7)

- 5.1 Hematolojik hastalıklar
- 5.2 Sistemik ve metabolik hastalıklar
- 5.3 Diğerleri
- 5.4 Kompleks doğumsal kalp hastalıkları

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; PVOH: Pulmoner veno-oklüzif hastalık; PKH: Pulmoner kapiller hemanjiomatozis; PH: Pulmoner hipertansiyon; KEFKY: Korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bağlı kalp yetersizliği; DEFKY: Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bağlı kalp yetersizliği

toplanmıştır: Bunlar: 1. Grup: PAH; 2. Grup: Sol kalp hastalıklarına bağlı PH; 3. Grup: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH; 4. Grup: Pulmoner arter tıkanmasına bağlı PH ve 5. Grup: Mekanizması net bilinmeyen ve/veya birçok faktörün etkisi ile oluşan PH'dir.

Güncellenen yeni sınıflamanın öncekinden farklılıkları şunlardır: Grup 1.3'te yer alan "PAH'a neden olan ilaç ve toksinler" listesi, hekimlerin işini kolaylaştırmak adına sadeleştirilmiştir. Pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olan ilaçlar "kesin" ve "olası" olarak iki grupta toplanmıştır (Tablo 3). Güçlü bilimsel kanıtlarla PAH'a neden olduğu bilinen ilaçlar "kesin", olgu bildirilerine ve PAH yaptığı kesinleşmiş ilaçlarla benzer etki mekanizmalarına sahip olan ilaçlar "olası" olarak sınıflandırılmıştır<sup>(56-60)</sup>.

Tablo 3. PAH'a neden olan ilaç ve toksinlerin güncellenmiş sınıflaması.	
Kesin	Olası
Aminoreks Fenfluramine Deksfenfluramine Benfluoreks Meta-amfetaminler Dasatinib Toksik kanola yağı	Kokain Fenilpropanolamine L-triptofan Sarı kantaron otu Amfetaminler İnterferon- $\alpha$ ve $\beta$ -alkilleyen ajanlar Bosutinib Hepatit C virüsünü doğrudan etkileyen ajanlar Lenflunomide Indirubin (Çin bitkisi Quing-Dai)

Pulmoner arteriyel hipertansiyon sınıflamasında önemli bir diğer yenilik ise bu gruba, önceki kılavuzlarda yer almayan "1.5" sıra numarası ile "Kalsiyum kanal bloker (KKB)'lerine uzun süre yanıt veren PAH" başlığının eklenmesi olmuştur<sup>(2)</sup>. Pulmoner arteriyel hipertansiyon patogenezinde temel mekanizma küçük damarlarda yeniden biçimlenme olmasına karşın, özellikle vazoreaktif hastalarda PH oluşmasına, vazokonstriksiyonun da önemli katkısı vardır. Akut vazodilatör yanıt, vazodilatasyon yapan bir ilaç ile (inhaler nitrik oksit, iv adenozin, iv epoprostenol, inhaler iloprost), oPAB'ın  $\geq 10$  mmHg azalarak, mutlak oPAB'ın  $\leq 40$

mmHg'ya inmesi ile birlikte, kardiyak outputun artması ya da değişmemesi olarak tanımlanır. Bu vazoreaktif hastaların, KKB ile tedavi edilebildiği ve prognozlarının daha iyi olduğu, öteden beri bilinmektedir<sup>(2)</sup>. Ancak, KKB ile elde edilen etkinin kimi hastalarda bir süre sonra kaybolduğu, kimisinde ise kalıcı olduğu da bilinir. Yapılan yeni çalışmalar KKB'ye kalıcı yanıt veren bu grup hastaların, farklı genetik özellikleri olduğunu ortaya koymuştur<sup>(61,62)</sup>. Bu nedenle güncellenmiş sınıflamada bu gruba, PAH içinde "1.5" sıra numarası ile yer verilmiştir (Tablo 2). "Kalsiyum kanal blokörlerine uzun süreli yanıt veren PAH" tanımı ise hemodinamik düzelmenin KKB altında en az bir yıl süreli olması şeklinde tanımlanmıştır (Tablo 4)<sup>(2)</sup>.

Tablo 4. Akut ve uzun süreli yanıtın tanımı.

<b>İdiyopatik, kalıtsal ve ilaçlara bağlı PAH hastalarında akut vazoreaktivite*</b>	oPAB'ın en az $\geq 10$ mmHg azalarak, kesin oPAB'ın $\leq 40$ mmHg'ya inmesi, artan ya da değişmeyen kalp debisi
<b>KKB'lere uzun süreli yanıt</b>	NYHA fonksiyonel sınıf I veya II ve en az 1 yıl süre ile yalnızca KKB tedavisi altında, akut testle elde edilen hemodinamik düzelmenin korunması veya daha da iyileşmesi

PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon; oPAB: ortalama pulmoner arter basıncı; KKB: kalsiyum kanal blokeri. NYHA: New York Heart Association; \*: akut vazoreaktivite testi için önerilen ilk seçenek ilaç inhaler nitrik oksit (10–20 ppm), ancak iv epoprostenol, iv adenozin ya da inhale iloprost alternative olarak kullanılabilir.

Önceki sınıflamalarda pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOH) ve pulmoner kapiller hemanjiomatozis (PKH), PAH sınıflaması içinde ama ayrı bir alt başlık olarak yer almıştır<sup>(1)</sup>. Pulmoner arteriyel hipertansiyon yapan hastalıkların bir kısmında, sistemik sklerozda olduğu gibi, hem venüller hem de kapillerler tutulabilmektedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve PVOH/PKH'yi oluşturan nedenlerin çoğu aynıdır, hemodinamik ve klinik bulguları çok benzemektedir. Belirgin venöz/kapiller tutulum, prognozu da ileri derecede bozmaktadır. Bu iki hastalığın tek bir pulmoner vasküler hastalığın spektrumu olduğu düşüncesi ile yapılan güncellemede, PVOH/PKH Grup 1 PAH nedenleri içinde

ayrı bir başlık olmaktan çıkarılmış ve nedenlerden biri olarak "1.6" sıra numarasında "*Belirgin venöz ve kapiller tutulum (PVOH/PKH) bulguları olan PAH*" başlığı ile yer verilmiştir. Ancak, bu hastalığın PAH'a benzerliklerinin yanı sıra, ayrıştığı önemli bir nokta vardır ki bu PAH'a özgül ilaçlara verdiği yanıtıdır. Bu hastalar PAH'a özgül ilaçlardan çok yararlanmazlar, hatta bu ilaçlar verildiğinde akciğer ödemi gelişerek klinikleri daha da kötüleşebilir. Bu yüzden ayırıcı tanı çok önemlidir. Bunun için gerekli özellikler Tablo 5'te gösterilmiştir<sup>(2)</sup>.

**Tablo 5. Venöz ve kapiller (pulmoner veno-okluzif hastalık/pulmoner kapiller hemanjiyomatozis) tutulumu düşündürecek bulgular.**

<b>Akciğer fonksiyon testi</b>	DL <sub>co</sub> düşer (genellikle <%50) Ağır hipoksi
<b>YÇBT</b>	Septal kalınlaşma Sentrilobüler buzlu cam görüntüsü/nodüller Büyümüş mediastinal lenf bezleri
<b>PAH tedavisine yanıt</b>	Akciğer ödemi olasılığı
<b>Genetik özellikler</b>	Biallelik EIF2AK4 mutasyonu
<b>Mesleki maruziyet</b>	Organik çözücü (trichloroethylene)

DL<sub>co</sub>: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi; YÇBT: yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon.

Grup 2. Sol kalp hastalıklarına bağlı PH'nın, önceki sınıflamada "sol ventrikülün sistolik ve diyastolik disfonksiyonları" olan iki alt başlığı, yerlerini "*Korunmuş (KEFKY) ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bağlı kalp yetersizliği (DEFKY)*" başlıklarına bırakmıştır (Tablo 2)<sup>(1,2)</sup>.

Grup 3. Akciğer hastalıkları ve hipoksiye bağlı PH sınıflamasındaki üç alt başlık da sadeleştirilerek "*Obstrüktif akciğer hastalıkları, restriktif akciğer hastalıkları ve karma restriktif ve obstrüktif bozukluk yapan diğer akciğer hastalıkları*" adları ile üç alt başlık olarak yenilenmiştir (Tablo 2)<sup>(1,2)</sup>.

Grup 4 KTEPH sınıflamasının adı da değiştirilerek "*Pulmoner arterin tıkanmasına bağlı PH*" oldu ve alt

başlıkları "KTEPH" ve "pulmoner arteri tıkanan diğer hastalıklar" olarak sadeleştirilmiş ve "diğer hastalıklar" grubu ise ayrı bir tabloda gösterilmiştir (Tablo 6)<sup>(2)</sup>.

**Tablo 6. Pulmoner arterin tıkanmasına bağlı PH.**

<b>4.1. Kronik tromboembolik PH</b>
<b>4.2. Pulmoner arteri tıkanan diğer hastalıklar</b>
4.2.1 Sarkom (yüksek-orta grade) veya anjiyosarkom 4.2.2 Diğer malign tümörler:  Uterus karsinomu Renal karsinom Testisin germ hücreli tümörü Diğer tümörler  4.2.3 Selim tümörler, uterus leiomyomu 4.2.4 Bağ dokusu ile ilişkisi olmayan arteritler 4.2.5 Konjenital pulmoner arter stenozları 4.2.6 Parazitler: Hidatidoz

"Birçok faktörün etkisi ile oluşan ya da mekanizması net bilinmeyen" olarak adlandırılan, Grup 5 PH'de da birkaç ekleme ve çıkarma yapılmıştır. Önceki sınıflamada yer alan splenektomi ve tiroid hastalıkları PH yapan bir hastalıktan ziyade, PH için bir risk faktörü olması nedeniyle, sınıflamadan çıkartılmıştır<sup>(2,63-65)</sup>. Kronik hemolitik anemilerin, özellikle β-talaseminin, birçok mekanizma üzerinden etkiyle PH oluşturduğuna ilişkin kanıtların artması nedeniyle, bu gruba eklenmiştir<sup>(2,66-69)</sup>. Beşinci grubun güncellenmiş ayrıntıları Tablo 7'de gösterilmiştir<sup>(2)</sup>.

**Tablo 7. Mekanizması net bilinmeyen ve/veya çok faktörün etkisi ile olan PH.**

5.1 Hematolojik hastalıklar	Kronik hemolitik anemi Miyeloproliferatif hastalıklar
5.2 Sistemik ve metabolik hastalıklar	Pulmoner langerhans hücreli histiyozitoz Gaucher hastalığı Glikojen depo hastalığı Nörofibromatoz Sarkoidoz
5.3 Diğerleri	Kronik böbrek yetersizliği (hemodiyaliz gereken ya da gerekmeyen) Fibrozan mediyastinit
5.4 Kompleks doğumsal kalp hastalığı	

## SORU 6: Pulmoner hipertansiyon tanısında solunum fonksiyon testleri, arter kan gazı analizi ve biyokimyasal değerlendirmelerin yeri nedir?

Pulmoner hipertansiyon tanı algoritmasında etiyojolojiyi belirlemek için ilk planda yapılması önerilen tetkikler arasında solunum fonksiyon testleri (SFT) ve arter kan gazları bulunmaktadır. Burada amaç, öncelikle hipoksi ve/veya kronik akciğer hastalıklarına bağlı PH'yi (Grup 3 PH) dışlamaktır<sup>(70)</sup>. Hipoksiye bağlı PH nedeni olan KOAH tanısı, SFT'de; geri dönüşsüz hava yolu obstrüksiyonunun varlığı ile konur<sup>(70)</sup>. Solunum fonksiyon testinde akciğer volümlerinde ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi ( $DL_{CO}$ )'da azalma interstisyel akciğer hastalığını işaret edebilir<sup>(70)</sup>. Amfizem ve akciğer fibrozunun birlikte olduğu durumlarda spirometri bulguları yalancı olarak normal olabilir, ancak  $DL_{CO}$  hemen her zaman düşüktür. Karbon monoksit difüzyon kapasitesi azalması PH olgularında en sık rastlanılan solunum fonksiyon bozukluğudur<sup>(71,72)</sup>. Solunum fonksiyon testleri aynı zamanda kronik akciğer hastalıklarının şiddetini yorumlamaya ve hastalık şiddeti ile uyumsuz ağır PH varlığını saptamaya yardımcı olmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklı bir olguda  $FEV_1 < \%60$ , interstisyel akciğer hastalığı olan bir olguda  $FVC < \%70$  olmadıkça PH gelişmesi beklenmez.  $D_{LCO} < \%40$  olması ya da altta yatan kronik akciğer hastalığıyla uyumsuz azalma olması PH akla getirmelidir. Altta yatan hastalığın şiddeti ile uyumsuz PH saptanması durumunda eşlik eden PAH varlığı açısından araştırılmak üzere hastalar deneyimli merkezlere yönlendirilmelidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyona spesifik SFT anormalliyi yoktur. Hastalığın ağırlık derecesine bağlı olarak akciğer volümlerinde hafif ila orta derecede azalma olur<sup>(71,73)</sup>. Ender olarak da hava yolu obstrüksiyonu saptanabilir. Karbon monoksit difüzyon kapasitesi çoğu hastada düşüktür, ancak normal  $DL_{CO}$ , PAH tanısını dışlamaz<sup>(23,71,73)</sup>. Özellikle PAH riski yüksek olan popülasyonlarda  $DL_{CO} < \%60$  değeri kullanılabilir<sup>(17)</sup>.  $DL_{CO}$  belirgin düşük olan asemptomatik kutanöz SSK tanılı hastalarda daha sonra PAH tanısı konulduğu gösterilmiştir ve hastalığın güçlü bir prediktörü olarak kabul edilmiştir<sup>(74,75)</sup>. Anormal derecede düşük  $DL_{CO}$  (beklenenin  $< \%45$ 'i) kötü sonlanım ile ilişkilidir<sup>(23,71,73)</sup>.  $DL_{CO}$  düşüklüğünün Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fonksiyonel sınıfı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>(17)</sup>.

Karbon monoksit difüzyon kapasitesinin azalması PAH'a bağlı olabildiği gibi eşlik eden akciğer parankim hastalığına da bağlı olabilir. Bu olgularda hastalığın damar tutulumuna bağlı gelişen PAH'ı ayırt etmek tedavi kararı için son derece önemlidir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda,  $FVC \% / DL_{CO} \% \geq 1.8$  olmasının pulmoner vasküler hastalık olasılığını öngördüğü gösterilmiştir<sup>(36)</sup>.

Pulmoner hipertansiyon olgularında hem altta yatan kronik akciğer hastalığının varlığını araştırmak hem de oksijen destek tedavisini planlamak amacıyla arter kan gazı analizi yapılmalıdır. Alveoler hiperventilasyon nedeniyle, arteriyel oksijen basıncı ( $PaO_2$ ) normal ya da hafif düşüktür ve arteriyel karbondiyoksit basıncı ( $PaCO_2$ ) azalmıştır<sup>(76)</sup>. İstirahatta hipoksemi olmayan olgularda egzersiz sırasında veya uykuda hipoksemi gelişebileceği unutulmamalıdır. Egzersiz sırasında hipoksemiye değerlendirmek amacıyla 6DYT yapılmalıdır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda nokturnal hipoksemi ve santral uyku apne prevalansı da yüksektir (%70-80)<sup>(77,78)</sup>. Uyku apne sendromu ya da hipoventilasyon düşünüldüğünde gece boyunca oksimetri ya da polisomnografi yapılmalıdır<sup>(79)</sup>.

Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), açıklanamayan dispne ve egzersiz kısıtlılığının metabolik, kardiyovasküler ve pulmoner bileşenleri arasında ayırım yapılmasını sağlayan bir testtir<sup>(80)</sup>. Düşük zirve oksijen alımı ( $VO_2$ ), azalmış kardiyak rezerv ve korunmuş ventilasyon rezervi PH'yi gösterebilir. Pulmoner hipertansiyon tanısı için spesifik olmamakla birlikte, sağ kalp kateterizasyonu yapılacak hastayı belirlemeye yardımcı olabilir. Kardiyopulmoner egzersiz testi ayrıca PH tanısı konulanlarda egzersiz sınırlamasının şiddetini belirlemek için de yararlıdır<sup>(81,82)</sup>. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında tipik KPET bulguları;  $VO_2max$ , oksijen tüketiminin kalp hızına oranında ( $O_2$  nabız) ve anaerobik eşikte azalma, dk ventilasyonun  $CO_2$  üretimine oranı ( $VE/VCO_2$  eğimi) ve ölü boşluğun tidal volüme oranında ( $VD/VT$ ) artma olarak gösterilmiştir<sup>(83-86)</sup>. Kardiyopulmoner egzersiz testi fizyolojik bilgi sağlamaktadır, ancak işlem zaman alıcıdır ve önemli uzmanlık ve ekipman gerektirir. Bu nedenle KPET'leri PH tanısında şu anda önerilmemektedir<sup>(23,85-87)</sup>.

Pulmoner hipertansiyon için tanısal spesifik bir biyokimyasal test yoktur. Pulmoner hipertansiyon etiolojisinin ve uç organ hasarının tanımlanması için bütün hastalarda tanı aşamasında rutin biyokimya, hemogram ve tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır<sup>(88-91)</sup>. Altta yatan bağ dokusu hastalığı (SSk, sistemik lupus eritematozis, vb), hepatit ve HIV olup olmadığını belirlemede serolojik testler önemlidir. İdiyopatik PAH hastalarının yaklaşık %40'ında, genellikle düşük titrede (1:80) antinükleer antikor pozitifliği görülebileceği de unutulmamalıdır. Hepatik ven basıncının yüksek olması, karaciğer hastalığı ve/veya endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ile tedavi nedenlerinden ötürü karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir. Tanı aşamasında ve takipte karaciğer fonksiyon testlerinin bakılması önemlidir. Kronik tromboembolik PH hastalarında, antifosfolipid antikorlar dâhil olmak üzere, trombofili taraması yapılmalı, lupus antikoagulanı ve antikardiyolipin antikorlarının varlığı taranmalıdır (Tablo 8).

Pulmoner hipertansiyonda miyokard duvarında artan stres kardiyomiyositlerden BNP, NT-pro-BNP'nin salınımına neden olur<sup>(92,93)</sup>. Pulmoner hipertansiyon varlığında NT-proBNP yükselir, ancak hafif hastalığı

olanlarda normal olabilir<sup>(36)</sup>. Sol ventrikül disfonksiyonu, ileri böbrek yetersizliği gibi durumlarda da yüksek olabileceği unutulmamalıdır. NT-proBNP, özellikle PAH hastalarında bağımsız bir risk belirteci olarak takipte kullanılmaktadır<sup>(23,94,95)</sup>. Pulmoner arteriyel hipertansiyon olguları, ekshalasyon havasındaki analizlerde uçucu organik bileşikler açısından kontrol grubu ve diğer solunum yolu hastalıklarıyla kıyaslandığında önemli farklılıklar belirlenmiştir<sup>(96-98)</sup>. Ekspirasyon havasındaki nitrik oksit (FeNO) düzeyinin PAH ve KTEPH olgularında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir<sup>(99)</sup>. Ekshalasyon havasında saptanabilen uçucu organik bileşiklerin gelecekte PAH tanı ve prognozu için non-invazif biyobelirteçler olabileceği ileri sürülmüştür<sup>(96-99)</sup>.

#### SORU 7: Pulmoner hipertansiyon düşündüren radyolojik bulgular nelerdir? Pulmoner hipertansiyon tanısında hangi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır?

Pulmoner hipertansiyon varlığında etiolojiden bağımsız pulmoner vasküler basınçlardaki yüksekliğe bağlı olarak ortaya çıkan radyolojik bulgular söz konusudur.

**Tablo 8. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının izlemi için önerilen değerlendirmeler ve zamanlamalar.**

	Başlangıçta	3-6 ayda bir	6-12 ayda bir	Tedavi değişikliğinden 3 ay sonra	Klinik kötüleşme varlığında
AKG	+	+	+	+	+
EKG	+	+	+	+	+
SFT	+	+	+	+	+
DL <sub>CO</sub>	+	+	+	+	+
6DYT	+	+	+	+	+
KPET	+	+	+	+	+
Temel laboratuvar*	+	+	+	+	+
Prognostik biyobelirteçler**	+	+	+	+	+

ALT = alanin aminotransferaz; AST = aspartat aminotransferaz; AKG = arter kan gazı analizi; BNP = beyin natriuretik peptidi; DL<sub>CO</sub>: karbonmonoksit difüzyon testi; EKG = elektrokardiyogram; INR = uluslararası normleştirilmiş oran; KPET = kardiyopulmoner egzersiz testi; NT-proBNP = N-terminal pro-beyin natriuretik peptid; SFT: solunum fonksiyon testi; TSH = tiroid stimulan hormon; 6DYT = 6-dakikalık yürüme testi

\*Kan sayımı, INR (K vitamini antagonistleri alan hastalarda), serum kreatinini, sodyum, potasyum, AST/ALT (ERA alan hastalarda), bilirubin, TSH, HIV

\*\*BNP / NT-proBNP, ürik asit

**Direkt akciğer grafisi bulguları:** PH'dan kuşku edilen bir hasta değerlendirildiğinde, yaklaşık %90'ında akciğer grafisi bulgusu mevcuttur<sup>(1,100)</sup>.

- **Pulmoner konusta belirginleşme:** Pulmoner trun-kustaki ve sol ana pulmoner arterdeki çap artışına bağlı olarak ortaya çıkar.

- **Pulmoner arter çapında artış:** Sağ akciğerde inen pulmoner arter çapı için üst sınır erkeklerde 16 mm, kadınlarda 15 mm'dir. Üstü değerler artmış pulmoner arter basıncını gösterebilir.

- **Budanmış ağaç manzarası:** Artmış pulmoner vasküler basınç, büyük pulmoner arterlerde genişlemeye, daha distalde kalan arter ve arteriol dallarında intimal kalınlaşmaya ve düz kas hipertrofisine neden olur, akciğer periferinde pulmoner damarlar izlenemez.

- **Atriyal genişleme:** PH etiolojisine bağlı olarak sağ ve/veya sol atriumda genişleme olabilir. Özellikle sol kalp ilişkili PH, öncelikle sol atriyal genişleme ve pulmoner venöz basınçta artışla ortaya çıkar. Pulmoner hipertansiyon ileri döneminde ise artmış sağ ventrikül iş yükü ve triküspit yetersizliği gelişir, triküspit yetersizliğine sekonder sağ atriyal büyüme görülebilir.

- **Sağ ventrikül hipertrofisi:** Pulmoner arter basıncındaki artış karşısında kalan sağ ventrikül öncelikle kasılabilirliğini artırır. Direkt grafide kardiyak apeksin yukarı doğru yönelmesi ile bulgu verir.

**Bilgisayarlı tomografi bulguları:** PH etiolojisi araştırılırken en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden birisi de bilgisayarlı tomografidir<sup>(1)</sup>. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ve/veya bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ayırıcı tanı konusunda yardımcı olabilir. Özellikle Grup 3 PH etiolojinde yer alan, akciğerin parankimal hastalıklarını değerlendirmede ince kesitli ve volümetrik olarak çekilmiş BT'ler tercih edilmelidir.

Mevcut olan interstisyel akciğer hastalığının paterni, yayılımı, eşlik eden amfizem bulguları, hava yolları-kalp-mediasten ve plevranın değerlendirilmesi, eşlik eden olası infeksiyonların saptanmasında YÇBT

kullanılabilir. Hastalarda PE, anevrizma, arteriyovenöz malformasyon, malignite kuşku varsa kontrastlı tetkikler tercih edilmelidir<sup>(101)</sup>.

Pulmoner hipertansiyonun BT bulguları 4 grupta incelenebilir:

### 1. Ekstravasküler kardiyak bulgular

- **Pulmoner trunkus çapının artması:** Bifurkasyon seviyesinde ana pulmoner arterin uzun aksına dik açı ile ölçüm yapılmalıdır, 29 mm ve üzeri uyarıcıdır.

- **Pulmoner trunkus çapının asendan aorta çapına oranında artış:** Erişkinlerde normal oran 1'in altındadır. Ölçüm, aksiyal kesitlerde, sağ ana pulmoner arter bifurkasyonu seviyesinden yapılmalıdır.

- **Genişlemiş pulmoner arterler**

- **Santral pulmoner arterlerde mural kalsifikasyon:** En sık Eisenmenger sendromunda (ES) görülür.

- **Geçirilmiş pulmoner emboli bulgusu**

- Dilate pulmoner trunkus varlığında (>29 mm); **lober pulmoner arterlerin 3 veya daha fazlasında genişleme olması**, segment arteri/bronş çapı oranı 1:1-1:1.25 aralığından fazla olması ve arteriyel genişlemeye neden olacak parankimal bozukluk olmaması

- **Karina-crossover işareti:** Genişleyen ana pulmoner arter trakeanın soluna doğru yerleşir ve sağ pulmoner arter ana karinanın önünden geçer.

### 2. Kardiyak bulgular (İdeal olarak EKG ile senkronize BT ile ölçümler yapılmalıdır)

- **Sağ ventrikül hipertrofisi** (duvar kalınlığı >4 mm)

- **İnterventriküler septumda düzleşme**

- **Sağ ventrikül genişlemesi** (midventriküler alandan, aksiyal görüntülerde sağ/sol ventrikül oranının 1'den büyük olması)

- **Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma**

- **Diğer bulgular** (Örneğin, inferior vena kava ve hepatik venlerde genişleme, perikardiyal efüzyon)

### 3. Parankimal bulgular

- **Sentrilobuler buzlu cam nodülleri** (Özellikle İPAH olgularında sıktır)

- **Neovaskülarizasyon** (Sentrilobuler pulmoner arteriollerden çıkan, düzensiz sınırlı ve traseli, normal pulmoner arter anatomisine uymayan vasküler yapılar oluşabilir, ciddi PH göstergesidir)

#### 4. Mediastinal bulgular

Özellikle KTEPH düşünülen olgularda, bronşial arter hipertrofisi görülebilir.

**Manyetik rezonans (MR) görüntüleme:** Toraks ve içindeki organları değerlendirmede kısıtlı ancak organ spesifik bir yere sahiptir. Toraks MR ve MR anjiyo oldukça sınırlı kullanım alanı olmakla birlikte, kardiyak MR özellikle konjenital anomalilerin saptanmasında, kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde ve izlemde kullanılabilir. Ayrıca son yıllarda, kardiyak MR verileri ile SKK'ya gerek duyulmadan pulmoner arter basınçlarını modelleyen pek çok çalışma yapılmıştır<sup>(102)</sup>.

**Kardiyak MR bulguları:** Aşağıdaki veriler ölçülebilir ve bu bilgilerin kullanıldığı algoritmalar ile pulmoner arter basınç tahminleri yapılabilir. Ayrıca bu bilgiler ışığında kalbin fonksiyonel durumu değerlendirilebilir<sup>(102)</sup>:

- Sol ve sağ ventrikül sistol ve diyastol-sonu hacimleri
- Sağ ve sol ventrikülün vücut yüzey alanına indeksi olarak hacmi ve atım hacmi
- Sağ ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
- Ventriküler kitle indeksi
- İnterventriküler septal açığı
- Maksimum ve minimum pulmoner arter alanları
- Pulmoner arter ortalama hızı (kontrast madde ile)
- Siyah kan yavaş akımı (Radyologlar tarafından semikantitatif bir skala 0-5 puan arası kullanılarak vizüel olarak skorlanır) ortalama pulmoner arter basıncını tahmin etmek için kullanılabilirliği ileri sürülmektedir<sup>(103)</sup>.

#### **SORU 8: Pulmoner hipertansiyon tanısında ekokardiyografi yeterli midir? Ekokardiyografide PH düşündürülen bulgular nelerdir?**

Pulmoner hipertansiyon tanısında altın standart olan yöntem sağ kalp kateterizasyonudur. Pulmoner hipertansiyon varlığının onaylanması gereken hastalarda tanı sağ kalp kateterizasyonu ile yapılmalıdır, ancak girişimsel olan bu yöntem ile PAB ölçümü, tarama testi ve takip yöntemi olarak kullanım açısından uygun değildir. Bu nedenle kolay uygulanma ve ulaşılabilirlik, girişimsel olmaması, yinelenebilme gibi avantajlarıyla EKO ön

plana çıkmaktadır. Transtorasik EKO, PH tanısında, kalp üzerindeki etkilerini görüntüleme, etiyolojik alt tiplerini saptama, tedavinin takibi ve prognoz değerlendirmesinde girişimsel olmayan en önemli görüntüleme yöntemidir<sup>(104)</sup>. Ekokardiyografi, sürekli dalga doppler ölçümlerinden PAB'yi tahmin etmek için kullanılır. Bununla birlikte, son zamanlardaki kılavuz önerileri, pulmoner hipertansiyonun ekokardiyografik değerlendirmesinin PAB'yi tahmin etmek yerine PH olasılığını belirlemekle sınırlı olması gerektiğini göstermiştir.

Pulmoner hipertansiyonun ekokardiyografik olasılığını değerlendirmenin ilk adımı, zirve triküspit yetersizlik akımı hızı (TYAH) ölçmektir. Bu iyi kalitede bir sinyaldeyse ve 3.4 m/s'den fazlaysa, PH olma olasılığı yüksektir. Zirve TYAH değeri 2.8 m/s'nin altındaysa ve eşlik eden diğer bulgular yok ise PH olasılığı düşüktür. Apikal 4 boşluk penceresinden renkli doppler inceleme ile triküspit yetersizliği (TY) saptanarak sürekli dalga doppler ile zirve TYAH değerlendirilir.

Ekokardiyografi ile PAB ölçümünde en sık kullanılan yöntem TY akım hızı üzerinden sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) hesaplanmasıdır. Pulmoner darlık olmadığı durumda sağ ventrikül sistolik basıncının sPAB'a eşit olduğu kabul edilerek TY hızından Bernoulli eşitliği kullanılarak ve tahmini sağ atriyum basıncı eklenecek sPAB hesaplanır. Sağ atriyum basıncı (SğAB), inferior vena kavanın (İVK) çapı ve çaptaki solunum sırasındaki değişkenlik temelinde ekokardiyografik olarak tahmin edilebilir. İnferyor vena kava çapı normalde 1.2-1.3 cm olup, inspiryum ile %50'den fazla küçülme gösterir. Sağ atriyum basıncı arttığında İVK çapı artar ve solunumla kollaps azalır veya kaybolur. İspiryum ile %50'den fazla daralan < 2.1 cm'lik İVK çapı ortalama 3 mmHg'lik (0-5 mmHg aralığı) normal bir sağ atriyum basıncına işaret ederken, inspiryum ile <%50 ya da sessiz solunumla <%20 daralan >2.1 cm olan bir İVK çapı ortalama 15 mmHg'lik (10-20 mmHg aralığı) yüksek bir sağ atriyum basıncına işaret eder.

Zirve TYAH kullanılmadığında veya güvenilir olmadığı durumlarda, diyastolik PAB (dPAB) ve ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) ölçümleri kullanılabilir. Diyastolik PAB pulmoner yetersizlik akımı diyastol sonu akım hızı ve oPAB pulmoner yetersizlik erken

diyastolik akım hızı ile Bernoulli denklemi kullanılarak hesaplanabilir.

Bununla birlikte, Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği (EACVI), ekokardiyografik olarak PH olasılığının belirlenmesi için ana değişken olarak (tahmini sPAB değil de) zirve TYAH'nin sürekli dalga doppler ile ölçümünün kullanılmasını önermektedir. Avrupa Kardiyoloji Birliği'nin 2015 Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda PH taramasında PAB değerlerinin yalnızca doppler EKO ölçümleri temelinde tahmin edilmesini uygun bulmayıp, zirve TYAH'den bağımsız olarak PH kuşkusunu doğurabilecek ya da kuvvetlendirebilecek diğer ekokardiyografik değişkenlerin her zaman aranmasını önermektedir. Bunlar, sağ ventrikül boyutunu ve basınç aşırı yükünü, sağ ventrikülden dışarı kan akım hızı paternini, pulmoner arter çapını ve SğAB tahminini içerir<sup>(105-107)</sup>.

Pulmoner hipertansiyonda sağ ventrikül genişlemiş, sistolik fonksiyonları azalmış ve basınç yüklenmesine bağlı olarak sağ ventrikül duvar kalınlığı artmış olarak görülebilir. Diyastol sonunda sağ ventrikül bazal çapının sol ventrikül bazal çapına oranı >1 ise sağ ventrikül genişlemesi olarak düşünülür. Parasternal kısa aks görüntüsünde normalde sol ventrikül ortada sferik bir şekilde, interventriküler septumun konkavitesi sağ ventriküle doğru görünür. Pulmoner hipertansiyon varlığında bu görüntü bozulur ve interventriküler septum düzleşir ve sferik şekilde görünen sol ventrikül D şeklini alır. Sağ ve sol ventrikül arasındaki bu ilişki eksantrisite indeksi ile değerlendirilir. Sol ventrikül eksantrisite indeksi normalde hem sistol hem diyastolde 1 olup, PH'de bu oran >1.1'dir. Kronik PH'li hastalarda pulmoner arter sıklıkla genişlemiştir ve >25 mm olan pulmoner arter çapı genişlemiş olarak kabul edilir.

Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda pulmoner kapaktan geçen akımın başlangıcından pik akım hızına ulaşma zamanının (akselerasyon zamanı) kısaldığı görülür. Sağ ventrikül çıkış akımı doppler akselerasyon zamanının <105 ms olması yükselmiş PAB'in bir göstergesi olarak düşünülür. Sağ ventrikül çıkış yolu (SğVOT) nabızlı dalga (PW) doppler incelemesinde sistol ortasında veya geç sistolde çentiklenme pulmoner arter hipertansiyonunun bir bulgusudur. Erken diyastolik pulmoner yetmezlik akım hızının >2.2 m/s olması artmış

ortalama PAB'in bir belirtici olarak düşünülür. PH'de sağ atriyum boyutları artabilir ve sistol sonunda sağ atriyum alanının >18 cm<sup>2</sup> olması PH göstergesi olarak düşünülür. Triküspit yetersizlik akım hızına ilave olarak bu belirtilen EKO bulgularından ≥2 parametrenin olması ekokardiyografik PH olasılık düzeyinin belirlenmesi için önerilmektedir. PH olasılığını belirlerken gerekli olmasa da birtakım farklı eko parametreleri PH şiddetini belirlemede yararlı olabilir ve ilave prognostik bilgi sağlayabilir. Bu parametreler özellikle PH tanısı doğrulanmış hastalarda yararlıdır. Bunlar, sağ ventrikül boyutları, sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi ve sağ ventrikülün uzunlamasına kasılmasını gösteren triküspit anülüsünün sistolde apekse doğru yer değiştirmesi (TAPSE)'dir. Ek olarak, lateral triküspit anülüsünde alınan sağ ventrikül PW doku doppler pik sistolik hızı (SğV S dalgası) ve sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi (MPI) ilave bilgiler sağlayabilir. Sağ ventrikül alan hesaplama yöntemine dayanan, sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi < %35, SğV PW doku doppler S dalgası (S') hızının <9.5 cm/s olması sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunu gösterir<sup>(108)</sup>. TAPSE <1.6 cm ise sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunu oldukça düşündürür. MPI doku doppler ile >0.55 ve MPI PW doppler ile >0.43 olması sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir<sup>(106)</sup>.

Transpulmoner basınç farkının transpulmoner akıma bölünmesi ile elde edilen pulmoner vasküler direnç (PVD), PAH tanısında önemli bir parametredir. PVD EKO ile girişimsel olmadan dolaylı olarak ölçülebilir.

$$PVD \text{ (Wood ünite)} = 10 \times (\text{zirve TYAH/SğVOT hız zaman integrali}) + 0.16$$

Pulmoner hipertansiyonlu hastaların önemli bir bölümünde perikard sıvısında artış saptanabilir. Perikard sıvısının varlığı prognostik önem taşır ve kötü prognoza sahip ilerlemiş hastalık bulgusudur.

Ekokardiyografi PH'li hastalarda etiyoloji ve prognoz hakkında da önemli bilgiler vermektedir. PH'nin etiyolojik alt tiplerinin ayırımında özellikle sol kalp hastalıklarına bağlı PH'yi saptamada oldukça önemli bir role sahiptir. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik yetersizliği, kalp kapak hastalıkları, kardiyomiyopatiler EKO ile rahatlıkla tanınabilir. Doğumsal kalp hastalıklarına bağlı olarak

gelişen PH varlığında EKO intrakardiyak şantların belirlenmesinde de yararlı olmaktadır.

Günlük klinik pratikte, PH şüphesi varlığında sağ kalp kateterizasyonuna yönlendirilecek hastaları belirlemede, etiyolojik alt tiplerini belirlemede, tedavinin takibi ve prognoz değerlendirilmesinde EKO, kolay ulaşılabilen, kolay uygulanabilir ve girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak önemli bir role sahiptir.

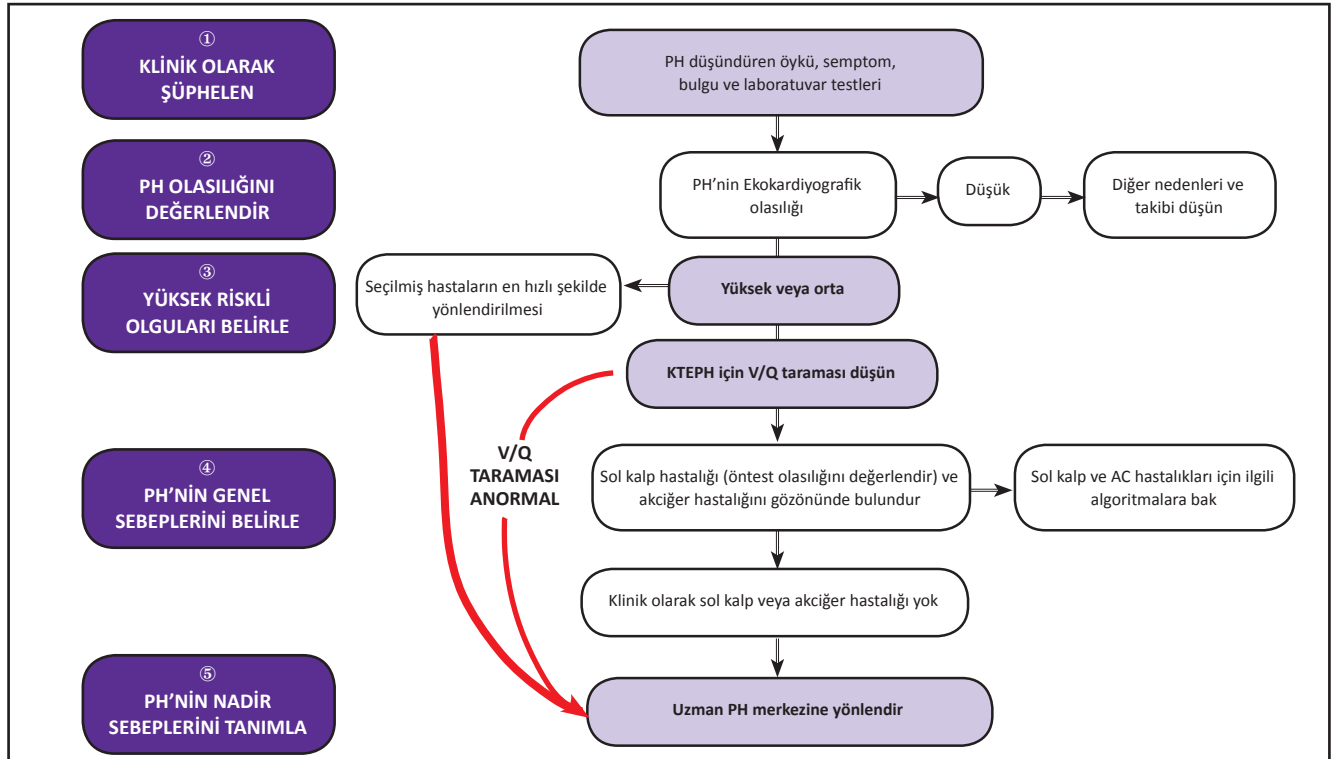
**SORU 9: Pulmoner hipertansiyon tanısı nasıl kesinleştirilir? Kalp kateterizasyonunda bakılması gereken parametreler nelerdir? Kalp kateterizasyonu PH düşünülen tüm olgulara yapılmalı mıdır?**

Pulmoner hipertansiyonda hem tanıyı kesinleştirmek hem de prognoz ve etiyolojiyi belirlemek amacıyla kalp kateterizasyonu (KK) yapılması gereklidir. Hangi hasta grubunda KK değerlendirmesi gerektiği ise EKO ile yapılan PH olasılığı sınıfına göre kararlaştırılmalıdır. Triküspit kapaktan elde edilen yetersizlik akımının zirve jet hızının 2.8 m/sn altında olduğu ve eşlik eden ekokardiyografik parametrelerin bulunmadığı hastalarda PH'nin düşük olasılıklı olarak değerlendirilmesi, farklı tanıların

düşünülmeye gerektirmektedir. Triküspit kapak yetersizlik jet hızı 2.8-3.4 m/sn arasında veya 2.8 m/sn altında olmasına rağmen, ek ekokardiyografik parametreler eşlik ediyorsa orta olasılıklı, jet hızı 3.4 üzerinde veya 2.8-3.4 m/sn arasında olup, ek ekokardiyografik parametreler eşlik ediyorsa yüksek olasılıklıdır. Orta olasılıklı hasta grubunda KK gerekliliği hastanın PH açısından risk grubunda olup olmamasına göre yapılmalıdır. Aile öyküsü, bağ doku hastalığı, toksik potansiyeli bulunan ilaç maruziyeti öyküsü, HIV (+) hastalar, portal hipertansiyonu bulunan hastalar gibi riskli grupta orta olasılıklı hastalarda ve yüksek olasılıklı grupta KK değerlendirmesi gerekmektedir. Orta olasılıklı ve risk grubunda bulunmayan hastalarda EKO ile takip önerilmektedir <sup>(23)</sup>.

Kalp kateterizasyonu ile elde edilen hemodinamik veriler sıralanacak olursa kalp içi basınç ölçümleri, oksimetrik çalışma, kardiyak debi ve vasküler direnç ölçümleri, var ise şant yönü ve hemodinamik anlamlılığı ile ilgili bilgilerdir. Sağ taraflı endokardit ve sağ boşluklarda trombus varlığında yapılmamalıdır.

**SORU 10: Pulmoner hipertansiyonda son tanı algoritması nedir?**



Şekil 1. PH'de son tanı algoritması<sup>(22)</sup>.

### **SORU 11: Pulmoner hipertansiyonda tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır? Pulmoner hipertansiyon tedavisinde genel önlemler neleri kapsar?**

Pulmoner hipertansiyon tanılı hastada tedavi yaklaşımı, hastanın 5 grubu içeren klinik sınıflamada bulunduğu yere göre belirlenir<sup>(1,108)</sup>. Tüm gruplarda başlangıç yaklaşımı; hastanın uzman merkezlerce takibi, genel önlemlerin alınması ve destek tedavilerini içermeli, takip sürecinde uzman merkezce özgün ilaç tedavileri başlanmalı ve sonrasında uygulanan tüm tedavilerin yanıtlarının düzenli takibi yapılmalıdır. Genel önlemlere ilişkin öneriler daha çok PAH grubu hastalar için vurgulansa da diğer PH grupları için de yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>(1,109-111)</sup>.

**Genel önlemler:** Fiziksel aktivite ve gözetim altında pulmoner rehabilitasyon (PR), gebelik, doğum kontrolü ve menapoz sonrası hormon tedavisi, enfeksiyondan korunma, komorbiditelerin yönetimi, psikososyal destek, tedavilere uyum, genetik danışmalık ve seyahat başlıkları altında özetlenebilir<sup>(1)</sup>.

**- Fiziksel aktivite ve gözetim altında rehabilitasyon:** Pulmoner hipertansiyon hastaları aşırı fiziksel aktivitelerden kaçınılmalı, semptomları elverdiği ölçüde aktif olmaya özendirilmelidir. Kliniği uygun olan hastalarda, optimal medikal tedaviye ek olarak gözetim altında uygulanan, hastaya göre düzenlenmiş kardiyopulmoner rehabilitasyon programlarının tüm PH gruplarında fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar ve meta analizler mevcuttur<sup>(109-111)</sup>.

**- Gebelik, doğum kontrolü ve menapoz sonrası hormon tedavisi:** Son çalışmalar seçilmiş PH hastalarında çok iyi kontrol edildiğinde gebelik sonuçlarının biraz daha iyi olduğunu gösterse de gebelik hâlen özellikle PAH grubu hastalarda en önemli mortalite nedenlerindedir<sup>(112)</sup>. En uygun doğum kontrolü yönteminin ne olması gerektiği konusunda görüş birliği yoktur. Bariyer yöntemleri hasta açısından daha güvenli olsa da, sonuç önceden kestirilemez. Östrojenin artmış arteriyel ve venöz tromboemboli riski nedeniyle, metrokspirogesteron asetat ve etonogestrol gibi yalnızca progesteron içeren preparatlar tercih edilmelidir<sup>(113)</sup>. Levonorgestrel salgılayan intrauterin spiral de bir seçenek olabilir,

ancak yerleştirme sırasında vazovagal reaksiyona neden olabilir ve ağır PAH hastaları tolere edilemeyebilir<sup>(1)</sup>. Birden fazla doğum kontrol yöntemi birlikte de kullanılabilir. Gebe kalan hastalara hem gebeliğin hem de doğum olayının maternal ve fetal risklerinin yüksek olduğu açıklanmalı, gebeliğin sona erdirilmesi konusu tartışılmalı, karar hastaya bırakılmalıdır. Gebeliği sürdürmeyi tercih eden hastalarda, PH ekibi ile kadın doğum hastalıkları ekibi arasında yakın ve etkili bir iş birliği kurulmalı, optimal tedaviye ek olarak gebelik süreci ile ilgili takip planı belirlenmeli, anestezi ve yoğun bakım ekibinin de görüşleri dâhilinde elektif şartlarda doğum olayı gerçekleştirilmeye çalışılmalıdır<sup>(114)</sup>.

**- İnfeksiyondan korunma:** PAH hastalarında pnömoninin sık olduğunu belirten bir çalışma mevcuttur, ancak bu veriler ışığında tüm PH gruplarını içeren bir genelleme yapmak olası değildir<sup>(2)</sup>. Kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte, PAH tedavi yaklaşımlarında influenza ve pnömoni aşılıları önerilmektedir<sup>(1,115)</sup>.

**- Komorbiditelerin yönetimi:** PH hastalarında eşlik eden metabolik sendrom gibi PH kontrolünü ve tedavisini olumsuz yönde etkileyebilecek komorbiditelerin varlığı; klinik, fonksiyonel ve laboratuvar bulgularına göre araştırılmalı, saptanması durumunda optimum tedavileri yapılmalıdır. Yetersiz komorbidite tedavisinin, doğrudan ya da dolaylı olarak PH kontrolünü etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

**- Psikososyal destek:** PH, gerek hastaların gerekse ailelerinin psikolojik, sosyal, mali, duygusal ve ruhsal durumları üzerine önemli etkisi olan bir hastalıktır. Bu hasta grubunu takip eden ekipler; psikiyatri, klinik psikoloji, sosyal hizmet gibi ilgili disiplinlerdeki meslektaşlarıyla yakın iletişim içinde, tüm bu alanlardaki sorunları saptayabilme ve yönetmeye dair beceri ve uzmanlığa sahip olmalıdır<sup>(1)</sup>. Hastalar, günlük yaşamdan kopmayacak aktivitelere ve hasta destek gruplarına katılmaya özendirilmelidir.

**- Tedavilere uyum:** PH tedavisi zor bir hastalıktır. Özgün tedavilerin bile kür sağlamadığı göz önüne alındığında, hasta ve yakınlarının tedaviye uyumları düzenli olarak kontrol edilmeli, her kontrolde gerekli açıklamalar ile tedavinin düzenli ve önerilen dozlarda alınmasının

önemi hatırlatılmalı, hastanın kendisi veya PH ekibinde olmayan bir başka hekim tarafından ilaç dozlarının değiştirilmemesi gerektiği yine yine vurgulanmalıdır.

- **Yolculuk:** Özellikle uçak yolculukları PH hastaları için sorun olabilir. Bu konuda tüm PH hasta gruplarını içeren çalışma bulunmamaktadır. Ancak, hipoksinin fizyolojik etkileri göz önüne alındığında, oda havasında arter kan gazında parsiyel oksijen basıncı 60 mmHg altında olan hastalarda uçuş sırasında oksijen tedavisi endikasyonu vardır ve bu hastalar oksijen desteği olmaksızın 1.500-2.000 m. rakımlı yüksekliklere de çıkmamalıdır<sup>(1)</sup>. Bir yolculuk gerekliliğinde, hastanın elinde mevcut PH tanısı ve tedavilerini içeren detaylı bir yazılı belge olmalı ve gideceği yere en yakın PH kliniği ile ilgili iletişim bilgileri konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

- **Genetik danışmanlık:** Sporadik, ailesel ya da işta kesicilere bağlı PAH'lı hastalara, pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozisli hastalara, kalıtsal bir mutasyon taşıma riski nedeniyle genetik testlerin yapılması önerilmeli ve danışmanlık desteği sunulmalıdır<sup>(1,116)</sup>. Etkilenen kişiler ve risk altındaki aile üyeleri, aile planlaması amacıyla mutasyon durumlarını bilmek isteyebilir. Bu testlerin yapılması ve sonuçlarının psikolojik etkileri nedeniyle bu süreç PH ekibi ile birlikte genetik danışmanlar ve psikiyatristler ile iş birliği içinde etik kurallara ve yerel yönetmeliklere uygun olarak yürütülmelidir.

Pulmoner hipertansiyon hastalarının tedavi yaklaşımın önemli bir parçası da destek tedavilerdir, özellikle PAH hastalarında destek tedaviler; aşağıdaki başlıkları içerir<sup>(1)</sup>:

- **Diüretikler:** Sağ ventrikül yetersizliği ve sıvı yüklenmesi bulguları olan PAH hastalarında diüretik kullanımı semptomatik yarar sağlar. Diüretik kullanımına bağlı hipokalemi ve intravasküler hacim azalmasının olası yan etkileri böbrek fonksiyonları ve elektrolit düzeyleri ile takip edilmelidir.

- **Oksijen tedavisi:** PAH hastalarında O<sub>2</sub> tedavisinin pulmoner vasküler direnci azalttığı gösterilmiştir, ancak uzun süreli O<sub>2</sub> tedavisinin yararlı olduğunu gösteren veri bulunmamaktadır. İleri evre ES'de, noktürnal O<sub>2</sub>

tedavisinin hastalığın doğal seyrini etkilemediğini gösteren veriler vardır. Oda havasında alınan arter kan gazında PaO<sub>2</sub> değeri <60 mmHg olan hastalara uzun süreli oksijen tedavisi önerilir. Egzersiz sırasında hipoksemisi olan ve semptomatik olarak yarar gören hastalara taşınabilir O<sub>2</sub> tedavisi önerilebilir.

- **Digoksin ve diğer kardiyovasküler ilaçlar:** İdiyopatik PAH'da digoksinin akut olarak kalp debisini iyileştirdiği gösterilmiştir, ancak kronik uygulamada bu tedavinin etkinliği bilinmemektedir. Atriyal taşiaritmi gelişen PAH hastalarında ventrikül hızını yavaşlatmak için digoksin uygulanabilir. Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin-2 reseptör antagonistleri, beta-blokerler ve ivabradin kullanımı, eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, koroner arter hastalığı ya da sol kalp yetersizliği) gerektirmedikçe PAH hastalarında önerilmez.

- **Anemi ve demir düzeyi:** Tüm PH gruplarında demir eksikliği yaygın olup, anemi varlığı ve şiddetinden bağımsız olarak egzersiz kapasitesini etkiler. Ayrıca mortalite artışı ile de ilişkili olabilir. Demir eksikliği açısından hastalar düzenli takip edilmeli, eksiklik saptanan hastalara demir replasman tedavisi verilmelidir. Replasman tedavilerinin uygulama yolu hasta bazında değerlendirilmelidir. Kalp yetersizliği olan hastalarla iv replasman tedavilerinin oral kullanıma göre daha etkin olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, PH özelinde böyle bir çalışma bulunmamaktadır.

**SORU 12: Pulmoner arteriyel hipertansiyona özgün ilaçlar nelerdir? Ülkemizde pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde hangi ilaçlara erişebiliyoruz? Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavi adayları kimlerdir?**

Son yıllarda PAH tedavisinde olağanüstü bir gelişme kaydedilmiştir. Günümüzde ilaç tedavisiyle hastaların semptomlarında anlamlı bir düzelme sağlanırken klinik tablonun da kötüleşme hızı yavaşlamaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarıyla yapılmış 23 tane randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir metaanalizde, PAH spesifik tedavi ile mortalitede %43; hastaneye yatış oranında ise %61 azalma olduğu bildirilmiştir<sup>(9)</sup>. Bu sonuçlara rağmen,

PAH hâlâ iyileşme sağlanamayan kronik bir hastalık olmaya devam etmektedir. Pulmoner hipertansiyonda tedavinin ana hedefleri: Semptomların düzeltilmesi, egzersiz kapasitesinin artırılması, hemodinamiğin düzeltilmesi, pulmoner vasküler direnci düşürmek, kardiyak atım gücünü arttırmak, oksijenlenmeyi düzeltmek, yaşam kalitesini artırmak, mortalite ve morbiditenin iyileştirilmesi olarak sıralanabilir. Bu nedenle tedavi süreci yalnızca ilacın reçetelendirilmesi değil, hastalığın ağırlık derecesinin değerlendirildiği ve tedavi etkinliğinin belirlendiği kompleks bir stratejiyi kapsar. Günümüzde PAH olguları için tedavi stratejisi üç ana kola ayrılır<sup>(1)</sup>:

1. İlk adım genel yaklaşımları, destek tedavisi, deneyimli PH merkezine sevk ve KKB tedavisine endikasyon oluşturacak akut vazoreaktivite testini yapmak.
2. İkinci adımı vazoreaktif hastalarda yüksek doz KKB veya vazoreaktif olmayan hastalarda başlangıç PAH spesifik ilaçlarla tedaviye başlamak ve yanıtı izlemek.
3. Son adımı ise başlangıç tedavisine yanıtın yetersiz olduğu hastalarda onaylı PAH özgün ilaçlarla ikili, üçlü kombinasyonlara geçmek ve akciğer transplantasyonu için girişimlerde bulunmaktır.

Her aşamada hastadan sorumlu hekimin bilgi ve deneyimleri eldeki olanakların optimum düzeyde kullanılması açısından belirleyici önem taşımaktadır.

## SPESİFİK İLAÇ TEDAVİLERİ

**Kalsiyum kanal blokerleri:** Sağ kalp kateterizasyonu sırasında akut vazodilatör teste olumlu yanıt veren İPAH'lı olgularda yararlı oldukları gösterilmiştir<sup>(117,118)</sup>. En sık kullanılan ajanlar özellikle nifedipin, diltiazem olmak üzere ek olarak amlodipindir<sup>(119,120)</sup>. İlaç seçiminde başlangıçtaki kalp hızı esas alınmakta olup, bradikardisi olan olgularda nifedipin (120-240 mg/gün) ve amlodipin (20 mg/gün), taşikardisi olanlarda ise diltiazem (240-720 mg/gün) tercih edilmektedir. Tedaviye günde iki kez 30 mg yavaş salımlı nifedipin, günde üç kez 60 mg diltiazem ya da günde bir kez 2.5 mg amlodipin gibi düşük bir dozla başlanması, ardından yavaş yavaş artırılarak tolere edilen maksimum doza

çıkılması önerilmektedir. Doz artırımında sistemik hipotansiyon ve alt ekstremitelerde periferik ödem sınırlayıcı rol oynamaktadır. Bu tedaviyi alan olgularda 3-4 aylık dönemi takiben SKK yinelenmeli, belirgin hemodinamik düzelme olmamışsa PAH tedavisine diğer ilaçlar eklenmelidir. Vazoreaktivite değerlendirmesi yapılmayan ya da negatif sonuç alınan olgularda hipotansiyon, senkop ve sağ ventrikül yetersizliğine neden olabileceği için KKB tedavisi verilmemelidir<sup>(119)</sup>.

**Prostasiklin analogları ve prostasiklin reseptör agonistleri:** Genel olarak endotel hücreleri tarafından üretilen prostasiklin; tüm damar yataklarında kuvvetli vazodilatasyon yapar. En güçlü endojen trombosit agregasyonu inhibitörü olup, hem sitoprotektif hem de antiproliferatif etkinliği vardır<sup>(120)</sup>.

**Epoprostenol:** Epoprostenolün yarılanma ömrü kısa (3-5 dk) olup, oda sıcaklığında yalnızca 8 saat stabil kalabilir. Bu nedenle bir infüzyon pompası ve kalıcı tünelli bir kateter aracılığıyla kesintisiz bir şekilde uygulanır. Günümüzde oda havasında 48 saat stabil kalabilen formu kullanılmaktadır. İlacın etkinliği üç RKÇ'de fonksiyonel kapasitesi III ve IV olan İPAH ve sklerodermayla ilişkili PAH hastalarında test edilmiş ve epoprostenolün her iki endikasyonda da semptomları, egzersiz kapasitesini ve hemodinamiği düzelttiği gösterilmiştir<sup>(121-123)</sup>. Bir başka çalışmada da, bu ilacın İPAH hastalarında sağkalımı olumlu etkileyen tek tedavi olduğu bildirilmiştir<sup>(122)</sup>. Bu çalışmaların meta analizinde bu ilaçla mortalite riskinin %70 azaltıldığı gösterilmiştir<sup>(121-123)</sup>. Epoprostenolün İPAH'ta, diğer APAH (ilişkili PAH) tiplerinde ve inoperabl KTEPH'de etkinliğinin uzun süreli olduğu da gösterilmiştir<sup>(124-129)</sup>. Tedaviye günde 2-4 ng/kg/dk dozunda başlanıp, doz yan etkileri (kızarma, baş ağrısı, ishal, bacak ağrısı) göz önünde tutan bir hızda artırılmaktadır. Optimum doz olgu bazında değişmekte olup, genellikle dakikada 20 ile 40 ng/kg'dır<sup>(124,125)</sup>. Uygulama yoluyla ilişkili olarak pompa işlev bozukluğu, uygulama yerinde lokal infeksiyon, kateterin tıkanması ve sepsis gibi yan etkileri bulunmaktadır. Bazı hastalarda rebound pulmoner hipertansiyon ve hastalık semptomlarının ağırlaşmasına, hatta ölüme neden olabileceği için, epoprostenol infüzyonu aniden kesilmemelidir<sup>(130)</sup>. Ülkemizde iv epoprostenol, oral tedavilere yanıt vermeyen fonksiyonel sınıf (FS) IV olgularda endikasyon dışı başvuru ile verilebilmektedir.

**İloprost:** İloprost kimyasal olarak stabil bir prostasiklin analogu olup, intravenöz (iv), oral ve aerosol formları bulunmaktadır. İnhalasyonla iloprost randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiş, PAH ve KTEPH hastalarında gün boyunca yinelenen iloprost inhalasyonları (6-9 kere, 2.5-5 mg/inhalasyon, günde) plasebo inhalasyonu ile karşılaştırılmış, sonuçta olguların egzersiz kapasitesinde artış, semptomlarda ve PVD’de düzelme olduğu gösterilmiştir<sup>(131)</sup>. Daha önce bosentan tedavisi uygulanmış 60 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada, tedaviye inhale iloprostun eklendiği grupta plaseboya göre egzersiz kapasitesinde artış olduğu gösterilmiştir ( $p<0.05$ )<sup>(132)</sup>. İnhalasyonla iloprost genellikle iyi tolere edilmekte olup, en sık görülen yan etkiler, yüzde kızarma ve çene ağrısıdır. Az sayıda PAH ve KTEPH hastasını kapsayan küçük bir seride, iv yoldan kesintisiz iloprost uygulamasının epoprostenol uygulaması kadar etkili olduğu bildirilmiştir<sup>(133)</sup>. Ülkemizde inhale iloprostun Grup 1 PAH’da endikasyonu bulunmaktadır.

**Treprostinil:** Treprostinil epoprostenolün trisiklik benzidin analogu olup, kimyasal yapısı oda sıcaklığında uygulamaya yetecek ölçüde stabildir. Bu nedenle hem iv yoldan, hem de subkütan (sc) yoldan uygulanabilir. Treprostinilin sc uygulaması bir mikroiğne pompası ve küçük bir sc kateterle gerçekleştirilebilir. Treprostinilin PAH hastalarındaki etkilerinin araştırıldığı RKC’de egzersiz kapasitesi, hemodinami ve semptomlarda iyileşme sağlandığı gösterilmiştir<sup>(134)</sup>. En yaygın istenmeyen etki, infüzyon yerinde ağrı olup, aktif ilaç grubundaki hastaların %8’inde tedavinin kesilmesine ve hastaların bir bölümünde de doz artırımının sınırlanmasına neden olmuştur<sup>(134)</sup>. Tedaviye 1-2 ng/kg/dk ile başlanır ve doz artırımını önleyebilecek etkiler (uygulama yerinde ağrı, kızarma, baş ağrısı) göz önünde bulundurularak optimal doz 20-80 ng/kg/dk olacak şekilde arttırılır. Bosentan ya da sildenafil almakta olan hastaları kapsayan, inhale treprostinile yönelik bir RKC’de inhale treprostinil tedavisiyle egzersiz kapasitesinde, NT-proBNP’de ve yaşam kalitesinde düzelme gösterilmiştir<sup>(135)</sup>. Oral treprostinilin değerlendirildiği iki RKC’de önceden bosentan ve/veya sildenafil alan olgularda primer sonlanım noktası olan 6DYT’de istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır<sup>(136,137)</sup>. Ülkemizde sc treprostinil oral

tedavilere yanıt vermeyen FS IV olgularda endikasyon dışı başvuru ile verilebilmektedir.

**Beraprost:** Beraprost kimyasal açıdan stabil ve oral yoldan aktif olan ilk prostasiklin analogudur. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde bu bileşikle yürütülen ikinci çalışmada, egzersiz kapasitesinde düzelme gözlemlenmiş, ancak bu düzelme yalnızca 3-6 ay kadar sürmüştür. Hemodinamik yarar sağlanamamıştır<sup>(138, 139)</sup>. En sık bildirilen istenmeyen etkiler baş ağrısı, kızarma, çene ağrısı ve ishaldir, yalnızca Japonya’da onaylı bir ilaçtır.

**Selexipag:** Selexipag seçici prostasiklin IP reseptör agonisti olan oral bir ilaçtır. Selexipag ve metabolitleri endojen prostasikline (IP reseptör agonizmi) benzer olarak hareket etse de kimyasal olarak farklı bir farmakolojiye sahiptir. Pilot RKC’de (stabil ERA ve/veya PDE inhibitörü) alan PAH olgularında selexipagin 17 haftanın sonunda PVD’yi düşürdüğü gösterilmiştir<sup>(140)</sup>. Yalnız selexipag monoterapi ya da kombinasyon (bosentan ve/veya sildenafil) tedavisi alan 1.156 hastanın değerlendirildiği faz III RKC’de (GRIPHON) selexipagin morbidite ve mortaliteyi %39 oranında azalttığı bildirilmiştir<sup>(141)</sup>. Bu çalışmada, sonlanım noktaları: Her türlü nedenden ölüm, PAH’de kötüleşme nedeniyle hastaneye yatış, akciğer transplantasyonu ya da atriyal septostomi gerektirecek şekilde PAH’de kötüleşme, parenteral prostanoidler ya da sürekli O<sub>2</sub> başlanmasını gerektirecek şekilde kötüleşme ve hastalık ilerlemesini içerir<sup>(141,142)</sup>. Ülkemizde monoterapiye yanıt vermeyen Grup 1 PAH hastalarında kullanım endikasyonu bulunmaktadır.

**Endotelin reseptör antagonistleri (ERA):** Pulmoner hipertansiyon hastalarında plazma endotelin-1 düzeylerinde gözlemlenen artışın PH’nin nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu bilinmemekle birlikte, bu veriler endotelin sisteminin PAH patogenezinde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir<sup>(143,144)</sup>. Endotelin-1, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde iki ayrı reseptör izoformu olan endotelin-A ve endotelin-B reseptörlerine bağlanarak vazokonstriktör ve mitojen etkiler yaratır. Reseptör izoformlarının aktiviteleri arasında bazı farklar olabilir, ancak PAH’ta çifte endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonisti

ilaçların ve seçici ERA bileşiklerinin benzer etkinlikte olduğu düşünülmektedir.

**Bosentan:** Bosentan oral yoldan aktif bir çift endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonistidir ve bu sınıftan sentezi yapılan ilk moleküldür. Bosentanın PAH'lı hastaların (idiyopatik, kollagen doku hastalıklarıyla ilişkili PAH ve ES) değerlendirildiği altı RKÇ'de (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY ve COMPASS 2) fonksiyonel kapasite, hemodinami, klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman, ekokardiyografik ve doppler değişkenlerinde iyileşme sağlandığı gösterilmiştir<sup>(145-149)</sup>. Bosentan tedavisine günde iki kez 62.5 mg dozunda başlanmakta ve 4 hafta sonra günde iki kez 125 mg dozuna çıkılmaktadır. Olguların yaklaşık %10'unda hepatik aminotransferaz düzeylerinde artış olabilir. Ancak, bunun doza bağımlı ve doz azaltılınca ya da kesilince geri dönüşlü bir etki olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle bosentan uygulanan hastalarda ayda bir kez karaciğer fonksiyon testi yapılmalıdır. Hemoglobin düzeylerinde azalma ve spermatogenez bozukluğu da gözlemlenmiştir. Ülkemizde Grup 1 PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır.

**Ambrisentan:** Ambrisentan, endotelin-A reseptörü için seçici olan propanoik asit sınıfından sülfonamid olmayan bir ERA'dır. Ambrisentan bir pilot ve iki geniş kapsamlı RKÇ'de değerlendirilmiş, İPAH, bağ dokusu hastalıkları ve HIV enfeksiyonu ile bağlantılı PAH hastalarında semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman açısından etkin olduğu gösterilmiştir<sup>(150,151)</sup>. Ambrisentanın günümüzde onaylanmış dozu 5 mg/gün olup, ilaç başlangıç dozunda tolere ediliyorsa 10 mg/güne çıkılabilir. Karaciğer fonksiyon testi bozukluğu insidansı %0.8 ile %3 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, ülkemizde ambrisentan tedavisi uygulanan hastalara ayda bir kez karaciğer fonksiyon testi yapılması gerekmektedir. Ambrisentan kullanan hastalarda periferik ödem insidansında artış olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde Grup 1 PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır.

**Masitentan:** Dual bir ERA olan masitentanın bosentandan farkı dokuya daha fazla penetrasyon

göstermesinden kaynaklanmaktadır. Ortalama 100 hafta boyunca 3 mg veya 10 mg masitentan alan 742 PAH olgusu, plasebo alanlarla karşılaştırılmış (SERAPHİN); primer sonlanım noktaları ölüm, atriyal septostomi, akciğer transplantasyonu, iv/sc prostanoid başlanması ve PAH'ta kötüleşme olan çalışmada, masitentan alan grupta mortalite ve morbiditenin anlamlı olarak azaldığı ve egzersiz kapasitesinin arttığı görülmüştür. Çalışmada, belirgin karaciğer toksisitesi saptanmazken, 10 mg masitentan alan grupta %4.3 olguda hemoglobin düzeyinin 8 gr/dl veya altına düştüğü saptanmıştır<sup>(152)</sup>. Ayrıca inoperabl kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu 80 olgunun değerlendirildiği bir başka çalışmada, masitentan alan grupta 16. haftanın sonunda PVD'nin azaldığı yürüme mesafesinin arttığı bulunmuştur (MERIT I)<sup>(153)</sup>. Ülkemizde Grup 1 PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır.

**Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE-5i) ve guanilat siklaz stimülatörleri:** Siklik guanozin monofosfat (cGMP) yıkımından sorumlu enzim olan PDE-5 inhibisyonu, bu enzimin eksprese edildiği yerlerde Nitrik oksit/cGMP yolu üzerinden vazodilatasyona yol açmaktadır. Akciğerlerdeki damarlarda bol miktarda PDE-5 bulunduğu için, PAH'ta PDE-5i'lerin potansiyel klinik yararları araştırılmıştır<sup>(154-156)</sup>. PDE-5i olan sildenafil, tadalafil ve vardenafilin üçü de, önemli düzeylerde pulmoner vazodilatasyona neden olmakta ve maksimum etkiler, sırasıyla 60, 75-90 ve 40-45 dk sonra gözlemlenmektedir<sup>(157)</sup>. Ayrıca, PDE-5 inhibitörleri antiproliferatif etki yapmaktadır.

**Sildenafil:** Sildenafil oral olarak kullanılan aktif, güçlü, seçici bir PDE-5 inhibitörüdür. Sildenafil ile tedavi edilen PAH'lı hastalarla yapılan dört RKÇ'de egzersiz kapasitesi, semptomlar ve/veya hemodinamide düzelleme sağlanmıştır<sup>(158-161)</sup>. Onaylı sildenafil dozu 3x20 mg/gündür. Sildenafilin yan etkilerinin çoğu hafif ya da orta şiddette olup, esas olarak vazodilatasyona bağlıdır (baş ağrısı, kızarma, epistaksis). Ülkemizde Grup 1 PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır.

**Tadalafil:** Tadalafil günde bir kez uygulanan seçici bir PDE tip 5 inhibitörüdür. Günde bir kez 2.5, 10, 20

ya da 40 mg tadalafil uygulanan 406 PAH hastasının (%53 olgu ayrıca bosentan tedavisi almakta) değerlendirildiği RKÇ'de (PHIRST), en yüksek dozda egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen süre bakımından olumlu sonuçlar elde edilmiştir<sup>(162)</sup>. Yan etki profili sildenafil benzemektedir. Ülkemizde Grup 1 PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır.

**Vardenafil:** Vardenafil günde iki defa kullanılan bir PDE tip 5 inhibitörüdür. Daha önce PAH tedavisi almamış 66 hastanın değerlendirildiği RKÇ'de günde iki kez 5 mg vardenafil alan olgularda egzersiz kapasitesi, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zamanda düzelleme görülmüştür<sup>(163)</sup>. Yan etkiler sildenafille benzer şekildedir. Ülkemizde vardenafil bulunmamaktadır.

**Riociguat:** Riociguat ilk çözünebilir guanilat siklaz (sGC) stimülatörü olup, NO-sGC-cGMP yolğını onarır, sGC'yi uyarıp cGMP üretimini artırır. Siklik guanozin monofosfat vazodilatör etkiye sahip olup, anti-fibröz, antiinflamatuvar ve anti-proliferasyon özellikleri de vardır. Riociguat nitrik oksit (NO)'ten bağımsız bir şekilde, farklı bir bağlanma alanı kanalıyla sGC'yi doğrudan uyarır. Ayrıca NO-sGC bağlanmasını stabilize ederek sGC'yi endojen NO'ya duyarlı hâle getirir. Riociguatla yapılan çok merkezli çift kör, randomize, plasebo kontrollü iki çalışmada, 261 KTEPH (CHEST-1) ve 443 PAH'lı (PATENT-1) olguda egzersiz kapasitesi, hemodinami, fonksiyonel sınıf ve klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede düzelleme sağlanmıştı<sup>(164,165)</sup>. Riociguat şu anda Avrupa, Amerika ve ülkemizde hem PAH hem de KTEPH'de indikasyon onayı olan tek ilaç olup, oral olarak günde üç kez kullanılır. Başlangıç dozu 0.5 mg, günde 3 kezdir, yan etkiler kontrol edilerek titre edilip doz artırılarak optimum doz olan günde 3 kez, 2.5 mg'a ulaşılmaya çalışılır. Riociguatın diğer PDE tip 5 inhibitörleri ile kombinasyonu kontrendikedir<sup>(165)</sup>. Ülkemizde hem Grup 1 PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde hem opere edilemeyen ya da operasyon sonrası persistan pulmoner hipertansiyonu bulunan Grup 4 KTEPH hastalarında onayı bulunmaktadır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavi öncelikle Grup 1 PAH, inoperabl ve/veya postoperatif persistan kronik tromboembolik PH (Grup 4) hastalar için önerilmektedir. PH'nun en büyük nedeni olan Grup 2 PH'de (sol kalp hastalığına ikincil) ile 2. en büyük nedeni olan Grup 3 (akciğer hastalığı ve/veya hipoksi ilişkili) PH'de, PAH spesifik tedaviler önerilmemektedir. Bu gruptaki yer alan ciddi PH ve Grup 5 hastalarda prekapiller komponenti hâkim PH'de ise uzman merkezlerde PAH spesifik tedaviler denenebilir.

### **SORU 13: Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının riskini belirlemede hangi risk skorlamasını tercih edelim ve günlük pratikte nasıl uygulayalım? Güncel risk skorlamalarının kısıtlılıkları nelerdir?**

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında ilk tanı anında çok değişkenli risk skorlamaları ile hastalık şiddetinin belirlenmesi, elde edilen sonuca göre başlangıç tedavi planının yapılması, takiplerde de tedavi yanıtının benzer parametrelerle değerlendirilmesi önerilmektedir<sup>(1,25,30-33,166-172)</sup>. Mevcut literatürlerde, İsveç PAH kayıt sisteminin kullandığı, Fransız Pulmoner Hipertansiyon Birliği'nin önerdiği, "İskoç Komposit Değerlendirme Skoru" şeklinde Birleşik Krallık'ta kullanılan, Amerika Birleşik Devletleri'nde erken ve uzun vadeli PAH hastalık yönetimi risk değerlendirme kayıt sisteminde (REVEAL) kullanılan ve son olarak 2015 ESC/ERS'nin önerdiği risk değerlendirme skorları mevcuttur<sup>(1,30,32,33,166-168)</sup>. Ülkemizde ERS/ECS'nin önerdiği risk değerlendirme skoru kullanılmaktadır.

Avrupa Kardiyoloji ve Solunum Derneği'nin önerdiği risk değerlendirme sisteminde hastalar, öngörülen 1 yıllık mortalite yüzdelerine dayanarak düşük (tahmini mortalite <%5), orta (tahmini mortalite %5-10) ve yüksek (tahmini mortalite >%10) riskli olarak üç grupta sınıflandırılır. Önerilen risk değerlendirme tablosu (Tablo 9); klinik, fonksiyonel, egzersiz, sağ ventrikül fonksiyonu ve hemodinamik parametreleri içerir<sup>(1)</sup>.

Tüm değişkenler aynı risk grubunda olmayabilir, hasta

Tablo 9. PAH hastalarında risk değerlendirilmesi<sup>(4)</sup>.

Prognoz faktörleri (tahmini 1 yıllık ölüm riski)	Düşük risk <%5	Orta risk %5-10	Yüksek risk >%10
Sağ kalp yetersizliğinin klinik bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların ilerlemesi	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Arada sırada senkopa	Tekrarlayan senkop <sup>b</sup>
DSÖ-FS	I, II	III	IV
6DYM	>440 m	165-440 m	<165 m
Kardiyopulmoner egzersiz testi	Zirve VO <sub>2</sub> >15 ml/dk/kg (beklenenin %65'inden fazlası) VE/VCO <sub>2</sub> <36	Zirve VO <sub>2</sub> 11-15 ml/dk/kg (beklenenin %35-65) VE/VCO <sub>2</sub> 36-44.9	Zirve VO <sub>2</sub> <11 ml/dk/kg (beklenenin %35'den azı) VE/VCO <sub>2</sub> >45
NT-proBNP plazma düzeyleri	BNP <50 ng/l NTproBNP <300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP>1400 ng/l
Görüntüleme (EKO, KMR görüntülemesi)	SğA alanı <18 cm <sup>2</sup> Perikard sıvısı yok	SğA alanı 18-26 cm <sup>2</sup> Perikard sıvısı yok ya da minimal	SğA alanı >26 cm <sup>2</sup> Perikard sıvısı
Hemodinami	SğAB <8 mmHg Kİ ≥2.5 l/dk/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> >%65	SğAB 8-14 mmHg Kİ 2.0-2.4 l/dk/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> %60-65	SğAB >14 mmHg Kİ <2,0 l/dk/m <sub>2</sub> SvO <sub>2</sub> <%60

6DYM = 6 dakikalık yürüme mesafesi; BNP = beyin natriüretik peptidi; Kİ = kardiyak indeks; KMR = kardiyak manyetik rezonans; NT-proBNP = N-terminal pro-beyin natriüretik peptid; öngör. = öngörülen; SğA = sağ atriyum; SğAB = sağ atriyum basıncı; SvO<sub>2</sub> = mikst venoz oksijen saturasyonu; VE/VCO<sub>2</sub> = dakika ventilasyonu-karbondiyoksit üretim ilişkisi; VO<sub>2</sub> = oksijen tüketimi; DSÖ = Dünya Sağlık Örgütü.

<sup>a</sup> Tempolu ya da ağır egzersiz sırasında bazen senkop ya da başka şekilde stabil hastada bazen ortostatik senkop.

<sup>b</sup> Az veya düzenli aralıklarla fiziksel aktiviteyle dahi yineleyen senkop atakları.

en çok parametrenin bulunduğu risk grubunda kabul edilir, orta ve yüksek risk grubundaki değerlerin düşük risk grubundaki düzeylere getirilmesi hedeflenir. Değerlendirme kapsamında hastaların yaş, komorbidite gibi ek bireysel riskler taşıyabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Her kontrolde tüm parametrelerin yapılamadığı durumlarda; fonksiyonel sınıfın belirlenmesi, 6DYM veya kardiyopulmoner egzersiz testlerinden biri ile egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi, BNP/pro-BNP ölçümleri veya EKO ile sağ ventrikül fonksiyonlarının saptanması önerilir. Temel hedef hastaların düşük risk profiline ulaşması ve bu profili korumasıdır. Tedavi ile düşük risk grubunun hemodinamik parametrelerine ulaşan hastalarda mortalite ve morbiditenin azaldığını destekleyen veriler mevcuttur<sup>(169)</sup>. Önerilen bu risk değerlendirme yaklaşımının, ilktanı anında, tedavinin planlamasında

ve takiplerde kullanımının, PAH hastalarında 5 yıllık mortaliteyi ve nakilsiz geçen yaşam süresini öngörülebileceği yakın zamanda yapılan üç önemli çalışma ile valide edilmiştir<sup>(25,170,171)</sup>.

2015 ESC/ERS risk değerlendirme sisteminin en önemli kısıtlılıkları; hastaların birden fazla risk grubuna ait olan parametreleri aynı anda taşınması, önerilen değişkenlerin çoğunlukla İPAH'da geçerli çalışmalardan elde edilmiş olması ve belirtilen sınır değerler için yeterli veri bulunmamasıdır. Ayrıca valide edilen değerlerin retrospektif çalışmalardan sağlanmış olması, yayınlanmış çalışmalardaki standartların aynı olmaması, eksik hasta verileri, EKO, kardiyak MR ve kardiyopulmoner egzersiz testlerinin sistematik olarak yapılamaması, hemoptizi, pulmoner arter anevrizması, aritmi gibi yaşamı tehdit eden durumların skorlama sistemlerine dâhil edilmemiş olması gibi tüm risk skorlama sistemleri için de geçerli kısıtlılıklar

2015 ESC/ERS risk skorlama sistemine yapılan temel eleştirilerdir<sup>(172)</sup>.

VI. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda 2015 ESC/ERS risk skorlama sistemi eksik yönleri ile detaylı olarak tartışılarak, diğer 4 skorlama sistemi ile karşılaştırıldı. Tanı anında ve tedavi takibinde ölçülen fonksiyonel kapasite, 6DYM, NT-proBNP veya BNP düzeyleri, kardiyak indeks, sağ atriyal basınç ve venöz oksijen satürasyonu değerlerinin ortak en iyi prognoz belirteçleri olduğu saptandı<sup>(172)</sup>. Mevcut veriler ışığında bu 6 parametreyi kapsayan basitleştirilmiş bir risk değerlendirme skorlaması önerildi (Tablo 10)<sup>(172,173)</sup>. Risk sınıflamasından kardiyak görüntüleme, senkop, sağ kalp yetersizliğinin klinik bulguları, semptomların ilerleyişi ve kardiyopulmoner egzersiz testi çıkarıldı. Basitleştirilmiş yeni skorlamanın da; yaş, cinsiyet, PAH tipi ve komorbidite (böbrek yetersizliği, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı vb.) gibi önemli prognoz belirteçlerini kapsamama gibi kısıtlılıklarına dikkat çekildi.

#### SORU 14: Tedavide tek ilaç mı kombinasyon tedavileri mi kullanılmalı? Kime tek ilaç? Kime kombinasyon tedavisi verelim?

##### Monoterapinin düşünülebileceği durumlar:

- İdiyopatik/kalıtısal/ilaçla ilgili PAH olgularından akut vasoreaktiviteye yanıtı, DSÖ-FS I/II olup, izlemde (en az bir yılda) en yüksek tolere edilebilir dozlarda KKB tedavisi ile semptomlar, eksersiz kapasitesi, PAB ve PVD'de normalleşmeye yakın yanıt veren hastalar (akut testte elde edilen kadar veya daha iyi yanıt).
- Uzun süredir monoterapi (>5-10 yıl) altında stabil ve düşük risk profilinde olan hastalar
- Korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği için çoklu risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, obezite) bulunan >75 yaş İPAH hastaları
- PVOH/ PKH için yüksek kuşku taşıyan PAH hastaları
- HIV veya portal hipertansiyon veya düzeltilmemiş doğuştan kalp hastalığı gibi başlangıç kombinasyonlarını

**Tablo 10. 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda önerilen PAH hastalarında basitleştirilmiş risk değerlendirme tablosu<sup>(172,173)</sup>.**

	Prognoz faktörleri (tahmini 1 yıllık ölüm riski)	Düşük risk değişkenleri	Orta risk değişkenleri	Yüksek risk değişkenleri
A	DSÖ-FS	I, II	III	IV
B	6DYM	>440 m	165-440 m	<165
C	NT-proBNP plazma düzeyleri	BNP <50 ng/l NTproBNP <300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP>1400 ng/l
	veya	Veya	Veya	Veya
	Sağ atriyal basınç (SğAB)	SğAB <8 mmHg	SğAB 8-14 mmHg	SğAB >14 mmHg
D	Kardiyak indeks (Kİ)	Kİ ≥2.5 l/dk/m <sup>2</sup>	Kİ 2.0-2.4 l/dk/m <sup>2</sup>	Kİ <2.0 l/dk/m <sup>2</sup>
	veya	veya	veya	veya
	SvO <sub>2</sub>	SvO <sub>2</sub> >%65	SvO <sub>2</sub> %60-65	SvO <sub>2</sub> <%60

DSO= Dünya Sağlık Örgütü; 6DYM= 6 dakika yürüme mesafesi; BNP= beyin natriüretik peptidi; Kİ= kardiyak indeks; NT-proBNP= N-terminal pro-beyin natriüretik peptid; SğAB= sağ atriyal basınç; SvO<sub>2</sub>= mikst venöz oksijen satürasyonu.

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
En az 3 düşük risk kriteri ve yüksek risk kriteri yokluğu	Düşük veya yüksek riske ilişkin tanımlar yerine getirilmemiş	4 yüksek risk kriteri veya SvO <sub>2</sub> 'yi içeren en az 3 yüksek risk kriteri veya SvO <sub>2</sub> ve SğAB'yi içeren 2 yüksek risk kriteri

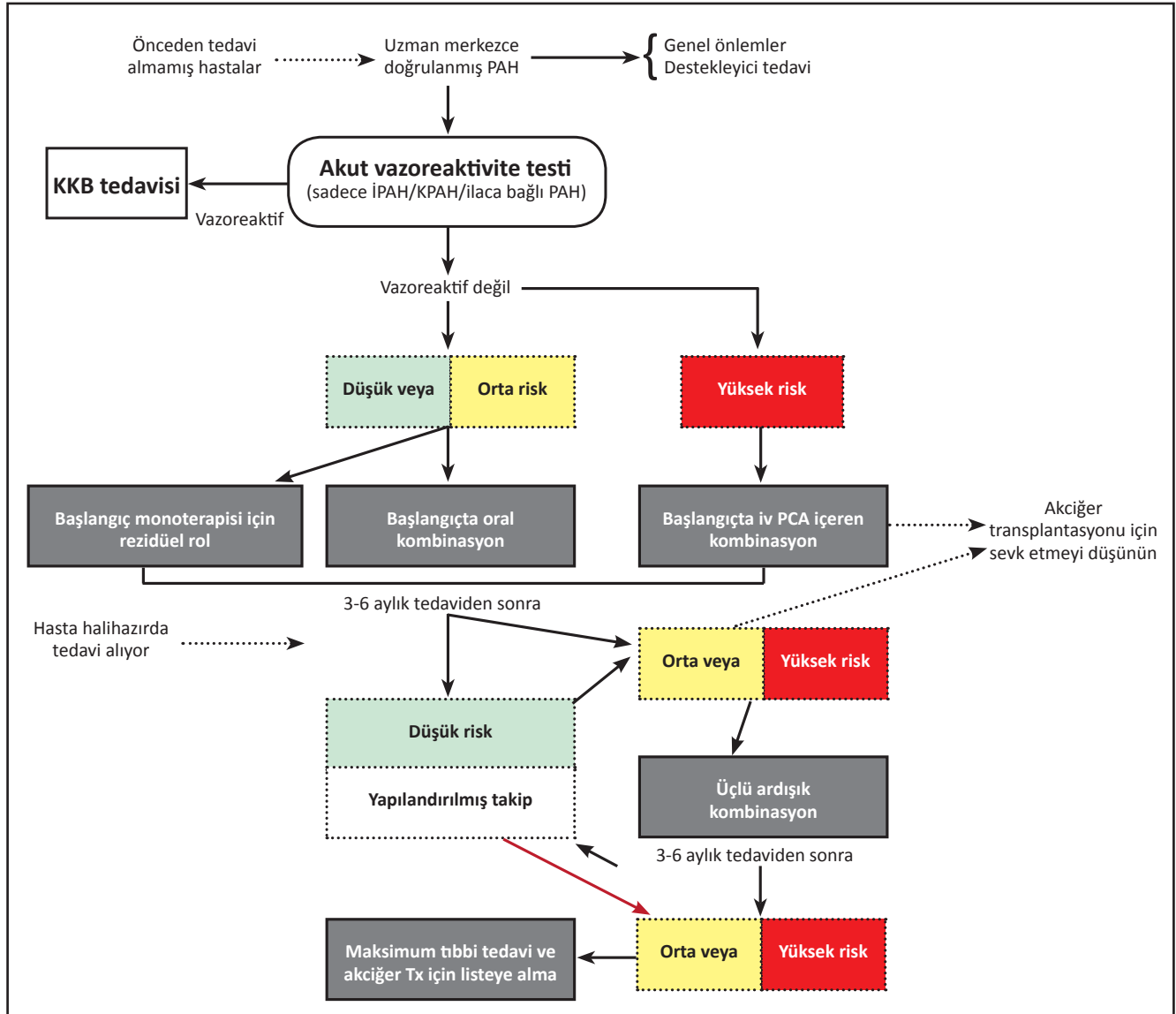
araştıran RKÇ'larla sınınamamış PAH durumları

- Çok hafif (DSÖ-FS I, PVD < 4 WU, oPAB <30 mmHg, EKO'da normal SğV) PAH hastaları
- Kombinasyon tedavisi olası olmayan veya kontrendike durumlar (ciddi karaciğer hastalığı)

#### **Kombinasyon tedavisinin düşünüleceği durumlar:**

- Akut vazoreaktivite testine yanıt vermeyen düşük veya orta risk profilindeki hastalar, ERA ve PDE-5i ile oral kombinasyon tedavisi ile izlenmelidir<sup>(1,172)</sup>.
- Başlangıç kombinasyon tedavisinin etkinlik/güvenirlik ilişkisinin belirlenmediği bazı spesifik PAH subgrupları, başlangıç monoterapisi ile tedavi edilebilir.

- Kanıta dayalı monoterapi önerisi ilaçlar arasında kafa kafaya karşılaştırmalı çalışmalar olmadığı için yoktur. İlaç seçiminde onay durumu, endikasyon alanları, uygulama yolu, yan etki profili, eşlik eden ilaçlarla etkileşimi, hastanın seçimi, yandaş hastalıklar, hekim deneyimi ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır.
- Vazoreaktif olmayan ve tedavi almamış yüksek risk grubundaki hastalarda, iv prostasiklin analogları (PCA) önerilir. Yüksek riskli PAH hastalarında iv epoprostenol monoterapide bile 3 aylık mortalite oranını azalttığı için en güçlü öneriyi alır. Başlangıç kombinasyon tedavisinde alternatif ilaçlar düşünülebilir. Akciğer nakli için sevk de düşünülmelidir (Şekil 2).



Şekil 2. VI. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu tedavi algoritması. Tx: Transplantasyon

### İzlem tedavisi

- İlk tedavi yaklaşımı ile 3-6 ay içinde düşük risk profili sağlanırsa, aynı tedaviye devam edilmeli ve yapılandırılmış takiple hasta izlenmelidir.
- İlk tedavi yaklaşımı ile *orta risk profili* sağlanırsa, üçlü kombinasyona geçilmesi veya monoterapi yapılıyorsa ikili kombinasyona geçilmesi önerilmektedir. Masitentan ve sildenafil, riociguat ve bosentan ve selexipag ve ERA ve/veya PDE5i kombinasyonları yüksek öneri ve kanıta sahiptir, PCA da dikkate alınmalıdır. Riociguat ve PDE5i kombinasyonu kontrendikedir. Akciğer nakli için sevk de düşünülmelidir.
- İlk tedavi yaklaşımı *yüksek risk profili* ile sonuçlandırıldığında, iv PCA'ları da içeren maksimum medikal tedavi önerilir, akciğer nakli için sevk de düşünülmelidir.
- İkinci tedavi adımı 3-6 ay içinde *düşük risk profili* ile sonuçlandırıldığında, tedaviye devam edilmeli ve yapılandırılmış takip ile hasta izlenmelidir. Akciğer nakli için sevk, organ sağlanmasındaki lokal kurallara ve listedeki ortalama bekleme süresine göre dikkate alınmalıdır.
- *İkinci tedavi adımı orta veya yüksek riskli bir profile uyuyorsa*, kılavuzlarına göre maksimum tıbbi tedaviye yükselme önerilmektedir. Maksimum tıbbi tedavi, sc veya iv PCA da içeren (Yüksek risk durumunda i.v tercih edilir) üçlü kombinasyon olmalıdır. ERA ve PDE5i veya riociguat ile ikili kombinasyon tedavisinde olan orta risk durumu olan hastalar için selexipag eklenmesi düşünülmelidir. Orta risk grubunda kalan selexipag dâhil üçlü kombinasyon tedavisi gören hastalar için veya yüksek riskli ilerleme durumunda, sc veya iv PCA'lar dikkate alınmalıdır. Akciğer nakli için sevk de düşünülmelidir.
- *Orta veya yüksek risk profiline doğru kötüleşen* düşük risk profilindeki hastalar başlangıç arka plan tedavisine bağlı olarak çift, üçlü veya maksimum kombinasyon tedavisi ile tedavi edilmelidir.
- Maksimum üçlü kombinasyon tedavisi alan tüm hastalarda, öncelikli olarak orta ve yüksek riskli profilindeki hastalara, yerel kurallara ve listedeki ortalama bekleme süresine göre akciğer nakli düşünülmeli önerilmektedir.
- Balon atriyal septostomi, maksimum tıbbi tedaviye rağmen, kötüleşen hastalarda palyatif veya köprüleme prosedürü olarak kabul edilmelidir.

### SORU 15: Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavi başlanan hastalarda dikkat edilmesi gereken yan etkiler nelerdir, bu yan etkilerin yönetimi nasıl olmalıdır?

Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedaviler içerisinde en fazla yan etki potansiyeline sahip ilaçlar protasiklin grubu ilaçlardır. Hem farklı uygulama yoluna sahip olmaları hem titrasyon uygulanarak etkin doza ulaşma özelliğine sahiptirler. Bu grup ilaçlardaki yan etkiler de hem ilacın verilme şekli ile hem de ilacın kendisine bağlı olarak gelişebilir<sup>(1,174)</sup>.

**Epoprostenol:** Devamlı iv infüzyon yolu ile verilir. İlacın verilme yolu ile ilgili olarak; kateter ilişkili infeksiyonlar, sepsis, tromboembolik olaylar, kanama, ilacın verilme sisteminde bozulmaya bağlı etkiler görülebilir. İlacın direkt kendisine bağlı olarak ise; baş dönmesi, bulantı-kusma, diyare, çene eklemde ağrı, baş ağrısı, bacak-kas ağrısı, nazofarenjit, hipotansiyon ve yüzde kızarıklık sık görülen yan etkilerdir. Trombositopeni, kilo kaybı, asit, pulmoner ödem, senkop ve kanama izlenebilir. İlacın ani kesilmesi ile "rebound" pulmoner hipertansiyon, klinik kötüleşme ve ölüm izlenebilir<sup>(174,175)</sup>.

**İloprost:** 10-20 mcg/ml'lik ampüller şeklindedir ve 2.5-5 mcg günde 6-9 defa, 15 dk kadar süren inhalasyon gerektirir. Bu kullanım şekli hasta uyumunu azaltan bir faktördür. Bununla birlikte, akciğerlere direkt ulaşması nedeni ile sistemik yan etki gelişimi azdır. Öksürük ve boğazda yanma hissi görülebilir. Yüzde kızarıklık, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, çarpıntı, çene eklemde ağrı, bulantı-kusma görülebilir. Genellikle bu yan etkiler hafif düzeydedir. Ender olarak hipotansiyon, hemoptizi, pulmoner ödem, bronkospazm ve pnömoniye yol açabilir<sup>(174,175)</sup>.

**Treprostiniil:** Oral, inhalasyon, sc ve iv formları mevcuttur. Ülkemizde de bulunan sc formda, 3-4 saate varan yarılanma ömrü ve oda havasında stabil olma gibi epoprostenole üstün yönleri vardır. Subkutan yerleştirilen bir pompa aracılığı ile ilaç uygulanır. Bu nedenle enjeksiyon yerinde ciddi ağrı, cilt nekrozu ve infeksiyonu en önemli ve ilacı bırakmaya neden olan yan etkilerdir. Ağrı, hastanın eğitimi ile infüzyon yerinin 1 haftadan daha kısa sürelerde değişimi ile yönetilebilir.

Ağrı dışında infüzyon yerinde kanama/ciltte değişiklik izlenebilir. Baş ağrısı, bulantı, diyare, çene eklemine ağrı, alt ekstremitelerde ödem, sistemik hipotansiyon diğer yan etkilerdir<sup>(174,175)</sup>.

**Prostasiklin reseptör agonisti:** Selexipag günde 2 defa 200 mcg dozdan haftalık titrasyonla 1.600 mcg/gün dozunda çıkılarak uygulanır. Non-prostanoid olması nedeni ile bulantı-kusma daha azdır. Prostasiklin sınıfına benzer yan etkileri vardır. Myalji, çene eklemine ve ekstremitelerde ağrı, baş ağrısı, bulantı-kusma ve diyare izlenebilir. Hafif-orta ciddiyetteki bu yan etkiler zamanla azalma gösterir. Titrasyon döneminde belirgin yan etkilerin izlenmesi ilaç dozunun olduğu düzey olarak kabul edilir. Ender olarak pulmoner ödem ve hipersensitivite reaksiyonu izlenebilir. Karaciğer enzimlerinde hafif-geçici asemptomatik yükselme görülebilir. Sitokrom P450 ile metabolize olduğundan siklosporin A ile ilaç etkileşimi belirgindir. Gemfibrozil ile beraber kullanımı kontrendikedir<sup>(175,176)</sup>.

Genel olarak prostasiklin yolunu ilgilendiren tedavilerde yan etkiyi azaltmak için; daha düşük dozlarda tedavi başlanmalı, yavaşça doz arttırılmalı ve tolerans varlığında önerilen maksimum doza ulaşılmalıdır. Hastalar, oluşabilecek yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir. Çene, bacak ve/veya yaygın vücut ağrıları için masaj, akupunktur, ısı uygulaması non-farmakolojik yöntemler olup, gerekirse parasetamol, ibuprofen hatta narkotik analjezik, bacak ağrıları için gabapentin yararlı olabilir. Doz azaltma ya da başka bir prostasiklin tedavisine geçiş düşünülebilir. Çene ağrısı için yavaş ısırma, yemek öncesi katı şeker, tuzlu kraker ya da sakız çiğneme önerilir. Baş dönmesi-hipotansiyon için varsa beraber aldığı antihipertansif ilaçlar gözden geçirilmeli, daha yavaş doz arttırma düşünülmeli. Hastaların kan basıncı ve vücut sıvı durumu gözden geçirilmeli. Kateter ilişkili cilt lezyonlarında eritem varsa kortizonlu kremler, ağrı varsa analjezik jeller kullanılabilir. İnhaler formada görülen öksürük için inhale antikolinerjik/beta agonist/steroidler iyi gelebilir. Bulantı için antiemetik, "flushing" için ise soğuk uygulama ya da çok yaygınsa doz azaltma düşünülebilir<sup>(177)</sup>.

**Endotelin reseptör antagonistleri:** Bosentan, ambrisentan ve masitentan değişik endotelin-1

reseptör blokaj selektivitesine sahip ERA'lardır. PAH tedavisinde ilk onaylı oral ilaç olan bosentan, günde 2x62.5 mg bir ay kullanımı takiben 2x125 mg/gün dozuna titre edilerek uygulanır. Hasta 40 kg altında ise 2x62.5 mg/gün dozundan devam edilir. Ambrisentan günlük 5 mg'dan 4 hafta sonra 10 mg'a çıkılabilir. Masitentan dozu ise günlük 10 mg'dır. ERA ilişkili yan etki etkiler; hepatotoksisite, periferik ödem ve anemidir. Bosentanda hepatotoksisite riski diğerlerine göre daha belirgindir. Genellikle hafif-geçici karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya neden olabilir. Bosentanda ALT ya da AST'de normalin üst limitinden 3 kat fazla yükselme oranı yaklaşık %10, ilaç kesme oranları %3 düzeyindedir. Bu nedenle ilaç başlamadan bazal karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) değerlendirilmeli, tedavi sırasında da aylık kontroller yapılmalıdır. Ender olarak ciddi, semptomatik karaciğer toksisitesi nedeni ile ilaca ara verme ya da doz azaltma ile normale dönüş izlenir. Ambrisentan ise karaciğer toksisitesi yönünden çok daha düşük riske sahiptir (%0.8-3). Bu nedenle ABD'de aylık KCFT bakılması zorunlu değildir. Ambrisentan ile beraber bosentanda diğer bir yan etki olan daha fazla periferik ödeme neden olur. Ambrisentanda özellikle 65 yaş üstü hastalarda ve 10 mg/gün dozunda bu yan etki daha belirgindir. Baş ağrısı ve nazal konjesyon diğer ambrisentan ilişkili yan etkilerdir. Masitentan da ise KCFT'de belirgin bozulma olmadığı gibi periferik ödemin de plasebodan farklı olmadığı izlenmiştir. Baş ağrısı, nazofarenjit ve anemi sık görülen masitentan ilişkili yan etkilerdir. Anemi, bosentan ve masitentanda ( $\geq 8$  gr/dl olma sıklığı %4.3'tür) belirgin olup, ambrisentan da bu yan etki riski daha düşüktür. Anemi genellikle hafiftir ve ERA tedavisine devam edilmesi durumunda da stabil seyrini korur. İlaç kesilmesine gerek yoktur. ERA'lar teratojenik olup, sitokrom P450 izoenzimlerini (CYP3A4 ve CYP2C9) indüklediklerinde dolayı, ilaç-ilaç etkileşimine dikkat etmek gerekir<sup>(178,179)</sup>.

**PDE-5 inhibitörleri:** NO yolağında cGMP yıkımını engelleyerek vazodilatör etki gösterir. Bu amaçla sildenafil 3x20 mg, tadalafil 1x40 mg önerilen dozlardır. Vazodilatasyon etkileri nedeni ile yan etkiler bu bağlamda görülmektedir. Baş ağrısı, yüzde kızarıklık, dispepsi, myalji, burun kanaması görülebilir ama PAH spesifik amaçlı bu ilaçların kullanımında görme ve duyma

fonksiyonlarında değişiklik bildirilmemiştir. Özellikle nitrat ya da riociguat kullananlarda bu ilaçların alınması kontrendikedir. Sildenafil sitokrom P450 izoenzimi olan CYP3A4 tarafından metabolize edilir. CYP3A4'ü indükleyen karbamazepin, fenobarbital, rifampisin gibi ilaçlar sildenafil etkinliğini azaltır. Taze greyfurt suyu ise sildenafilin etkinliğini artırır. Tadalafil için, hafif-orta düzeyde böbrek bozukluğu olanlarda doz ayarlaması gerekir. Yine tadalafil kullanımında klinik pratikte ilk birkaç gün 20 mg/gün kullanılıp daha sonra önerilen doz olan 40 mg/gün dozuna çıkılması da olasıdır. Genel bir uyarı olarak, PAH spesifik tedavi alanlar da birlikte, beta-adreno reseptör blokleri ve anjiotensin-converting enzim inhibitörü beraber kullanılması durumunda belirgin hipotansiyon görülür<sup>(180)</sup>.

**Riociguat:** Riociguat günde 3 defa 1 mg/günden, 0.5 mg'lık doz arttırmaları ile 2.5 mg/gün dozuna 2 haftalık dönemlerle titre edilerek uygulanır. Yan etkileri PDE-5 inhibitörlerine benzerdir. Doza bağlı olarak hipotansiyon en dikkat çekici yan etkidir. Başlangıçta özellikle kan basıncı düşük (sistolik kan basıncı <110 mmHg) hastalarda 0.5 mg'lık dozlarla başlamak, doz arttırmayı daha yavaş periyotlarla yapmak bir yaklaşım olabilir. Baş dönmesi, senkop ve bulantı-kusma ile kabızlık diğer yan etkiler arasındadır. Titrasyonu tamamlanmış bir hastada 3 günden fazla ilaca ara verme durumunda yeniden titrasyon uygulanmalıdır. Riociguat ile yapılan faz-3 çalışmalarında yaklaşık %2 oranında en az bir hemorajik olay ile karşılaşmıştır (hemoptizi, hematemez, subdural hematoma gibi). Birlikte antikoagulan kullanımı durumunda kanama açısından yakın ve dikkatli takip gerekir. Sigara içenlerde riociguatın etkinliği azalmaktadır ve dozu daha yüksek vermek gerekebilir. Gebelerde teratojeniktir. Diğer PDE-5 inhibitörleri ile beraber verilmemelidir<sup>(181,182)</sup>.

#### **SORU 16: Pulmoner arteriyel hipertansiyonda tedavi yanıtı öngörülebilir mi? Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının tedavi yanıtları hangi parametrelerle izlenmelidir?**

Pulmoner arteriyel hipertansiyon heterojen bir hastalık olup, (İPAH dâhil) benzer klinik özelliklere rağmen, hastalık gidişi ve tedavi yanıtları oldukça değişken olabilmektedir. PH'de patofizyolojinin

daha iyi anlaşılması ve hastalık fenotiplerinin ortaya çıkarılması ile hangi hastaya hangi PAH spesifik tedavi ("bireyselleştirilmiş tedavi") öncelikli olmalı sorusunun yanıtı da ortaya çıkacaktır<sup>(1,183)</sup>.

Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında PH'lu hastalar arasında hatta İPAH hastaları arasında bile farklı fenotiplerin bulunduğu anlaşılmıştır. Örneğin, kayıt çalışmalarında İPAH'ın ilk bilgilerin aksine genç kadınlardan çok daha ileri yaşlarda tanı alabildiği gösterilmiştir. İleri yaşta İPAH tanı varlığı eşlik edebilecek komorbid hastalıkların PAH spesifik tedavi yanıtını ve prognozu kötüleştirebilmesi açısından önemlidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon dışı diğer kardiyovasküler hastalıklarda dikkate alınan etnik-ırksal kökene yönelik öncelikli tedavi yaklaşımının da yakın zamanda PAH için de önemli olabileceği öngörülmektedir. Örneğin, sağlıklı siyah ırkta, beyaz ırk ile karşılaştırıldığında sirküle olan endotelin-1 düzeyinin daha yüksek olduğu, klasik dozda kullanılan ERA'ların bu grupta yetersiz olabileceği öne sürülmüştür. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastasının epigenetik, genetik, proteomik ve metabolik haritasının çıkarılması ile o hastaya en uygun tedavi ve prognoz tayini gündeme gelecektir<sup>(184,185)</sup>. Örneğin, genomik yaklaşımda PH/PAH gelişimi, prognozu ve tedavi yanıtını ön görebilecek çeşitli genlerde ve genetik lokasyonlarda değişiklikler saptanmıştır. Bazı gen varyantlarının akut vazodilatör yanıtla ilişkili olduğu, kromozom 24'te bulunan GNG2 gen varyantının ise endotelin reseptör antagonistlerine daha iyi yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>(61,186)</sup>. Yine proteomik analizi ile (9 çeşit sirküle protein analizi) prognoz tayininde önemli olduğunu öne süren çalışmalar bulunmaktadır<sup>(187)</sup> "Yapay burun" ile PH'de inflamasyonu yansıtan ekspiryum havasında volatil organik bileşiklerin saptanması ile non-invaziv bir belirteç ile hastalık gidişi anlaşılabilir<sup>(97)</sup>. Yapılan bir çalışmada, pulmoner arter endotelial hücrelerinin Swan-Ganz kateter balonu ile elde edilmesi ile tedavi yanıtının direkt olarak endotelial hücrelerden öğrenilebileceği öne sürülmüştür<sup>(188)</sup>.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda hastalık ile ilişkili bazı genetik mutasyonların varlığı bilinmektedir. Bu mutasyonlar içerisinde en çok bilineni BMPR2 mutasyonudur<sup>(1)</sup>. Yapılan bir çalışmada, İPAH, ailesel ve

ilaç ilişkili PAH'lı hastalardan 150 hastanın %29'unda BMPR2 mutasyonu saptanmış. Bu mutasyonu taşımayan PAH hastalarına göre BMPR2 mutasyonlu hastaların erkek-kadın hasta farkı olmaksızın daha genç yaşta tanı aldığı, daha düşük akut vazodilatasyon yanıtına sahip olduğu, hemodinamik açıdan daha ciddi hastalığı olduğu, ölüm ya da akciğer transplantasyonuna gereksiniminden daha fazla olduğu görülmüştür<sup>(189)</sup>. Bu nedenle ailesel ya da sporadik İPAH'da özellikle 40 yaş altı tanı alan ve aile öyküsü olanlarda olabiliyorsa BMPR2 mutasyonu varlığı araştırılması önerilmektedir. Yine venooklüziv/kapiller hemanjiomatozisli hastalarda EIF2AK4 mutasyonu araştırılmalı, mutasyon varlığında kötü prognoz nedeni ile acilen hastaların transplantasyon programına alınması önerilmektedir<sup>(1)</sup>.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda tedavi kararı verirken idiyopatik, ailesel ve ilaç ilişkili PAH'lu hastalarda öncelikle vazoreaktivite testi önerilmektedir<sup>(1)</sup>. Hastaların %10'undan daha azında bu test pozitifdir. Dünya Sağlık Örgütü -FS I ve II olan bu hastalara yüksek doz KKB verilir. Bu hasta grubu benign PAH fenotipi olarak adlandırılır ve daha iyi bir prognoza sahiptir. Özellikle zayıflama amaçlı ilaç kullanımı ilişkili PAH'da akut vazodilatör yanıt varlığında KKB ile uzun dönemde de iyi yanıt alındığı izlenmiştir. İdiyopatik PAH ya da ailesel olgularda ise uzun dönemde ise bu hastaların çoğu ne yazık ki vazoreaktif özelliğini kaybetmektedir<sup>(190,191)</sup>. Grup 1'de yer alan ve PAH'a yol açan otoimmün hastalıklarda kullanılan immünsüpresif tedavinin (örneğin sistemik lupus eritematozis gibi) pulmoner vasküler hastalığı iyileştirebileceği bildirilirken benzer tedavilerin skleroderma ilişkili PAH'a etkisinin olmadığı gösterilmiştir<sup>(192)</sup>.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde en önemli nokta hastaların erken dönemde saptanması ve tanı anında risk profilinin doğru tanımlanmasıdır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavide amaç, prognozla yakın ilişkisinden dolayı olası olduğunca hastaların düşük risk sınıfında tutulmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü -FS tedaviyi ön görmede oldukça önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü -FS IV olan hastalar klinik kötüleşme, sık hospitalizasyon ve ölüm için oldukça risklidir, bu hastalara iv prostasiklin analogu olan epoprostenol ile birlikte, kombinasyon tedavisi önerilmektedir<sup>(1,190)</sup>.

ESC/ERS 2015 pulmoner hipertansiyon kılavuzunda, PAH spesifik tedavi başlanan hastaların hem tanı anında değerlendirilen hem de 3-6 aylık takip dönemlerinde bakılması önerilen, klinik (DSÖ-FS düzeyi, semptom progresyonu, senkop varlığı, sağ kalp yetersizliği bulguları), egzersiz kapasitesi (6DYT, KPET), sağ kalp fonksiyonları (BNP/NT-proBNP, ekokardiografi) ve hemodinamik (sağ atrial basınç, kardiyak indeks, santral venöz saturasyon) ölçümler ile bir arada değerlendirilmesi hem prognoz tayini hem de tedaviye yanıt izleme ve optimal tedavi yaklaşımı sağlamada önerilen bir yaklaşımdır<sup>(1)</sup>. Bu takip parametreleri yakın zamanda yapılan iki büyük kayıt çalışmasında valide edilmiş olup, açıkçası klinik pratiği zorlayan bir yaklaşım olduğu da belirtilmektedir. Bu nedenle PAH spesifik tedaviye yanıtı değerlendirebilecek daha az parametrenin kullanıldığı (DSÖ-FS, 6DYM, sağ atriyum basıncı ve kardiyak indeks) ve validasyonu gösterilmiş kayıt çalışmaları da bulunmaktadır. Son yapılan 6. DPHS'de DSÖ-FS, 6-DYM, BNP/NT-pro BNP ya da sağ atriyum basıncı, kardiyak indeks ya da mikrosatürasyon oksijen saturasyonunu içeren 4 ayrı başlıktaki parametrelerin düzeyleri ile hem prognoz tayini hem de optimal tedavi için gerekli takipte kullanılması önerilmiştir. Bu son öneri ile ilgili olarak henüz bir validasyon çalışması bulunmamaktadır<sup>(193)</sup>.

### **SORU 17: Pulmoner hipertansiyon hastasında pulmoner rehabilitasyon ne zaman ve nasıl olmalıdır?**

2015 Avrupa Solunum ve Kardiyoloji Derneği Rehberine göre, stabil PH tanısı olan hastalar için tıbbi tedaviye ek olarak uzman kliniklerde denetimli ve yakın monitorizasyonla egzersiz ve solunum eğitimi sınıf II, B kanıt düzeyinde önerilmektedir<sup>(1)</sup>.

Altta yatan nedenden bağımsız olarak tüm PH hastalarında egzersiz kapasitesinde kısıtlılık ve progresif olarak artan nefes darlığı mevcuttur<sup>(194)</sup>. Bu hastalarda egzersiz kapasitesindeki kısıtlılık farklı nedenlere bağlı olarak gelişmektedir. Egzersiz sırasında, pulmoner arter basıncında, sağ ventrikül ard yükünde daha fazla artış, sağ ventrikül kasılması ve kalp hızı yanıtında azalma olur. Aynı zamanda azalmış oksidatif kapasite ile karakterize periferik kas disfonksiyonu gelişir. Bu merkezi ve periferik değişikliklerin, egzersiz sırasında

oksijeni taşıma ve kullanma yeteneğinde önemli bir azalmaya neden olduğu düşünülmektedir<sup>(195-197)</sup>.

Pulmoner rehabilitasyonda hastaya özel bireysel değerlendirme önemlidir ve 18-80 yaş arası, stabil durumda olan, 2 aydır medikal tedavi değişimi yapılmamış hastalara önerilmektedir. Egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesindeki kazanımların, medikal tedavinin monoterapi ya da kombinasyon tedavisi olmasından bağımsız olduğu gösterilmiştir<sup>(198)</sup>. Pulmoner endarterektomi veya balon anjioplasti sonrasında uygulanan PR programları ile de egzersiz kapasitesinde artış izlenmiştir<sup>(199,200)</sup>. Pulmoner rehabilitasyon programlarından, hangi hastaların daha fazla yarar göreceği konusunda henüz bir öneri olmasa da, tedavisi düzenlenmiş stabil tüm PH hastalarında PR önerilmektedir<sup>(1)</sup>. Yapılan çalışmalarda ve rehberlerde, ayrıntılı değerlendirmenin ardından kişiye özel, hastanın gereksinimleri doğrultusunda belirlenen multidisipliner programlar önerilmektedir.

Multidisipliner PR kapsamının en önemli bileşeni egzersiz eğitimidir. Yapılan metaanalizlerde, egzersiz eğitimi sonrası 6 DYM (53-72 m), pikVO<sub>2</sub> (1.5-2.2 ml/kg/dk) ve iş yükünde (14.9 Watt) artış görülmüştür<sup>(197,201-203)</sup>. Farklı PH grupları ile yapılan çalışmalarda, egzersiz kapasitesi dışında yaşam kalitesinde de düzelme gösterilmiştir<sup>(201-203)</sup>. Egzersiz eğitimi ile sistolik pulmoner arter basıncında azalma<sup>(204)</sup>, periferik ve diafragmadaki kas fibrillerinin oksidatif tipe kayması (tip 1), kapiller dansite ve oksidatif enzimlerde artış<sup>(205-210)</sup> olduğu gösterilmiştir. Olası mekanizmaların, kardiyak indeks, sağ ventrikül kapiller dansitede artış ile sağ ventrikül fonksiyonları, hemodinamide düzelme, perifer kaslarda kuvvet, dayanıklılıkta artış, inspiratuvar kas kuvveti, pulmoner perfüzyonda artış ve moleküler düzeyde inflamasyon, düz kas proliferasyonu, apoptoziste azalma olduğu gösterilmiştir. Egzersiz eğitiminin içeriği, 30-45 dk süre düşük-orta yoğunlukta endurans (iş yükünün %50-60'ı, kalp hızının %60-80'i), kuvvetlendirme (düşük ağırlıklı/ağırlıksız, sık yinelemeli), 30 dk solunum egzersizleri (inspiratuvar kas eğitimi: maksimum inspiratuvar basıncın %30-40'ı) olarak önerilmektedir<sup>(197,198,211-214)</sup>. Egzersiz sırasında hastaların yakın monitorizasyonu (elektrokardiyogram, kalp hızı, kan basıncı, oksijen

saturasyonu) ve semptom (baş dönmesi, göğüs ağrısı, nefes darlığı) takibi önemlidir. Oksijen saturasyonu %85-90 üzeri, kalp hızı 20-130/dk altında olmalıdır<sup>(194)</sup>. Pulmoner rehabilitasyon programları sırasında, PH spesifik vazodilatör kullanımına ara verilmemeli tedaviye uyum gösterilmesine ve antikoagülan kullananlarda düşme, yaralanma riskine karşı dikkat edilmelidir.

Ayrıca bu hastalarda kas kaybı ve kaşeksi de görülebildiğinden nutrisyonel değerlendirme de çok önemlidir<sup>(214)</sup>. Pulmoner hipertansiyon konusunda deneyimli merkezler; PR ünite/merkezleri ile entegre çalışmalıdır. Multidisipliner PR kapsamında program; hasta ve ailesinin eğitimi (semptom yönetimi, oksijen kullanımı, enerji koruma yöntemleri, nefes darlığı ile baş edebilme yöntemleri, ilaçlar ve yan etkileri, akciğer nakli için hazırlık ve ileri bakım planlaması konularında), nutrisyonel, psikososyal değerlendirme ve destek tedavisini içermelidir<sup>(197,214)</sup>. Olgulara yatarak veya ayakta PR programları uygulanabilmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda, üç hafta hastanede yatarak direkt gözetimli programlar ardından ayakta programlara devam edilmiştir<sup>(211,212)</sup>. Ayaktan direkt gözetimli programlar haftada 2-3 seans yaklaşık 12 hafta olarak uygulanmaktadır<sup>(197)</sup>. Ekip yapısı göğüs hastalıkları uzmanı, kardiyolog, kalp damar cerrahi uzmanı, hemşire, egzersiz fizyoloğu, fizyoterapist, psikolog ve diyetisyenden oluşmalıdır. Pulmoner hipertansiyon konusunda deneyimli merkezler; PR ünite/merkezleri ile entegre çalışmalıdır.

**SORU 18: Pulmoner hipertansiyonda, akciğer transplantasyonu için 5N1K (ne, nasıl, neden, nerede, ne zaman, kime) nedir? Pulmoner hipertansiyon hastalarında transplantasyon kararı ne zaman verilmelidir ve uygun adaylar kimlerdir?**

Pulmoner hipertansiyon tanısı ile akciğer ve kalp-akciğer transplantasyonu 1980'lerden itibaren yapılmaya başlanmıştır. Günümüzde PAH'da kullanılan etkin ilaçlar ve KTEPH'in pulmoner endarterektomi tedavisi nedeniyle daha az sayıda hastaya transplantasyon uygulanmaktadır. Bununla beraber tedaviye dirençli olgularda transplantasyon önemli bir tedavi seçeneğidir<sup>(215)</sup>.

### Akciğer transplantasyonu için hastalar ne zaman yönlendirilmeli ve ne zaman listelenmeli?

**Transplantasyon merkezine yönlendirme:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının transplantasyon merkezlerine yönlendirilmesi erken dönemde, hastaların tedaviye yetersiz yanıt verdiği ve oral kombinasyon tedavisi almalarına rağmen, düşük ölüm riskinde olmadıklarında düşünülmelidir (Tablo 11). Erken nakil başvurusu, pulmoner veno-oklüzif hastalık gibi tedavi yanıtı olmayan hastalık gruplarında da önerilir. Erken yönlendirme stratejisi hastaların akciğer transplantasyonunu tüm sonuçları ile beraber düşünmeleri için zaman tanımakla beraber, merkezlerin de olası nakil adaylarını tam olarak değerlendirme ve nakil öncesi durumlarını iyileştirme fırsatı verir. Gerçek yaşamda ise PAH hastaları, hastalığın ileri dönemlerinde ya da hızlı kötüleştikleri zaman nakil merkezlerine yönlendirilirler; bu da değerlendirmenin yeterli yapılamamasına yol açarak hastaları gereksiz riske sokar ve bazen de donör organ alımından mahrum bırakır. Transplantasyon için erken yönlendirme, hastaların hemen nakil listelerine yazılacağı anlamına gelmez; hastaların tam bir değerlendirmesi yapılarak doğru zamanlamayı sağlar ve klinik kötüleşme anında hızlı listelemeye olanak verir.

**Akciğer transplantasyonu için listeleme:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaları, optimum medikal tedavi olan sc ya da iv prostasiklin içeren kombinasyon tedavisine rağmen, yüksek ölüm riskinde ise akciğer

transplantasyonu için listelenmelidirler (Tablo 11). Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)/Avrupa Solunum Derneği (ERS) 2015 PH Kılavuzu'na göre<sup>(1,23)</sup> tahmini 1-yıllık mortalitesi %10'u aşan hastalar yüksek risk olarak sınıflandırılır. Kayıt çalışmaları bu hastaların 1-yıllık mortalitesini >%20 belirtmektedir<sup>(170)</sup>. Risk sınıflandırma araçları ya da skorları kullanılarak (REVEAL, -Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management; erken ve geç -dönem PAH hastalığı yönetim değerlendirme kayıt çalışması- skor  $\geq 10$ ) yüksek riskli hastalar belirlenerek, hastanın ne zaman değerlendirme için transplantasyon merkezine yönlendirileceği kararı verilir<sup>(216)</sup>. Deneyimli nakil merkezlerinde, PH için yapılan akciğer transplantasyonu sonrası 1 yıllık mortalite %10 olduğundan, ağır PH hastalarında nakil ile sağkalım yararı beklenebilir<sup>(217)</sup>. Akciğer transplantasyonu için listelenmiş hastalar, nakil öncesi rehabilitasyon programlarından yarar görür<sup>(218)</sup>. Akciğer dağıtım skorlaması (the lung allocation score-LAS) kullanımı ile bekleme listesi mortalitesi azalmış ve donör organ alma şansı PAH dâhil birçok akciğer hastalığında artmıştır<sup>(219)</sup>. Bununla beraber, LAS, PAH hastalarının ne kadar ağır olduğunu yeterince göstermez. Akciğer dağıtım skorlama sisteminin tahmin ettiği mortalite ile REVEAL'in gerçek mortalitesinin karşılaştırıldığı çok değişkenli analizde, bağımsız iki değişken artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur: ortalama sağ atriyal basınç  $\geq 14$  mmHg ve 6DYM'si  $\leq 300$  m<sup>(220)</sup>. Yeni LAS sistemi<sup>(221)</sup>, bu iki faktör ile beraber total bilirubin ve kalp debisi eklenerek PAH hastaları lehine bir durum ortaya çıkmıştır.

**Tablo 11. PAH hastalarında akciğer transplantasyonu yönlendirme ve listeleme kriterleri.**

#### Yönlendirme

- Tedavi başarısızlığı durumunda, akciğer nakli seçeneği olabilecek potansiyel olarak uygun hastalar
- Uygun PAH medikasyonu altında, ESC/ERS orta veya yüksek riskli veya REVEAL risk skoru  $>7$
- İlerleyici hastalık ya da PAH kötüleşmesinden yakın zamanda hastaneye yatış sc ya da iv prostasiklin tedavi ihtiyacı
- Pulmoner veno-oklüzif hastalık ya da pulmoner kapiller hemanjiyomatozis, skleroderma, büyük ve progresif pulmoner arter anevrizmaları gibi bilinen veya şüphelenilen yüksek riskli varyantlar
- PAH veya tekrarlayan hemoptizi gibi yaşamı tehdit eden diğer komplikasyonlardan dolayı sekonder karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu belirtileri

#### Listeleme

- Hasta tam olarak değerlendirilmiş ve nakil için hazırlanmıştır
- Genellikle sc ya da iv prostasiklin içeren uygun PAH tedavisi altında
- ESC/ERS yüksek risk yada REVEAL risk skoru  $\geq 10$
- Özellikle pulmoner veno-oklüzif hastalık ya da pulmoner kapiller hemanjiyomatozis hastalarında progresif hipoksemi
- PAH veya yaşamı tehdit eden hemoptizi nedeniyle ilerleyen, ancak terminal olmayan, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu

Akciğer transplantasyonu sonrası 1 yıllık sağkalım >%90'dır. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (EKMO) akciğer nakli adayı hastalarda "nakile köprüleme" ya da ileri sağ kalp yetersizliğinde "tedaviye köprüleme" amacı ile kullanılmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında çift-akciğer transplantasyonu tedavi seçeneğidir<sup>(215)</sup>. Nakil sonrası birkaç hafta içinde sağ ventrikül, ameliyat öncesi değerlerine bakılmaksızın toparlar<sup>(222)</sup>.

### **Pulmoner hipertansiyon/PAH hastalarında akciğer transplantasyon önerileri:**

1. Yinelenen risk değerlendirmesi, nakil değerlendirmesini başlatmak için uygun zamanı belirlemede esastır.
2. Bir nakil merkezine sevk zamanını belirlemek için PAH hastalarına, onaylanmış risk tahmin araçlarından REVEAL risk skorlaması ya da ESC/ERS risk tahmin stratejisi uygulanmalı.
3. Potansiyel olarak uygun adaylar akciğer transplantasyon değerlendirmesi için erken yönlendirilmelidir: Avrupa Kardiyoloji ve Solunum Derneği'nin risk sınıflandırması stratejisine göre, orta veya yüksek riskli ya da REVEAL risk skoruna göre >7 gösterilen, oral kombinasyon tedavisine yetersiz yanıt verdiklerinde,
4. Subkutan ya da iv prostosiklin içeren optimum medikal tedavi almasına rağmen, medikal tedavi altında beklenen mortalite, bilateral akciğer transplantasyonu sonrası beklenen mortaliteyi aşarsa, ESC/ERS risk sınıflandırması stratejisine veya REVEAL risk skoruna göre  $\geq 10$  ölüm riski yüksek olan hastaların, akciğer transplantasyonu için listelenmesi düşünülmelidir.
5. Listeleme zamanlaması beklenen yerel bekleme süresine bağlı olmalıdır.
6. Pulmoner hipertansiyonda bilateral akciğer transplantasyonu yapılır.
7. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında bilateral akciğer transplantasyonunu engelleyen sağ ventrikül disfonksiyon derecesi yoktur.
8. Yoğun bakım ünitesi yönetimi ve ekstra-korporeal yaşam destek ünitelerindeki ilerlemelere rağmen, ideal alıcı ayaktan tedavi gören hastadır.
9. Erken greft disfonksiyonunu önlemek için PH hastalarında akciğer nakli sonrası EKMO desteğinin uzun süreli kullanımı düşünülmelidir.

10. Dünya çapında PAH için yapılan düşük sayıda ve yüksek riskli akciğer nakli göz önüne alındığında, bu işlem uzmanlaşmış merkezlerde yoğunlaştırılmalıdır.

### **SORU 19: Grup 1 ilaçlara bağlı pulmoner hipertansiyondan hangi ilaçlar sorumludur?**

1965 yılına kadar Pulmoner hipertansiyon çok da iyi bilinmeyen bir patolojik tanımlamaya sahipti. İlk olarak 1968'li yıllarda "PH epidemisi", Avrupa'da birden fazla ülkede baş gösterince dikkat çeken bir tablo oldu. Bu epideminin altında 1965 yılından itibaren kullanıma giren "aminoreks" adlı zayıflama ilacının yer aldığı görüldü ve büyük epidemiyolojik çalışmalarla doğrulandı. Diğer bir deyişle PH farkındalığı ilk olarak "ilaçlara bağlı PH" ile tüm dünya literatürüne girmiş oldu. Bu süreç 1973 yılında ilk Dünya PH Zirvesi'nin yapılmasına ve hastalık ile ilgili bilimsel ilgiye de yol açtı. Bu nedenle ilaçlara ve toksinlere bağlı PH önemli bir tarihi değere sahiptir<sup>(223)</sup>. Diğer taraftan her geçen gün yaşamımıza yeni ilaçlar ve toksinler katılmakta ve ne yazık ki bazıları PH'e neden olmaktadır. Yeni ilaç ilişkili PH epidemilerinden korunmak için biz hekimlerin farkındalığı yüksek olmak zorundadır. Bu konudaki ilk basamak ise ilaçlara bağlı PH'un akla gelmesidir.

İlaçlara ve toksinlere bağlı PH klinik sınıflama içerisinde "Grup 1" alt başlığında yer almaktadır. Bu grup PAH tanımı ile adlandırıldığı için yazının bundan sonraki bölümünde bu şekilde tanımlanacaktır (Tablo 12).

**Tablo 12. Pulmoner hipertansiyon güncel klinik sınıflaması.**

#### **Grup 1 - Pulmoner arteriyel hipertansiyon**

- 1.1 İdiyopatik
- 1.2 Vazoreaktif (Tablo 1)
- 1.3 Kalıtsal (Tablo 2)
- 1.4 İlaçlara ve toksinlere bağlı (Tablo 3)**
- 1.5 Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH)
  - 1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
  - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
  - 1.4.3 Portal hipertansiyon
  - 1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı (Tablo 4)
  - 1.4.5 Sistosomiyazis
- 1.6 Kapiller / venül tutulumlu PVOH/PKH kliniğine sahip PAH (Tablo 5)
- 1.7 Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

**Tablo 13. Pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olduğu bilinen ilaç ve toksinlerin risk düzeyleri (2015).**

Kesin	Olası	Mümkün	Olasılık Dışı
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aminoreks</li> <li>Fenfluramin</li> <li>Deksfenfluramin</li> <li>Toksik kolza yağı</li> <li>Benfluoreks</li> <li>Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amfetaminler</li> <li>Dasatinib</li> <li>L-triptofan</li> <li>Metamfetaminler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kokain</li> <li>Fenilpropanolamin</li> <li>Sarı kantaron (St. John's Wort)</li> <li>Amfetamin benzeri ilaçlar</li> <li>İnterferon <math>\alpha</math> ve <math>\beta</math></li> <li>Alkilleyici ajanlar gibi bazı kemoterapi ilaçları (mitomisin C, siklofosamid)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sigara</li> <li>Östrojen</li> <li>Oral Kontraseptifler</li> </ul>

ilaçlara bağlı PAH tanımı yapılabilmesi için 2015 yılı dâhil kanıt düzeyine bağlı olarak; kesin, olası, olası ve olasılık dışı tanımlamaları yapıyordu ve bugün listede olmayan bazı ilaç ve toksinler şüpheli veya suçlu olarak listede dikkat çekiyordu. Diğer taraftan henüz o tarihe kadar çalışma ve kanıt yetersizliği nedeniyle listeye giremeyen ilaçlar bulunmaktaydı. 2015 yılına kadar kullanılan Tablo dört ana kategoriden oluşmaktaydı ve ne yazık ki net değildi (Tablo 13). 2018 yılına gelindiğinde ise kanıt düzeyleri değişti ve ilaçlara bağlı PAH “Grup 1” içerisinde yer almaya devam ederek detaylı açıklamalar “Tablo 14” başlığı altında ayrı bir alt metinde yer almaya başladı. Bu tabloda artık ilaçlar “kesin” ve “olası” olmak üzere iki ayrı grupta yer almaya başladı (Tablo 14). Bazı ilaçlar ise örneğin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi PAH’a yol açmamaları kanıta dayalı düzeyde gösterildiği için listeden tamamen çıkartıldı. Diğer taraftan hematolojik malignitelerde kullanılan ve PH’a yol açtığı kanıta dayalı düzeyde gösterilen bosutinib gibi yeni ilaçlar da listeye eklendi<sup>(224)</sup>.

**Tablo 14. Pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olduğu bilinen ilaç ve toksinlerin güncelleştirilmiş risk düzeyleri (2018).**

Kesin	Olası
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aminoreks</li> <li>Fenfluramin</li> <li>Benfluoreks</li> <li>Metamfetaminler</li> <li>Deksfenfluramin</li> <li>Dasatinib</li> <li>Toksik kolza yağı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kokain</li> <li>Amfetaminler</li> <li>Fenilpropanolamin</li> <li>L-triptofan</li> <li>Sarı kantaron (St. John's Wort)</li> <li>İnterferon <math>\alpha</math> ve <math>\beta</math></li> <li>Alkilleyici ajanlar</li> <li>Bosutinib</li> <li>Leflunomid</li> <li>Indirubin</li> </ul>

Sonuç olarak, ilaçlara bağlı PAH önemli bir klinik sorundur. En önemli risk grubunu anoreksojen ajanların kullanımı oluşturmaktadır. Diğer taraftan tüm PAH nedenleri içerisinde ilaçlara bağlı PAH çok ender görülmektedir (<%1). Yeni ilaç ve toksinlerle de PAH ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır<sup>(225)</sup>. Tüm PAH hastaları öykülerinde olası ilaç kullanımı yönünden değerlendirilmelidir.

### **SORU 20: Grup 1’de önemli bir sorun: Erişkin yaş grubunda konjenital kalp hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon. Ne zaman ve hangi tedavi?**

Konjenital kalp hastalıkları her 1.000 doğumun 5-10’unda görülen ve erişkin popülasyonda giderek artış gösteren önemli bir sağlık sorunudur. Bu hastaların ne kadarında PH geliştiği hakkında kesin bir veri vermek de oldukça zordur. Pulmoner hipertansiyon ile ilişkili erişkin konjenital kalp hastalıkları 4 grupta sınıflandırılabilir<sup>(23,108,226,227)</sup>:

**1. Eisenmenger sendromu:** Kalp içinde veya dışında var olan, sistemik-pulmoner arter şantı olarak başlayan, ancak hastalığın ilerlemesi ile birlikte ciddi PVD artışına bağlı olarak kan akımının ters dönmesi (pulmoner sistemik şant) veya iki yönlü olması olarak tanımlanabilir. Klinik olarak bakıldığında siyanoza eşlik eden kronik hipoksi ve bunun sonucunda ortaya çıkan eritrositoz, hiperviskozite ve çoğul organ sistemi etkilenmesi söz konusudur.

**2. Soldan sağa şant ile giden PAH:** Girişimsel yöntemlerle veya cerrahi olarak düzeltilebilen defektler: Bu grupta sıklıkla orta-geniş defektler sonucu gelişen hafif orta derecede PH mevcut olup, bu hastalarda istirahat hâlinde siyanoz mevcut değildir.

**3. Rastlantısal olarak konjenital kalp defekti ile birlikte olan PAH:** Bu grupta küçük konjenital defektler belirgin olarak yükselmiş PVD'den sorumlu değildir. Erişkin hasta grubunda, EKO'da ölçülen efektif çapı 1 cm'den küçük Ventriküler Septal Defekt (VSD) veya 2 cm'den küçük Atrial Septal Defekt (ASD) bu gruba tipik örneklerdir. Klinik tablo İPAH'a çok benzer ve defektin kapatılması kontrendikedir.

**4. Defekt tam olarak düzeltildikten sonra erken veya geç evrede gelişen PAH:** Konjenital kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonun hemodinamik ve fonksiyonel sınıflamasının yapılabilmesi, ilave anomalilerin belirlenebilmesi, erken tanı ile yapılabilecek bir düzeltme operasyonunun geciktirilmemesi açısından konjenital kalp ameliyatlarının yapılabildiği uzman bir merkeze erken yönlendirilmenin yapılması gerekir<sup>(228,229)</sup>.

Ekokardiyografi bu hasta grubu için gerek defektin, gerekse şant yerinin saptanması için çok önemlidir. Standart EKO tekniklerinin uygulanması, global ve rejyonel sağ ventrikül hareketlerinin değerlendirilmesi için, TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) veya fraksiyonel kısalma yardımcı olabilir. İki ve 3 boyutlu transözefajiyal EKO, BT veya MR defektin tam olarak belirlenmesi için kullanılan önemli tanısal araçlardır<sup>(226-229)</sup>.

Erişkin konjenital kalp hastalıklarında kardiyak kateterizasyon özellikle vazoreaktivite testi ile birlikte uzman merkezlerde yapılmalıdır. Şant ile birlikte giden hastalıklarda sağ ve sol kalp kateterizasyonu birlikte yapılmalı, 40 yaşın üzerindeki hastalarda koroner anjiyografi özellikle koroner arter hastalığı açısından risk altındaki bireylere uygulanmalıdır<sup>(23,108,227)</sup>.

Tedavi genel önlemler (Bkz. tedavi bölümü), destek tedavi, PAH spesifik ilaçlar ve girişimsel işlemleri içerir. Kalp yetersizliği tedavisi (diüretikler, dijitaler, vazodilatörler) özellikle soldan sağa belirgin şantı olan veya PH şiddetini arttıran sol ventrikül yüklenmesi bulguları olan hastalarda düşünülmelidir. Sağdan sola şant veya ES varlığında loop diüretikleri tercih edilmelidir. Sekonder ve semptomatik eritrositoz özellikle ES'li hastalarda önemli olup, hematokritin

18 gr/dl üzerindeki hastalarda hematokriti düşürerek geçici rahatlatma sağlamak adına ve serebrovasküler olayları azaltmak için flebotomi uygulanması, yeterli sıvı replasmanı ile uygun olabilir<sup>(227)</sup>. Dikkatle araştırılması gereken bir başka nokta da demir eksikliği anemisiidir. Bu hastalarda yalnızca eritrosit analizi değil, ferritin, transferrin, transferrin saturasyonu dâhil olmak üzere tam bir görüntüleme yapmak gereklidir ve tedavinin çok uygun endikasyonla yapılması şarttır, düşük doz demir tedavisinin bile hematokrit ve vizkoziteyi arttırabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Fonksiyonel sınıf 3 olan hastalarda tedavide bosentan kullanımının klinik yararı BREATHE-5 çalışmasında gösterilmiştir<sup>(230)</sup>. Karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi bosentanın kontrendike olduğu durumlarda diğer ERA veya fosfodiesteraz inhibitörleri kullanılabilir. Eisenmenger Sendromunda kombinasyon tedavisi hakkında veriler sınırlıdır. Oral ve kombinasyon tedavisine yanıt vermeyen ciddi semptomları olan hastalar için düşünülmelidir<sup>(152,154,227,230,231)</sup>.

**Şant defektleri:** Özellikle soldan sağa şant miktarı belirgin olan hastalarda defektin kapatılması önerilmektedir. Defektin kapatılması için gerekli kriterler PVD, defektin şekli, hastanın yaşı PVD'nin sistemik vasküler dirence (SVD) oranı ve akımlar oranı [pulmoner akım (QP)/sistemik akım (QS)] olarak sıralanabilir. Hastaların defekt kapatılmasından sonra göreceği hemodinamik yararın belirlenmesi için vazoreaktivite testi, oklüzyon testi veya akciğer biyopsilerinin etkinliği konusunda prospektif data mevcut değildir. Çocuk hastalarda operabilite kriterleri Qp/Qs >1.5, vazoreaktivite testi sırasında pulmoner vasküler direnç indeksinin (PVDi) >%20 azalması (<6 WU×m<sup>2</sup> altına düşmesi), PVDi/SVDi (sistemik vasküler direnç indeksi) <0.3 olması şeklinde özetlenebilirken, erişkin grupta ise geçerli bir data olmadığından konservatif olarak PVD'si 4WU'nun altındaki hastalar operabl olarak kabul edilebilir.

Konjenital kalp hastalığı olup, küçük de olsa defekti kapatılan hastalar yaşam boyu PAH açısından takip edilmelidir. Defekti kapatılması gereken, siyanozu olmayan soldan sağa şantlı hastalarda, PAH spesifik tedavi çok dikkatli düşünülmelidir<sup>(227)</sup>.

2015 ESC/ERS Kılavuzunda sistemik-pulmoner kardiyovasküler şantlarla birlikte görülen PAH'da, PAH tedavisinin operasyona uygunluk kriterlerini sağlamak için önerilen yaklaşım Tablo 15'te belirtilmiştir<sup>(1)</sup>.

**Tablo 15. Süregelen sistemik-pulmoner şantlarla doğuştan kalp hastalığının düzeltilmesine ilişkin öneriler.**

Öneriler		
PVDi (WU m <sup>2</sup> )	PVD (WU)	Düzeltililebilir
<4	<2.3	Evet
>8	>4,6	Hayır
4-8	2.3-4.6	Üçüncü basamak merkezlerde bireysel hasta değerlendirmesi

PVD: Pulmoner vasküler direnç, PVDi: Pulmoner vasküler direnç indeksi, WU: Wood ünitesi

**Transplantasyon:** Basit defekti olan ES hastalarında aynı seansta akciğer nakli yapılabilir, ancak zamanlaması konusunda bir düşünce birliği yoktur. Geçirilmiş cerrahi, organ yetersizliği, çoklu aortopulmoner kollateraller prognozu kötüleştiren ve kontrendikasyon kabul edilen durumlar olarak kabul edilebilirler<sup>(227)</sup>.

### SORU 21: Grup 1'de bağ dokusu hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonda tanı ve tedavi yaklaşımı ne olmalıdır?

Otoimmün bağ dokusu hastalıkları (OBDH), immün sistemde fonksiyon bozukluğunun inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve fibrozis gibi mekanizmalarla organ hasarına yol açtığı heterojen bir hastalık grubudur. Kayıt sistemlerinden elde edilen veriler OBDH ve PAH (prekapiller PH, Grup 1) birlikteliğinin idiyopatik PAH'tan sonra ikinci sırada olduğunu ve olguların yaklaşık %25'ini kapsadığını göstermektedir<sup>(232)</sup>. En sık SSK da olmakla birlikte, (%75), PAH sistemik lupus eritematozus (SLE, %8-19), mikst bağ dokusu hastalığı (MBDH) (MBDH, %8-9) ve daha ender olarak romatoid artrit, dermatomyozit/polimiyozit, farklılaşmamış bağ dokusu hastalığı ve Sjögren sendromu seyri de görülebilir<sup>(233)</sup>.

Otoimmün bağ dokusu hastalıkları seyri de PH gelişiminde farklı etyopatogenetik mekanizmalar ön

plana çıkabilir. Pulmoner vaskülopatiyeye bağlı olan PAH dışında, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ile birlikte, PH, post-kapiller venüllerin etkilenmesi (PVOD), KTEPH (Örneğin, antifosfolipid sendromu), arterit (Örneğin, SLE, Takayasu arteriti) veya sol kalp hastalığına bağlı PH görülebilir<sup>(1)</sup>. SSK'da hastaların yaklaşık %10'unda PAH gelişimi gözlenmektedir<sup>(1,232,234)</sup>. Asya kıtasında SLE'ye bağlı PAH'ın da sık olduğunu gösteren veriler bulunmakla birlikte, SSK dışındaki veriler yeterli değildir<sup>(232,236)</sup>. İdiyopatik PAH ile karşılaştırıldığında, SSK-PAH hastalarında kadın hasta ağırlığı, ortalama yaşın yüksek oluşu ve kötü prognoz dikkat çekicidir. SSK'da en önemli ölüm nedenleri interstisyel akciğer hastalığı ve PAH'tır<sup>(232,235)</sup>. SSK-PAH hastalarında tanı sırasında ileri fonksiyonel sınıf, hemodinamik verilerin bozukluğu, ileri yaş (>60 yaş), erkek cins, perikard efüzyonu ve DL<sub>co</sub>'nun belirgin azalmış bulunmasının mortalite için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir<sup>(31)</sup>.

Eldeki veriler OBDH-PAH hastalarında prognozu düzeltmek için erken tanı, hastaların yakından izlenmesi ve etkili tedavilerin uygulanması gerekliliğini göstermektedir. OBDH-PAH tanısında sistematik bir yaklaşım uygulanmalı: a) Sağ kalp kataterizasyonu ve hemodinamik değerlendirme ile PH kanıtlanmalıdır. b) PH'ye yol açan ana mekanizma (lar) belirlenmeli. c) Fonksiyonel ve hemodinamik olarak hastalığın şiddeti ortaya konmalıdır. Bütün bu aşamalar multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Grup 1 PAH düşünülen hastalarda KTEPH ve PVOH'nin yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ile ekarte edilmesi önemlidir. YÇBT ile İAH saptanan SSK'lı olgularda ilave olarak PAH (pulmoner vaskülopati) bulunması da olasıdır<sup>(232)</sup>. SLE'li hastalarda ise pulmoner vaskülit ve/veya tromboembolik hastalık ön planda düşünülmelidir.

Pulmoner hipertansiyon tanısında invazif olmayan yöntemlerin sınırları OBDH'da da iyi bilinmektedir ve genel olarak PH şüphesi olan hastalarda SKK kararı için eşğin düşük olması gerektiği kabul edilmektedir<sup>(232)</sup>. Semptomatik hastaların değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem transtorasik ekokardiyografidir (TTE). TTE ile elde edilen sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) değerleri, zirve TYAH belirlenmesine dayanmakta ve hastaların önemli bir bölümünde PH değerlendirmesinde yeterli olmamaktadır. SKK

için hasta seçiminde kesinlikle sağ kalp boşlukları ve pulmoner arterle ilgili ekokardiyografik ölçümler de dikkate alınmalıdır. TTE'ye ek olarak SFT'ler (FVC, DL<sub>CO</sub>) ve miyokard disfonksiyonunu gösteren BNP/pro-BNP ölçümleri de kullanılmalıdır<sup>(1,232)</sup>.

Otoimmün bağ dokusu hastalığı olan bir hastada zirve TYAH >3.4 m/s, ilave TTE bulguları ile birlikte zirve TYAH >2.9 üzerinde ise SKK önerilmektedir. TTE'de ek bulguları olan ve zirve TYAH değeri 2.8 m/s altındaki olgular veya bu bulgular olmadan zirve TYAH 2.9-3.4 m/s arasındaki oldular da SKK yapılması düşünülmelidir. Açıklanamayan dispne, DL<sub>CO</sub> değerlerinde belirgin düşüş ve NT-ProBNP değerlerinde artış PH olasılığını destekler<sup>(232)</sup>. Diğer PAH gruplarının aksine OBDH-PAH olgularında SKK sırasında akut vazoreaktivite testi yapılması, pozitif olguların oranının ihmal edilebilecek kadar düşük olması (>%1) ve KKB ile tedavinin bu grupta önerilmemesi nedeniyle gerekli değildir<sup>(232)</sup>.

Otoimmün bağ dokusu hastalıkları seyrinde anemi, kas-iskelet sistemi tutulumu ve ateş, halsizlik gibi sistemik klinik özellikler nedeniyle eforla ortaya çıkan dispnenin erken tanıda duyarlılık güvenilirliği düşüktür. SSK'da vaskülopatiye bağlı PAH gelişimi riskinin yüksek olması nedeniyle asemptomatik hastalarda sistematik tarama yapılması önem kazanmıştır<sup>(1,237)</sup>. Tarama ile saptanan SSK-PAH hastalarında prognozun daha iyi olması erken tanı ya da olumlu prognoz ile ilgili olabilir. Asemptomatik hastalarda tarama için TTE en sık kullanılan yöntem olmakla birlikte, NT-pro-BNP (taramada sınır değer <210 pg/ml), DL<sub>CO</sub> (<%70) veya FVC/DL<sub>CO</sub> (1.6-2 arası oranlar denemiş, oran 2 olduğunda özgüllüğün yüksek olduğu saptanmıştır.) birlikte kullanılmalı ve yılda en az bir kez değerlendirilmelidir<sup>(1,237)</sup>. Yüksek riskli olduğu bilinen, hastalık süresi 3 yılın üzerinde ve DL<sub>CO</sub>'su beklenen değer %60'ından düşük olan hastalarda iki aşamalı DETECT algoritması kullanılabilir<sup>(17,237)</sup>.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişmiş olan hastaların bir bölümünde OBDH bulgularının gözden kaçabileceği ya da belirgin olmayabileceği dikkate alınmalıdır. Ancak dikkatli bir romatolojik değerlendirme ve otoantikör tayini bu hastalara doğru tanı konmasını sağlayabilir<sup>(233,238)</sup>.

Otoimmün bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH hastalarında Grup 1 PAH yönetimi hastalığın sistemik özellikleri, çok sayıda organ-sistem tutulumları, gelişen organ hasarı ve ilaç kullanımının çeşitliliği nedeniyle İPAH'a göre çok daha karmaşıktır<sup>(1)</sup>. OBDH'da immünsupresif tedaviler sıklıkla kullanılmasına karşın PAH gelişen hastalar içinde yalnızca SLE ve benzer özellikler taşıyan mikst bağ dokusu hastalığı tanısı olanlarda immünsupresif tedavi (genellikle iv siklofosamid ve kortikosteroid) yararlı olabilir<sup>(192)</sup>. OBDH-PAH grubunda ve özellikle SSK-PAH hastalarında İPAH'a benzer algoritma kullanılabilir fakat tek başına KKB ile uzun dönem olumlu sonuç çok enderdir ve bu uygulama tercih edilmemelidir<sup>(1)</sup>. Ayrıca SSK-PAH hastalarında oral antikolagülan kullanımı kanama olasılığının yüksekliği nedeniyle tromboz eğilimi ön planda değilse önerilmemektedir<sup>(1)</sup>.

Grup 1 PAH konusunda prostasiklin, endotelin-1 (Örneğin, bosentan) ve nitrik oksit/prostasiklin yolaklarına etki (Örneğin, sildenafil, treprostinil, epoprostenol) eden spesifik tedaviler geliştirilmiş ve klinik kullanıma girmiştir. Bu tedavilerle ilgili olarak yapılan RKÇ'larda hasta gruplarının yaklaşık üçte biri OBDH-PAH (ön planda SSK-PAH) olan hastalardır. Bu çalışmalar OBDH-PAH grubundaki bağımsız etkinliği ortaya koyacak güçte çalışmalar değildir ve özellikle oral ilaçlarda etki gücü OBDH-PAH grubunda daha azdır ancak yapılan alt analizler etki yönünün olumlu olduğunu yani egzersiz kapasitesinde artışı ve mortalitede azalmayı göstermektedir<sup>(1,232,239)</sup>. Egzersiz kapasitesindeki değişiklikleri gösteren 6DYT'nin sistemik sorunları belirgin olan SSK-PAH hastalarındaki değeri tartışmalıdır<sup>(240)</sup>. Bu nedenle son yıllarda RKÇ'de ciddi morbidite ve mortaliteyi içeren sonlanma noktaları ve uzun çalışma süreleri ön plana çıkmıştır. Bir önemli yenilik de çalışmaya giren hastaların önceden almakta oldukları spesifik tedavileri almayı sürdürmeleri, yani çalışma ilacının kombine tedavinin parçası olarak kullanılmasındır<sup>(152)</sup>.

Son PH dünya sempozyumunda PH'nin hemodinamik tanımında yapılan değişiklikler PH sınırının SKK'da ortalama PAB 20 mmHg olarak belirlenmesinin klinik pratik ve tedavi yaklaşımı ile ilgili sonuçları tam olarak bilinmemektedir<sup>(241)</sup>. Bu sınır bir grup hastada erken tanı

olanağı sağlamakla birlikte, onaylanmış olan tedavilerin çeşitli yararlarının 25 mmHg ve üzerinde oPAB olan hastalar için geçerli olduğu unutulmamalıdır. PAH riski yüksek ve oPAB 21-24 (sınırdaki PAH olarak tanımlanan) olan SSK hastalarında yapılan bir çalışmada medyan 4 yıllık takipte önemli sayıda hastada (risk 3.7 kat) ortalama PAB 25 mmHg ve üzerinde bulunmuş ve bazı hastalarda başlanan tedavi mortaliteyi engelleyememiştir<sup>(12)</sup>. Yeni tanılamada 3 ve üzeri olarak belirlenen PVD'in sınırının SSK hastaları için yüksek olduğunu düşündüren hemodinamik verilerde bildirilmiştir<sup>(242)</sup>.

Sonuç olarak, Grup 1 PH (PAH) OBDH ve özellikle SSK hastalarında morbidite ve mortalitesi yüksek bir tutulumdur. Solunum sistemi semptomları olan hastalarda PAH araştırılmalıdır. SSK seyrinde asemptomatik hastaların taranması (yıllık) ve PAH riski yüksek hastaların belirlenmesi için geliştirilmiş metotların çok disiplinli bir yaklaşım içinde uygulanması gerekmektedir. Bu konuda EKO, SFT'ler, biyobelirteçler (NT-pro-BNP) birlikte kullanılmalı ve SKK ile tanı kanıtlanmalıdır. Çakışma özellikleri (SLE benzeri) olan hastalar belirlenmeli ve bu hasta grubunun immünsupresif tedavilerden yararlanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Grup 1 PH hastalarının bir bölümünde OBDH bulgularının belirgin olmayabileceği dikkate alınarak şüpheli hastalarda romatoloji konsültasyonu yapılmalıdır. Tanı sonrası kılavuzlardaki risk değerlendirmesi dikkate alınarak prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiş olan ERA, PD-5 inhibitörü, prostasiklin yolunu etkileyen ilaçlar ve guanilat siklaz agonisti seçilebilir. Progresyon riski yüksek hastalarda kombine ya da sıralı kombine tedaviler tercih edilmelidir. Uygun medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalar akciğer transplantasyonu açısından değerlendirilebilir. Grup 1 PAH ile ilgili tedaviler gören OBDH bu konuda deneyimi olan ve çok disiplinli yaklaşıma sahip merkezler tarafından izlenmelidir.

**SORU 22: Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda (Grup 2) hastalarının fenotipik değerlendirmesi nasıl yapılmalıdır? Pulmoner hipertansiyon için kimlere kateter ve yüklem testleri yapılmalı? Grup 2'de pulmoner hipertansiyon spesifik tedavinin yeri nedir?**

Pulmoner hipertansiyon; sol kalp hastalıklarında

(SKH), sol kalbin doluş basınçlarında, özellikle sol atriyal basınçta meydana gelen artışın pasif bir yansıması sonucu sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Aşırı SKH olan düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetersizliği (DEFKY), valvüler patolojili vb. olgulardan ziyade özellikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY) hastaları, değerlendirme aşamasında yanlış tanı olarak Grup 1 hasta sınıfında değerlendirilmesi olası kompleks hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu ve benzeri sorunların aşılması amacıyla SKH-PH hemodinamik olarak yeniden tanımlanmış, ayırıcı tanıda yararlanmak üzere 3 aşamalı bir algoritma önerisinde bulunulmuştur. Bu algoritma: 1) Spesifik olarak "sol kalp" fenotipini tanımlama, 2) SKH-PH hastalarını katetere yönlendirme öncesinde non-invaziv olarak test-öncesi olasılığın hesaplanması, 3) Hemodinamik karakterizasyon sonucu SKK esnasında seçilmiş hasta grubunda ayırıcı tanıda yararlanılacak provokatif testleri uygulama aşamalarını içermektedir<sup>(243)</sup>.

Hemodinamik tanılamada hastalar izole post-kapiller PH (İpk-PH) ve kombine pre+post-kapiller (Kpk-PH) olarak sınıflandırılmıştır. İzole post-kapiller PH grubunda pulmoner kapiller uç basınç (PKUB) >15 mmHg ve oPAB >20 mmHg ve PVD <3 WU; Kpk-PH grubunda ise PKUB >15 mmHg ve oPAB >20 mmHg ve PVD >3 WU olarak hemodinamik tanımlama yapılmıştır. Klinik olarak SKH'ya bağlı PH 3 sınıfta ele alınmıştır: 1) Korunmuş EF'li kalp yetersizliği, 2) Düşük EF'li kalp yetersizliği, 3) Valvüler kalp hastalığına bağlı PH<sup>(243)</sup>. Özellikle KEFKY ile Grup 1 ve 4 arasında ayırmanın sağlanmasında güçlük yaşanabilir. Grup 1 hastalarda geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri eşlik edebilir veya sistemik skleroz hastalarında sol ventrikül tutulumu da görülebilir veya Grup 4 hastalarda pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı PKUB ölçümleri zorlaşabilir veya kardiyak tutulumla ilgili yüksek ölçülebilir veya KEFKY ve KEFKY'ye bağlı PH hastalarında akciğer DL<sub>CO</sub> düşebilir. Bu gibi birbiriyle kesişim gösteren bulgular, hastanın yanlış sınıflandırılmasına yol açabilmektedir. Bu ayırmanın net olarak yapılabilmesi amacıyla hastaların test-öncesi olasılık hesaplaması önerisinde bulunulmuş ve uygun hastaların SKK'ne yönlendirilmesi amaçlanmıştır (Tablo 16).

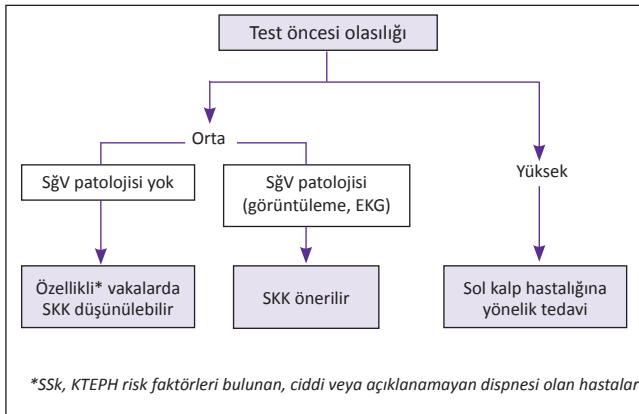
Tablo 16. Sol kalp hastalıklarının fenotipinin test-öncesi olasılık değerlendirmesi.

SKH fenotip test öncesi olasılığı	Yüksek olasılıklı	Orta olasılıklı	Düşük olasılıklı
Yaş	> 70 yıl	60-70 yıl	<60 yıl
Obezite, HT, dislipidemi, glukoz intoleransı, diyabet	>2	1 veya 2	Yok
Geçirilmiş kardiyak girişim	Var	Yok	Yok
Atrial fibrilasyon	Mevcut	Öyküsü var fakat mevcut değil	Yok
Yapısal sol kalp hastalığı	Mevcut	Yok	Yok
EKG	SBBB veya SVH	Sınırdaki SVH	Normal SğV strain
EKO	SA dilatasyonu Grade >2 mitral inflow	SA dilatasyonu yok Grade <2 mitral inflow	Yok E/e' <13
Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET)	Hafif artmış VE/VCO <sub>2</sub> eğimi Egzersiz ossilatuar ventilasyon	Artmış VE/VCO <sub>2</sub> eğimi veya Egzersiz ossilatuar ventilasyon	Yüksek VE/VCO <sub>2</sub> eğimi Egzersiz ossilatuar ventilasyonu yok
Kardiyak MR	SA strain/SA/SğA >1		Sol kalp patolojisi yok

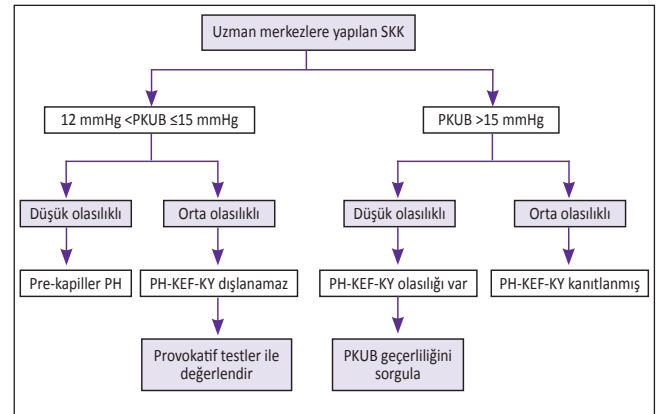
HT: hipertansiyon; EKG: elektrokardiyografi; SBBB: sol dal bloğu; SVH: sol ventrikül hipertrofisi; SğV: sağ ventrikül; SA: sol atriyum; MR: manyetik rezonans; SğA: sağ atriyum.

Test öncesi olasılığı SKH açısından yüksek olasılıklı olan grupta sonraki aşama olan SKK geçilmeksizin alta yatan hastalığa yönelik tedavi verilmesi önerilmektedir. Orta olasılıklı olan grupta ise, SğV patolojisi yok ise Grup 1 için risk faktörleri bulunanlar veya Grup 4 hastalar ile açıklanamayan dispnesi olan hastalar ve orta riskli olup, SğV patolojisi bulunanların SKK'ya yönlendirilmesi önerilmektedir (Şekil 3)<sup>(243)</sup>.

Yapılan SKK sonucu PKUB ölçümleri ek provokatif testlerin gerekliliği konusunda yol gösterici rol oynar. Eğer PKUB orta riskli grupta ise SKH kanıtlanmış kabul edilir. Düşük olasılıklı grupta PKUB yüksek ölçülüyorsa ölçümler sorgulanmalıdır. PKUB 13-15 mmHg arasında olan hastalarda eğer SKH açısından düşük olasılıklı ise hastada pre-kapiller PH düşünülür. Eğer hasta orta riskli ise provokatif testler bu hasta grubunda devreye girer (Şekil 4)<sup>(243)</sup>.



Şekil 3. Test öncesi olasılık hesaplamasına göre SKK kararı.



Şekil 4. PKUB sonuçlarının yorumlanması.

Orta riskli hastada PKUB 13-15 mmHg arasında ise 500 ml salin 5 dk sürede hızla hastaya yüklenir, ardından ölçülen PKUB >18 mmHg olarak ölçülür ise hastada ön planda overt bir SKH hastalığı olduğu düşünülür.

Bugünlerde SKH-PH grubunda tasarlanmış çok merkezli PAH spesifik ilaçların sınındığı bir çalışma bulunmamaktadır. Düşük EF'li kalp yetersizliği-PH hastalarında yapılan ENABLE çalışmasında, bosentan, SOCRATES çalışmasında ise vericiguat; egzersiz kapasitesi, biyobelirteçler, fonksiyonel sınıf üzerinde olumlu bir etki gösterememiştir<sup>(244,245)</sup>. MELODY-1 çalışmasında, Kpk-PH hastalarında ise macitentan kullanımının sıvı retansiyonuna yol açtığı görülmüştür<sup>(246)</sup>. SIOVAC çalışmasında ise valvüler girişim sonrası PH saptanan hastalarda sildenafil kullanımının artmış mortalite ve klinik kötüleşme ile ilişkili olduğu görülmüştür<sup>(247)</sup>. Grup 2 hastalarda PAH spesifik ajanların kullanılması önerilmemektedir. Grup 2 hastalarda tedavi; altta yatan hastalığa yönelik olmalıdır<sup>(1,243)</sup>.

### SORU 23: Grup 3 pulmoner hipertansiyonda tanı ve tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?

Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon Grup 3 olarak tanımlanmaktadır (Tablo 17). Bu grupta en sık PH nedenleri KOAH, İAH, kombine pulmoner fibrozis amfizem ve obstrüktif

uyku apne sendromudur<sup>(1)</sup>. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında ciddi PH %1-5, idiyoPATİK interstisyel pnömonilerde ise %30-50 civarındadır. Kombine fibrozis amfizem birlikteliği olan hastaların %50'sinde PH olup, olguların 2/3'si ciddi PH'a sahiptir. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların ise %27-47'sinde PH bildirilmiştir<sup>(248)</sup>.

Akciğer hastalıklarında genellikle PH hafif derecede izlenir fakat PH'un klinik tabloya eklenmesi her zaman kötü prognoz ile ilişkilidir. Grup 3 PH, tüm PH grupları içerisinde en düşük sağkalım oranlarına sahip olan gruptur<sup>(249)</sup>.

Bu hastalarda ağır derecede pulmoner hipertansiyon saptandığında, sol kalp yetersizliği ve KTEPH gibi diğer PH nedenlerinin ekarte edilmesi gereklidir. Altta yatan akciğer hastalığı hafif derecede olmasına rağmen, ağır PH saptanan hastalarda Grup 1 ve Grup 3 PH ayırımı yapmak çok güç olabilir. Bu hastaların uzman merkezlere yönlendirilmesi özellikle önemlidir<sup>(1)</sup>.

Klinik, radyolojik ve fonksiyonel bazı bulgular, kronik akciğer hastalığı olan kişilerde eşlik eden PH varlığından şüphelenmemizi sağlayabilir (Tablo 18). Bu hastalarda PH taraması için yapılması gereken ilk tetkik EKO'dur<sup>(250)</sup>.

Tablo 17. Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH nedenleri.

Obstrüktif Akciğer Hastalıkları	İnterstisyel Akciğer Hastalıkları	Mikst Obstrüktif / Restriktif Yapıda Akciğer Hastalıkları	Akciğer Hastalığı Olmadan Alveoler Hipoksi	Gelişimsel Akciğer Hastalıkları
KOAH	İdiyoPATİK interstisyel pnömoniler	Kombine pulmoner fibrozis amfizem	Uyku ile ilişkili hastalıklar	Konjenital akciğer hastalıkları
Bronşiolitis obliterans	Kronik hipersensitivite pnömonisi	Kistik fibroz ve non kistik fibroz bronşektazi	Göğüs duvarı anomalileri	Bronkopulmoner displazi
	Meslek hastalıkları	Lenfanjiyomiyomatozis	Obezite hipoventilasyon	
		Sarkoidoz	Kronik yüksek irtifa maruziyet	
		Diğer destrüktif akciğer hastalıkları	Diğer alveoler hipoventilasyon hastalıkları	

Tablo 18. Grup 3 PH düşündürülen klinik ve laboratuvar bulguları.

	Bulgu
<b>Klinik</b>	Nefes darlığı (altta yatan akciğer hastalığı şiddeti ile orantısız), sert P2, sağ kalp yetersizliği bulguları
<b>SFT</b>	Nispeten korunmuş FVC/FEV <sub>1</sub> değerleri (KOA: FEV <sub>1</sub> > %60, İAH: FVC > %70) ve düşük DL <sub>CO</sub> (< %40)
<b>EKG</b>	Sağ aks deviasyonu
<b>Radyoloji</b>	Parankimde hafif etkilenme, pulmoner arter genişlemesi, toraks BT'de ana pulmoner arter/aort çap oranı >1
<b>Biyobelirteç</b>	BNP ve/veya NT-proBNP yüksekliği
<b>Egzersiz testi</b>	6DYM'nde azalma, egzersizde desatürasyon, KPET'nde korunmuş ventilasyon rezervi

Tanının kesinleştirilmesinde altın standart sağ kalp kateterizasyonudur. Fakat kateter yapılması hastanın tedavisi veya hastalık yönetimi açısından bir değişikliğe neden olmayacaksa SKK yapılması önerilmez<sup>(1,250)</sup>. Bu hastalarda sağ kalp kateterizasyonunun transplantasyon planlandığında, altta yatan sol kalp hastalığı şüphesinde, klinik çalışmalara katılım veya spesifik tedavi kullanılması açısından aday hasta değerlendirilmesi durumlarında yapılması önerilmektedir.

Grup 3 PH hastaları için hâlen spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. KKB gibi vazodilatörlerin kullanılması, hipoksik vazokonstriksiyonu önleyerek gaz alış-verişini olumsuz etkileyeceğinden önerilmemektedir<sup>(1)</sup>.

Altta yatan hastalığın tedavisi, oksijen tedavisi ve PR tedavinin en önemli bileşenleridir<sup>(250)</sup>. Hipoksemi varlığında uzun süreli oksijen tedavisi kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte, uzun süreli oksijen tedavisinin PH progresyonunu yavaşlattığı yalnızca KOAH'da ortaya konmuştur, diğer akciğer hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonda olumlu etkisi olduğu kesin kanıtlanamamıştır<sup>(250,251)</sup>.

Grup 3 PH hastalarında spesifik tedavi ile ilgili yayınlanmış RKÇ, genel olarak az sayıda hasta içermektedir ve hastalığı düzelttiğine dair kanıtlar bulunamamıştır. Bu nedenle Grup 3 PH'de PAH spesifik tedavilerin yeri yoktur, kullanılmaları önerilmez<sup>(1,252)</sup>. Grup 3 PH hastalarında spesifik tedavinin etkinliğinin belirlenmesi için gelecek çalışmalar gereklidir. Bu nedenle şiddetli PH saptanan hastaların pulmoner HT uzman merkezlerine yönlendirilmeleri önerilmektedir (Tablo 19)<sup>(253)</sup>.

Tablo 19. Grup 3 PH'de tedavi yaklaşımı.

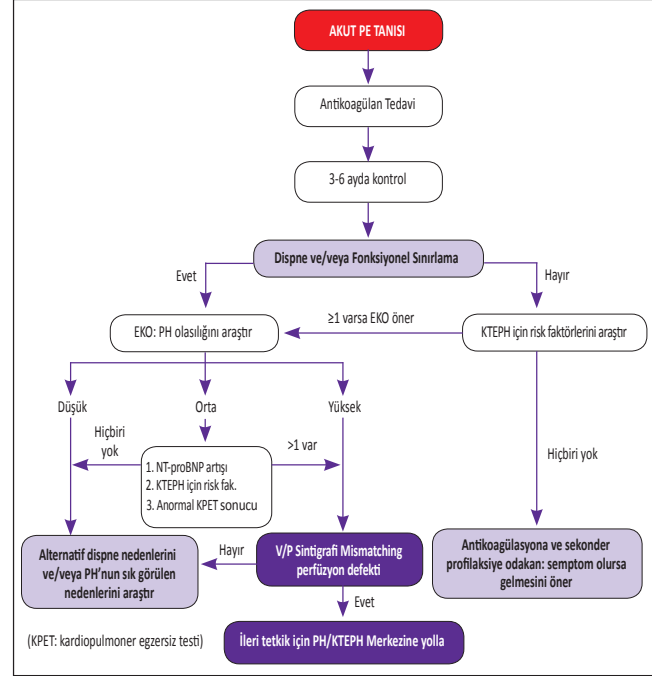
		Grup 1 PH Lehine	Grup 3 PH Lehine
<b>SFT</b>	<b>Obstrüktif (FEV<sub>1</sub>)</b>	FEV <sub>1</sub> > %60,	FEV <sub>1</sub> < %60,
	<b>Restriktif (FVC)</b>	FVC > %70 DL <sub>CO</sub> çok düşük	FVC < %70 DL <sub>CO</sub> hastalık ağırlığı ile uyumlu
<b>Toraks Tomografisi Bulguları</b>		Minimal değişiklikler	Yaygın değişiklikler
<b>Sonuç</b>		Grup 1 PH	Grup 3 PH
<b>Öneri</b>		Uzman merkezde PAH spesifik tedavi	Uzman merkeze yönlendir - <b>oPAB 25-34 mmHg</b> ; PAH spesifik tedavi önerilmez. Rehabilitasyon düşün. - <b>oPAB ≥ 35 mmHg</b> ; Hastaya göre yaklaşım, prognoz kötü. Kayıt çalışması ve RCT gerekli.

**Özet:** Grup 3 PH akciğer hastalıklarına bağlı PH olup, prognozu en kötü olan PH grubudur. Akciğer hastalıklarında eşlik eden PH tanısı için öncelikle klinik, fonksiyonel ve radyolojik olarak PH düşündürülen semptom ve bulguların varlığına dikkat etmek, tarama yöntemi olarak da öncelikle EKO'yu tercih etmek önerilir. Hastanın tedavisine bir katkısı olamayacaksa SKK önerilmez. Tedavide en önemli basamak altta yatan hastalığın etkin tedavisidir. Hipoksemi varlığında uzun süreli oksijen tedavisi uygulanmalıdır. Grup 3 PH hastalarında PAH spesifik tedavinin yeri yoktur.

**SORU 24: Hangi hastalarda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyondan şüphelenilmelidir? Akut pulmoner emboli geçiren hangi hastalar kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon için risk taşımaktadır?**

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, pulmoner arterlerin organize olmuş trombüslerle kalıcı obstrüksiyonu, buna bağlı olarak kan akımının dağılımında değişiklik ve pulmoner mikrovasküler yatakta sekonder yapılanma ile gelişen pulmoner hipertansiyondur. PE atağından sonraki ilk 2 yılda kümülatif insidans %0.1-9.1 arasında değişmektedir<sup>(254)</sup>. Akut emboli öyküsü olguların %75'inde vardır<sup>(255)</sup>. Akut PE atağını takiben en az 3 ay antikoagulan tedavi aldıktan sonra hastalar 3-6 içinde KTEPH açısından değerlendirilmelidir<sup>(256)</sup>. Eğer hasta dispne ve/veya fonksiyonel olarak kısıtlılık tanımlıyorsa EKO ile PH olasılığı araştırılmalıdır. Dispne ve/veya fonksiyonel olarak kısıtlılık tanımlamayanlarda ise aşağıda belirtilen KTEPH risk faktörlerinden  $\geq 1$  varsa EKO önerilmektedir (Tablo 20)<sup>(256)</sup>. Ekokardiyografide PH olasılığı yüksek olarak belirlenenlerde KTEPH'den şüphelenmeli ve V/P sintigrafisi istenmelidir. EKO'da PH olasılığı orta düzeyde olarak belirlenmişse, 1- NT-

proBNP artışı, 2- KTEPH için risk faktörü 3- anormal KPET şeklindeki maddelerden  $>1$  pozitif olanlarda yine, KTEPH şüphesi ile V/P istenmesi önerilmektedir (Şekil 5)<sup>(256)</sup>.



**Şekil 5.** EKO; ekokardiyografi, PH; pulmoner hipertansiyon, KTEPH; kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, NT-proBNP; N-terminal pro-beyin natriuretik peptid, V/P; ventilasyon perfüzyon.

**Tablo 20. KTEPH için risk faktörleri.**

Akut PE tanısı sırasında saptanan risk faktörleri	PE tanısı sırasında veya 3-6 aylık takipte saptanan eşlik eden hastalıklar ve durumlar
Geçirilmiş PE veya DVT atakları	Ventrikulo-atrial şantlar
BTPA'da geniş pulmoner arteriel trombüsler	İnfekte kronik iv kateter veya kalp pili
EKO'da: PH-SğV disfonksiyonu bulguları, BTPA'da SğV/LV $>1$	Splenektomi hikayesi
BTPA'da; kronik tromboembolik hastalığı düşündüren bulgular	Trombofili; özellikle <b>antifosfolipid antikor sendromu ve yüksek faktör VIII düzeyi</b>
	0 kan grubu harici kan grupları <b>Tiroid hormonu ile tedavi edilen hipotiroidizm</b> <b>Kanser hikayesi</b> Myeloproliferatif hastalıklar İnflamatuvar barsak hastalıkları Kronik osteomyelit

**SORU 25: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda tanı ve tedavi yaklaşımı nedir?**

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanısı aşağıdaki kriterlerin varlığında konulabilmektedir:

- Önceden bilinen PE atağı olsun ya da olmasın; sintigrafide en az segmental düzeyde perfüzyon defektlerinin pulmoner BT'de ve/veya MR anjiyografide ve/veya pulmoner anjiyografide intraluminal dolun defektleriyle beraber olması,
- Sağ kalp kateterizasyonu ile PH pulmoner tanısının kesinleştirilmesi, istirahat durumunda oPAB  $\geq 25$  mmHg ve PKUB'nin 15 mmHg'nin altında olması,
- Bu bulguların hasta en az 3 ay süre ile etkili antikoagulan kullandıktan sonra elde edilmiş olması gerekmektedir.

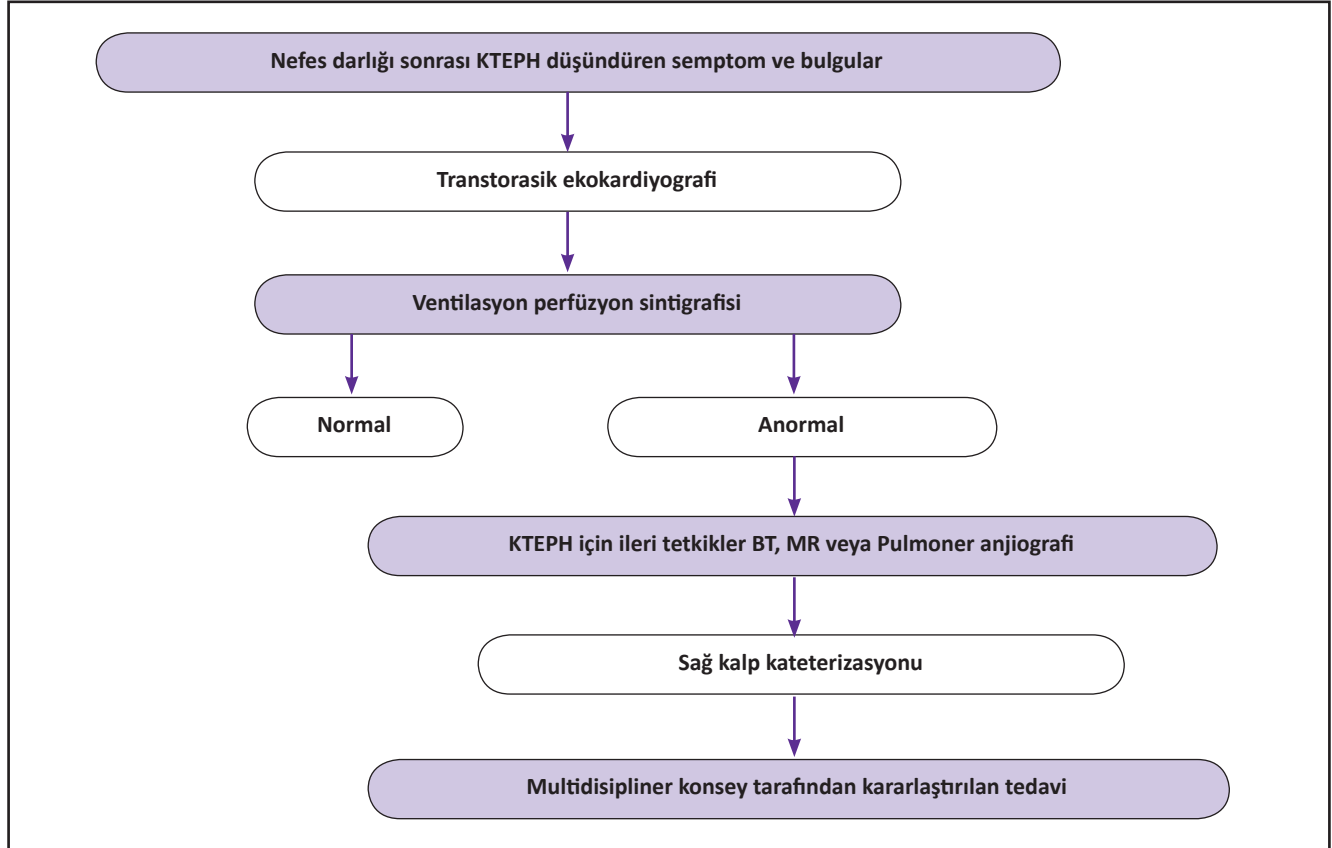
Tanı için değişik algoritmalar geliştirilmekle birlikte, V/P sintigrafisi KTEPH teşhisinde ilk adım olarak görülmekte olup, normal V/P sintigrafisi KTEPH tanısını dışlar<sup>(23,257-261)</sup>.

Bilgisayarlı tomografide, intraluminal dolum defekti dışında trombüsün damar duvarına paralel seyretmesi ve geniş açı yapması, poststenotik dilatasyon veya anevrizma, ağ ve bant gibi oluşumlar, mozaik perfüzyon, trombüs içerisinde rekanalizasyon ya da kalsifikasyon gibi KTEPH düşündürecek bulgular saptanabilir. Son dönemde başarı ile uygulanan dual enerji bilgisayarlı tomografi, aynı zamanda perfüzyon defektlerini gösterebilmesi açısından da değerli bilgiler vermektedir. Pulmoner anjiyografi ise iki planda çekilmesi gereken ve cerrahi operabilite veya girişimsel tedavilerin uygulanabilirliği açısından çok önemli diagnostik değere sahiptir.

Sağ kalp kateterizasyonu ise tanısal algoritmada kesin tanının konduğu bir tetkik olarak yerini almıştır (Şekil 6)<sup>(23,257,164)</sup>.

Preoperatif ve postoperatif pulmoner arter basıncı ve direnci prognozu belirleyen önemli parametrelerden olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

Kronik tromboembolik PH'de tedavi kararı göğüs hastalıkları; kardiyoji, cerrahi, radyoloji, nükleer tıp, anestezi ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan multidisipliner bir yaklaşımla verilmelidir. Kronik tromboembolik PH tanısı konulan hastalarda küratif tedavi pulmoner endarterektomi (PEA) ameliyatıdır. Dünyada ve ülkemizde farkındalığın artması ile giderek yaygınlaşmaya başlayan bu ameliyat, görüntüleme ve tanı yöntemlerindeki gelişmeler, kalp damar cerrahisinde miyokard koruma tekniklerindeki ilerlemeler, postoperatif bakımda yardımcı destek sistemlerindeki ilerlemeler sayesinde düşük mortalite ile uygulanabilmektedir. Hastanın semptomlarının şiddeti, PH'nin derecesi ve sağ ventrikül önemli kriterlerdir. Ameliyat kararı verirken en önemli parametre pulmoner hipertansiyonun ve sağ ventrikül yetersizliğinin derecesi ile obstrüksiyonun seviyesi ve ulaşılabilirliğidir. Genelleme yapmak gerekirse hastalık pulmoner arterin ana dalları, lobar arterler hatta segmental arterlerde ise cerrahi olarak kronik trombüs materyalinin temizlenmesi



Şekil 6. KTEPH'de tanı yaklaşımı<sup>(257,262)</sup>.

güvenli kabul edilir<sup>(260,263-265)</sup>. Eşlik eden koroner arter hastalığı veya kalp kapak hastalığı gibi patolojiler pulmoner endarterektomi ameliyatında kullanılması son derece gerekli olan total sirkülasyonun arrest döneminden çıkıp hastanın ısınma süresinde gerçekleştirilmesi olası olan işlemlerdir<sup>(264,265)</sup>. Pulmoner endarterektomi ameliyatlarından sonra çıkarılan materyaller üzerinden bir sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflama aslında tamamen cerrahi bir sınıflama olup, radyolojik veya görüntüleme ile belirlenen bir sınıflama değildir. Buna göre 4 sınıflama mevcuttur. Seviye 1 hastalık ana pulmoner arterlerin birinde tıkaçıcı materyalin bulunduğu ve diseksiyon planının ana pulmoner arterlerden en az birinden başladığı hastalığı tanımlar. Bu grupta, ana pulmoner arterlerden birinin obstrükte olduğu ve geri kalan akciğerin perfüze olmadığı özel bir grup seviye 1 C olarak adlandırılır. Seviye 2 hastalık ise intimada kalınlaşma ve fibrozis ile lobar arter seviyesinden başlayan organize trombus varlığı ile karakterizedir. Seviye 3 hastalık, cerrahi olarak zor hastalık grubu kabul edilerek distal segmental arterlerden başlayan fibroz, intimada ağlar ve pıhtılı ya da pıhtısız kalınlaşma görülür. Seviye 4 hastalık ise subsegmental seviyeden başlayan ve çok distal hastalık olarak kabul edilen gruptur<sup>(264,265)</sup>.

Kronik tromboembolik PH'de klasik medikal tedavi diüretik, oksijen tedavisi ve yaşam boyu antikoagulan tedaviden oluşmaktadır. Çözünür guanilat siklaz stimulatörü olan ve oral olarak kullanılan riociguat inoperabl olgularda veya cerrahi sonrası rekürren veya persistan PH tedavisinde kullanılan onaylanmış tek ilaçtır. Başlangıç dozu günde 3 kez, 0.5 mg'dır. Yan etkiler kontrol edilerek, titre edilip doz artırılarak, optimum doz olan günde 3 kez 2.5 mg'a ulaşılmalıdır. Kronik tromboembolik PH'da medikal tedavi esas olarak 3 hasta grubunda düşünülmelidir.

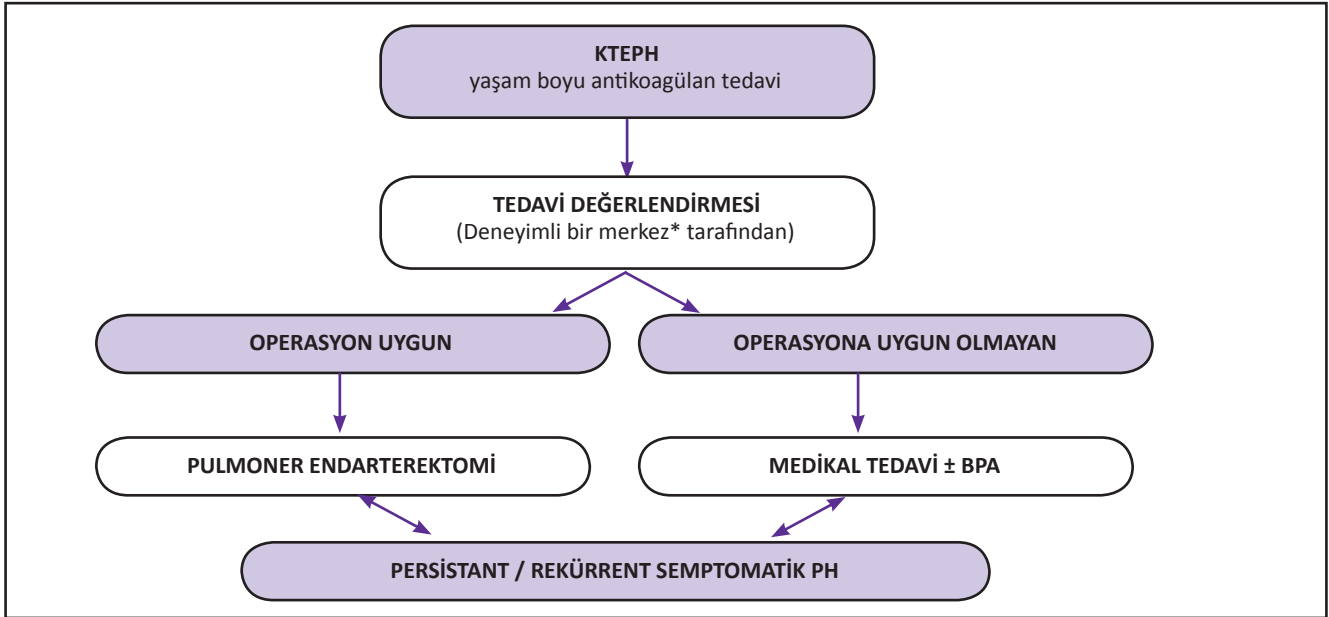
1. Endarterektomi materyalinin çok distalde kalması nedeni ile anatomik olarak endarterektomiye uygun olmayan hastalar
2. Endarterektomi sonrası persistan pulmoner hipertansiyonu olan hastalar
3. Eşlik eden komorbid durumlar nedeniyle PEA'nin

kontrendike olduğu hastalar (ciddi pulmoner parankimal hastalık, morbid obezite hepatik veya renal disfonksiyon, kontrol edilemeyen diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, geçirilmiş mediasten cerrahisi nedeni ile yapışıklıkların fazla olduğu "hostile" toraks kabul edilen hastalar) ve ameliyat olmak istemeyen hastalar<sup>(257,260,264)</sup>.

Kronik tromboembolik PH için birincil tedavi seçeneği cerrahi olmaya devam etmektedir. Bununla beraber, distal hastalıklarda ve postoperatif rezidüel pulmoner hipertansiyonda semi komplan balonlarla nispeten düşük basınçla (6-10 atm) uygulanan bir işlem olarak tedavi seçenekleri arasında yerini almıştır<sup>(266,267)</sup>. Bu tedavi için, potansiyel olarak küratif bir tedavi olan PEA ile karşılaştırıldığında uygun hasta seçim sürecini ele almak son derece önemlidir. Değişen sürelerde birkaç seansta uygulanan balon anjioplasti işleminde bazı riskler mevcut olup, özellikle damar rüptürü ve reperfüzyon akciğer hasarı başlıca komplikasyonlardan sayılabilir. Ayrıca, işlem şu anda, PEA ile karşılaştırıldığında uzun dönem takip sonuçları açısından sınırlıdır<sup>(23,257,268,269)</sup>. Endarterektomi, balon anjioplasti ve medikal tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı hastalarda da son seçenek olarak akciğer nakli düşünülmelidir<sup>(23,257)</sup>. Tedavi algoritması Şekil 7'de özetlenmiştir<sup>(262)</sup>.

#### Özet:

- Kronik tromboembolik PH tedavisinde PEA standart ve önerilen operasyon tekniği olarak kalmaya devam etmektedir.
- Operabilite multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirmelidir.
- Medikal tedavide birçok ilaçla ilgili yapılan ve umut vadeden çalışmalar olmakla birlikte, riociguat şu anda ön plandaki medikal tedavi olarak kabul edilmektedir.
- Perkütan pulmoner anjioplastinin rolü ileri değerlendirme gerektirir ve KTEPH tedavisi için PEA'yı tamamlayıcı bir rolü mevcuttur ancak kullanımı hâlen yaygın değildir.
- Ciddi postendarterektomi komplikasyonları olan hastalarda EKMO destekleyici önlem olarak yararlı olabilir ve PEA merkezlerinde standart bir bakım olarak kullanılmalıdır<sup>(257,267)</sup>.



\*Deneyimli Merkez: Klinisyen, cerrah, girişimsel işlemci, radyologdan oluşup yıllık >50 PEA, 100 Balonlu pulmoner anjiyoplasti (BPA) seansı yapan merkez

Şekil 7. KTEPH’de tedavi yaklaşımı<sup>(262)</sup>.

### SORU 26: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ile kronik tromboembolik hastalık arasındaki kavram farkı nedir? Tedavi yaklaşımı farklı mıdır?

Pulmoner endarterektomi konusunda uzmanlaşmış merkezler, artmış sağ kalım ve azalmış morbidite deneyimleri ile yaşlı hasta ve distal lezyon gibi yüksek riskli olgularda da başarılı ameliyatlara yapmaya başlamışlardır<sup>(270,271)</sup>. Yüksek riskli hasta profilinin bir ucunda da, pulmoner arter damarlarında yaygın kronik trombotik tıkanıklığı olan fakat istirahatta normale yakın pulmoner arter basınçlara sahip hastalar da bulunmaktadır<sup>(272,273)</sup>. Sağ kalp kataterizasyonu ile istirahatta ölçülen oPAB’nın 25 mmHg’dan düşük olduğu bu hasta grubu, kronik tromboembolik hastalık (KTEH) olarak tanımlanmıştır<sup>(262)</sup>.

Bu hastalarda, KTEPH benzeri semptomlar ve akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisinde perfüzyon defektleri görülür. Tek fark istirahatta PH olmamasıdır.

Altıncı Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu’nda PH tanımı için oPAB >20 mmHg ve pre-kapiller PH (oPAB >20 mmHg, PKUB ≤15 mmHg ve PVD ≥3

WU olarak önerilmiştir<sup>(2)</sup>. Pulmoner hipertansiyon tanımında, PAB’ın 25 mmHg’dan 20 mmHg’ya düşürülmesi için kuvvetli bilimsel kanıtlar olmasına rağmen, KTEPH ve KTEH için söz konusu kanıtlar şu an için bulunmamaktadır. Gelecekte bu yeni tanımlamalar Grup 4 PH için de kullanılabilir.

Kronik tromboembolik hastalıkta görülen azalmış egzersiz kapasitesi iki nedene bağlı açıklanmaktadır:

1. Egzersize bağlı PH: Pulmoner arter basınç-akım ilişkisindeki eğim artışı<sup>(274)</sup>,
2. Artmış ölü-boşluk ventilasyonu ve yetersiz ventilasyon: Artmış ölü boşluğu olan ventilasyon/perfüzyon dengesi bozulmuş hastalar, etkin solunum yapamazlar, KPET’de ortaya çıkan artmış ölü boşluk/tidal hacim oranı (VD/VT) ve akciğer ventilasyonunun (dk ventilasyon hacmi; VE), CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>) üretimine oranları artar (VE/VCO<sub>2</sub>)<sup>(275,276)</sup>.

Akut PE sonrası hastaların %30’unda yeni başlamış veya artmış dispne ve %50’sinde kalıcı perfüzyon defektleri görülür. Bu, KTEH hastalarının tanı almasını zorlaştırmaktadır<sup>(277,278)</sup>. Kronik tromboembolik hastalığın ayırıcı tanısında akciğer hastalıkları, sol kalp hastalığı, şişmanlık, anemi, depresyon ve kondüsyon

azalması gelmektedir<sup>(279)</sup>. Kardiyopulmoner egzersiz testleri ve ekokardiografik değerlendirmeler ile ayırıcı tanı yapılması önerilmektedir. Geçici kapsamlı KTEH tanımlaması Tablo 21’de verilmiştir.

Kronik tromboembolik hastalık ile ilgili yayınlar son yıllarda artmaktadır. Seçilmiş KTEH hastalarında PEA’nin etkinliği 42 ve 23 hastadan oluşan iki KTEH serisinde gösterilmiştir<sup>(272,273)</sup>. Ameliyat ile semptomların ve egzersiz toleransının iyileştirilerek sekonder küçük-damar vaskülopatisi ve sağ kalp yetersizliğini engellemek amaçlanır. Hastalarda 6. ayda ameliyat öncesine göre artmış fonksiyonel kapasite, 6DYT, iyileşmiş yaşam kalitesi ve sıfır mortalite bildirilmiştir. Kronik tromboembolik hastalık, PEA olmuş hastaların %4 ve %7’sini oluşturmaktadır. Bu iki merkezin deneyiminde, PEA sonrası mortalite görülmemiş olsa da cerrahi işlemin morbiditesi olan bir girişim olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle pulmoner endarterektominin yalnızca bu konuda uzmanlaşmış deneyimli merkezlerde (>50 olgu/yıl) yapılmasının önemini belirtilmektedir<sup>(270)</sup>. Diğer taraftan elimizde KTEH hastalarının KTEPH durumuna dönüşebileceğine dair bir bilgi yoktur. Şu an için KTEH hastalarının semptomatik rahatlatılması ve hastalığın daha iyi anlaşılmasına gereksinim vardır. Kronik tromboembolik PH tedavi kılavuzlarının KTEH için uygulanması önerilmemektedir<sup>(270)</sup>.

Sonuç olarak, akut PE öyküsü olan hastaların yaklaşık yarısında sintigrafi veya pulmoner bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile belirlenebilen trombus görülebilir. Efor dispnesi öyküsü olan bu hastalarda tanı koymak oldukça güçtür. Kılavuzlara geçmemiş olsa da, PE öyküsü ve açıklanamayan efor dispnesi olan hastalarda KPET yapılarak, KTEH tanısı koymak olasıdır. Sağ kalp kataterinde oPAB <25 mmHg olan bu hastalar da egzersiz altında oPAB değerlerinin arttığı görülür. Artmış VD/VT ve VE/VCO<sub>2</sub> değerleri tanıda yardımcıdır. Kronik tromboembolik hastalık tedavisinde uzman merkezlerde yapılan pulmoner endarterektomi ameliyatının, semptomların iyileşmesi ve yaşam kalitesinin artmasındaki etkinliği gösterilmiştir. Bununla beraber, bu hastalığın nasıl seyrettiği bilinmediğinden, KTEH konusundaki bilgi ve deneyimlerin artmasına gereksinim olduğu da bir gerçektir.

**SORU 27: Pulmoner hipertansiyon hastalarının preoperatif değerlendirmesinde nelere dikkat edilmeli; major cerrahi geçirecek olan hastada cerrahi öncesinde, cerrahi sırasında ve sonrasında pulmoner hipertansiyon tedavisinin yönetimi nasıl olmalıdır?**

Pulmoner hipertansiyonun, perioperatif komplikasyonlar, morbidite ve mortalite riskini arttırdığı bilinmektedir<sup>(280-285)</sup>. Bu hastaların perioperatif dönemdeki ilaç, sıvı tedavisinin ve otonom sinir

**Tablo 21. Kronik tromboembolik hastalık, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon karşılaştırması<sup>(262)</sup>.**

Tanı Kriteri	KTEPH	KTEH
Semptomlar	Efor dispnesi	Efor dispnesi
Pulmoner hipertansiyon	İstirahatta var	İstirahatta yok
Egzersiz sağ kalp kataterizasyonu		oPAB/kalp debisi eğrisi >3 mmHg/L/dk
V/P sintigrafisi	Uyumsuz perfüzyon defekti	Uyumsuz perfüzyon defekti
BTPA ya da DSA	KTEPH tipik bulguları	KTEPH tipik bulguları
KPET ya da spirometri		Diğer akciğer hastalıklarını dışlar
TTE		Sol kalp ve kapak hastalıklarını dışlar
Antikoagülasyon	En az 3 ay	En az 3 ay

BTPA: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi  
 DSA: Dijital Substraksiyon Anjiyografi  
 KPET: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi  
 TTE: Transtorasik Ekokardiografi

sistemdeki değişikliklerin etkisi ile kalbin önyük ve ardyük değişikliklerine hemodinamik yanıt oluşturması güçtür. Eklenen hipoksi, hiperkapni akut sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilmektedir. Sağ ventrikül sistolik basıncının, aortun sistolik basıncına yaklaşması ile sağ ventriküle sistolik koroner kan akışı azalır, sağ ventrikül yetersizliği ile sağ ventrikül diyastol sonu basıncı artar, diyastolik perfüzyon sınırlı duruma gelir, bu durum sağ ventrikül iskemisine katkıda bulunur. Sonuç olarak, sağ ventrikül fonksiyonu daha da kötüleşir, bu da kardiyak output ve sistemik kan basıncında azalma ve ölümle sonuçlanabilir<sup>(280,281,284,286,287)</sup>.

Preoperatif değerlendirme multidisipliner, PH konusunda deneyimli kardiyolog, göğüs hastalıkları uzmanı, operasyonu planlayan cerrah ve anestezi uzmanını içeren bir ekip yapısı ile kapsamlı bir şekilde yapılmalıdır<sup>(285)</sup>. Ayrıntılı öykü, eşlik eden hastalıkların belirlenmesi, fizik muayene ve serum böbrek fonksiyon testleri, natriüretik peptid, elektrokardiyogram, SFT'ler ve akciğer grafisini içeren ayrıntılı laboratuvar testlerinin yanında; PH etiyojisi, şiddeti, hastanın fonksiyonel durumu, operasyonun tipi, aciliyeti, medikal tedavinin yeterliliği de değerlendirilmelidir. Gerekirse operasyon öncesi SKK da yapılmalıdır. Operasyon öncesi, medikal tedavi en az 2 hafta önce optimize edilmeli, egzersiz kapasitesi ve hemodinamik değerlendirme 2 hafta içinde yapılmalıdır. Hemodinamik durum veya egzersiz kapasitesini düzeltten medikal tedavi veya PR gibi girişimler söz konusu ise operasyon geciktirilebilir<sup>(288)</sup>.

**Preoperatif risk değerlendirilmesi nasıl yapılır? Belirleyicileri var mıdır?** Yapılan çalışmalar sonucunda farklı risk faktörleri belirlenmiştir. Bu faktörler genel olarak prosedüre bağlı ve hastaya bağlı faktörler olarak ayrılabilir. Yapılan çalışmalarda, bu risk faktörlerinin artmış Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA), NYHA fonksiyonel sınıf (>2), artmış sağ atrial basınç (>7 mmHg), sağ ventrikül hipertrofisi, azalmış 6DYT (≤399 m), PE öyküsü, perioperatif vazopressör gereksinimi, majör, acil cerrahi ve uzun süreli operasyon (>3 saat) olduğu gösterilmiştir<sup>(284,288-290)</sup>.

**Preoperatif dönemde PH spesifik tedavi yönetimi**

**nasıl olmalıdır?** Operasyon öncesi, eğer olabiliyorsa PH spesifik tedavi ve destek tedavisi, olabilecek en iyi hemodinamik stabilite sağlayacak şekilde optimize edilmelidir<sup>(291)</sup>. Yapılan çalışmalarda, acil operasyon öncesi beklenmedik bir şekilde PH olduğu görülen hastalarda, profilaktik olarak uygulanan PDE-5i (sildenafil gibi) veya inhale nitrik oksit kullanılabilirliği gösterilmiştir<sup>(292,293)</sup>. PH spesifik tedavi kullananlarda perioperatif dönemde tedavinin devam edilmesi önerilmektedir<sup>(294,295)</sup>. Perioperatif dönemde oral alamayacaklar hastalar için alternatif tedavi planları geliştirilmelidir<sup>(288)</sup>. Oral antikoagulan kullananlarda düşük molekül ağırlıklı heparine geçilmesi, kullanmayan hastalarda ise tromboemboli profilaksisi önerilmektedir<sup>(296-298)</sup>.

**İntraoperatif PH tedavisi ve kriz yönetimi nasıl olmalıdır?** İntraoperatif dönemde, vazopresörlerin uygun olan düşük dozda kullanılması, uygun vücut ısısı ayarı, uygun ventilasyon ve yeterli sıvı tedavisi ile hipotansiyon, hipotermi, hipoksemi, hiperkapni ve asidoz önlenmelidir. Hayatı tehdit eden rebound PH, pulmoner vazodilatörlerin (özellikle inhale nitrik oksit) kesilmesi veya mekanik ventilasyondan ayrılma döneminde ortaya çıkabilir<sup>(293,299)</sup>. Yapılan bir çalışmada, sildenafilin, inhale nitrik oksit kesilmesi ile oluşan rebound PH tedavisine kullanılabileceği gösterilmiştir<sup>(299)</sup>. İntraoperatif dönem dâhil, perioperatif dönemde akut PH artışlarında inhale nitrik oksit, inhale prostasiklin analogları veya sildenafil kullanımı önerilmektedir<sup>(300-310)</sup>.

**Postoperatif dönemde PH tanısı olan olgulara yaklaşımı nasıl olmalıdır?** Postoperatif dönemde, cerrahi sırasında kullanılıp kesilen bölgesel ve inhalasyon anesteziplerinin ve opioidlerin etkileri ile artan PH ve sağ ventrikülde iskemi gelişme riski mevcuttur<sup>(285)</sup>. Postoperatif dönemde, yoğun veya ara bakım ünitesinde bireysel olarak uygun bir süre boyunca izlem yapılmalıdır. Postoperatif ağrı da pulmoner vasküler dirençte artışa katkıda bulunabileceğinden, olabiliyorsa sürekli bölgesel anestezi prosedürleri ve/veya non-opioid analjezikleri tercih edilerek yeterli ağrı yönetimi sağlanmalıdır. PH ilaç rejimi postoperatif dönemde de en kısa sürede sürdürülmeli veya kesilmemelidir<sup>(291)</sup>.

## SORU 28: PH hastaları gebe kalabilir mi?

Tedavideki gelişmelere rağmen, PAH hastalarında, gebelikte maternal mortalite, özellikle post-partum dönemde olmak üzere hâlen yüksek bulunmaktadır. Avrupa Kardiyoloji ve Solunum Derneği'nin rehberi PAH'lı kadınların gebelikten kaçınmalarını ve gebelik olduğu takdirde sonlandırılmasını önermektedir<sup>(1,23)</sup>. Ancak PAH sıklıkla doğurganlık çağındaki kadınları etkilediği için özel bir önem taşımaktadır<sup>(311)</sup>. İlk yayınlarda PAH'lı gebe kadınlarda (İPAH, konjenital kalp hastalığına bağlı PAH, diğer PAH) yüksek maternal (%30-56) ve fetal (%11-28) ölüm oranları bildirilmiştir<sup>(312)</sup>. Ayrıca %85-100 erken doğum, %3-33 fetal büyüme geriliği, %7-13'ünde ise fetal/neonatal kayıp bildirilmiştir<sup>(312,313)</sup>. Gebelik sırasında, kan hacminde, oksijen gereksiniminde, kırmızı hücre kütlelerinde, sol ventrikül yükü ve kardiyak outputtaki artış gibi fizyolojik değişiklikler sağ ventrikül yetersizliğine katkıda bulunmaktadır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon doğurganlık çağındaki kadınları etkilediği için, PAH tanısı koyulunca kadın hastalara maternal ve fetal ölüm riski yüksek olduğu için, gebeliğin önerilmediği açıkça söylenmelidir<sup>(1,23,314)</sup>. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısını takiben, en kısa zamanda etkin bir doğum kontrol metodu önerilmelidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu kadınlarda progesteron kullanılacak tek ajandır<sup>(311)</sup>. Ancak, bosentanın oral kontraseptif ilaçların etkinliğini azaltabileceği gözden kaçırılmamalıdır. İntrauterin uygulamalar, takılırken vazo-vagal reaksiyona yol açarak, özellikle ağır PAH hastalarında kardiovasküler kollaps gibi ciddi yan etkilere yol açabilir<sup>(113,311)</sup>. Östrojen içeren kontraseptifler venöz tromboemboli riskini artırır fakat antikoagülan verilen hastalarda kullanılabilir. Tubal ligasyon veya fallop tüplerine implantasyon gibi kalıcı metotlar uygulanabilir, ancak anestezi ve komplikasyon riski taşır. Bazı hastalarda PAH tanısı gebelik sırasında koyulabilir. Bu hastalarda komplikasyon riski yüksektir, çünkü bunlar genellikle geç tanı alan olgulardır ve dolayısıyla PAH tedavisi de gecikmiştir<sup>(314)</sup>. En sık rastlanan PAH semptomları olan dispne ve bitkinlik, gebelik sırasında da sık görülmesi de geç tanı koyulmasına katkıda bulunur<sup>(315)</sup>. Tanıda EKO yardımcıdır, EKO'da kardiyak outputta artış ve buna eşlik eden pulmoner arteriel basınçta artış nedeniyle

yalancı pozitiflik ender değildir. Tedavide anne ve fetüs açısından riskler değerlendirilmelidir. Tüm önerilen yöntemlere rağmen, hasta hamile kalırsa öncelikle yeniden tüm riskler anlatılarak gebeliğin sonlandırılması önerilir. Eğer hasta gebeliğin devamına karar vermişse aşağıdaki öneriler doğrultusunda takip edilmelidir:

1. Hasta kadın doğum uzmanı, pulmoner hipertansiyon uzmanı, kardiyolog, anestezi ve neonatoloğun bir arada bulunduğu multidisipliner merkeze yönlendirilmelidir.
2. Yakın klinik izlem yapılmalı; ilk altı aylık dönemde ayda bir; gebelikte mortalite riskinin en yüksek olduğu dönemin peripartum ve erken postpartum dönem olduğu göz önünde bulundurularak son üç ayda haftalık vizitler yapılmalıdır.
3. Doğum için sezaryen tercih edilmelidir.
4. Genel anestezi yerine epidural veya spinal-epidural anestezi tercih edilmelidir.
5. Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavide kullanılan prostasiklin analoglarından olan epoprostenol ve treprostinil ile PDE-5i'lerden sildenafil ve tadalafil gebelik için "B" grubu ilaçlar arasında yer almaktadır. Prostrasiklin analoglarından olan iloprost ise gebelik için "C" grubu ilaçlardandır. Endotelin reseptör antagonistleri (bosentan, ambrisentan, masitentan) ve riosigat (çözünür guanilat siklaz stimülatörü) gebelikte kullanılmaması gereken ilaç grubunda bulunmaktadır.
6. Fonksiyonel sınıf IV veya ağır sağ ventrikül yetersizliği olan hastalarda intra venöz prostaglandinler (iv epoprostenol) tercih edilebilir.
7. Fonksiyonel sınıf III olan olgularda inhale prostaglandinler (inhale iloprost) kullanılabilir.
8. Fonksiyonel sınıf I veya II olup, sağ ventrikül fonksiyonları normal olan hastalarda oral 5 fosfodiesteraz inhibitörleri (sildenafil) tercih edilebilir.
9. Doğum zamanı hastalar yakından monitörize edilmelidir.
10. Gebelik öncesi antikoagülan kullanan hastalarda ilacın gebelik süresince kullanımının getireceği yarar ve riskler göz önünde bulundurulmalıdır. Antikoagülan tedaviye devam etmeye karar verildiğinde varfarin kesilerek heparine geçilmelidir<sup>(1,23,316)</sup>.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve tedavisindeki güncel gelişmelerle, hastalar daha iyi bir yaşam

kalitesiyle ve daha uzun süre yaşamaktadırlar. Dolayısıyla PAH'lı gebelerde tedavi deneyimlerine ilişkin veriler giderek artmaktadır. Son veriler PAH hastalarında gebelik sırasında ve doğumdan sonra, geçmişe kıyasla nispeten morbidite ve mortalitede iyileşmeler olduğunu göstermektedir. En azından PAH iyi kontrol edildiğinde ve özellikle KKB'lere uzun süreli yanıt verenlerde PAH'da gebelik sonuçlarının daha iyileştiği gösterilmektedir<sup>(317)</sup>. ABD'de yapılan bir çalışmada, 18 gebelik takip edilmiş ve üç ölüm yaşanmıştır (%17)<sup>(318)</sup>. ESC'nin gebelik ve PH kayıt çalışmasında, pulmoner hipertansiyonlu 151 gebe hastanın verileri sunulmuştur. Bu çalışmada, olguların %26'sını PAH'lı hastalar (3 subgrupta; İPAH, konjenital kalp hastalığına bağlı PAH ve diğer PAH'lılar) ve %74'ünü ise sol kalp hastalığı olan olgular oluşturmuştur. En yüksek mortalite İPAH'lı hastalarda saptanmıştır (%43)<sup>(112)</sup>.

Sonuç olarak, gebelikte pulmoner hipertansiyon hem anne hem bebek açısından çok yüksek riskli olup, yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Bu nedenle bu hastaların deneyimli PAH merkezlerine yönlendirilip orada takip ve tedavi edilmeleri uygun bir yaklaşım olacaktır.

### **SORU 29: COVID-19 pandemisinde pulmoner hipertansiyonu nasıl yönetelim?**

İlk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkıp tüm dünyaya yayılan COVID-19 pandemisi döneminde PAH hastalarının tanı ve tedavisi açısından ciddi anlamda zorluklar yaşanmaktadır. Çünkü ciddi maruziyet ve bulaşma riski nedeniyle hastaların uzmanlaşmış PAH merkezlerine gelmesi sorun yaratmaktadır. Birçok PAH programı, hastaların mevcut sağlık durumlarının telefon veya video konferans ile değerlendirildiği tele sağlık programları başlatmıştır.

Bu programların, her ne kadar kapsamlı fizik muayene ve temel tanı testlerinin yapılamaması, hasta beyanına dayalı olması, sesli ve veya video konferans teknolojisine erişim kısıtlılığı gibi zorlukları da olsa risk-yarar değerlendirmesi sonuçlarına göre takipler bu değerlendirmelere göre yapılmaktadır. Bu bağlamda:

1. Düşük riskli stabil hastalarda hastaneye gelmeden aynı PAH spesifik tedavilerine devam edilmesi,
2. Kronik tromboembolik PH, atriyal fibrilasyon, pompa infüzyonu veya diğer nedenlerden dolayı varfarin kullanan hastalarda direkt etkili oral antikoagülanlara veya düşük molekül ağırlıklı heparinlere (DMAH) geçilmesi,
3. Öncelikle tedavide acil bir durum yok ise KTEPH'li olgularda PEA ve BPA'nın ertelenmesi önerilmektedir.

Bu dönemde evde ateşi olan her hastanın COVID-19 olduğu düşünülmesi ve hastaneye yatmayı gerektiren solunum semptomlarında kötüleşme varsa, bu açıdan test edilmelidir. Sistemik infeksiyon üzerine binen akut sağ kalp yetersizliği ve eşlik eden COVID-19 infeksiyonu bu hastalarda mortalitenin artmasına neden olabilir. Bu nedenle COVID-19 kanıtlanana kadar ateşli hastaya ampirik, geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlatılması (bakteriyel infeksiyon veya süper infeksiyon açısından), hipoksinin düzeltilmesi için yüksek akım oksijen tercih edilmesi gerekir. Sistemik kan basıncı sistemik vazopresörler ile korunmalı, alınan PAH spesifik tedavilere devam edilmelidir. Ancak, oral veya inhale ilaçları kullanamayan olgularda iv ilaçlara geçmek gerekebilir. Entübasyon yanlış yapılır ve yönetilirse ölümcül olabileceğinden (Bu hastalarda ekstübasyon sonrası tedavi zordur) erken entübasyondan kaçınılmalıdır. Antikoagülasyon için de DMAH'a geçiş yapılmalıdır<sup>(319,320)</sup>.

**KAYNAKLAR**

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903-975.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;24;53(1).pii:1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
3. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018 pii: S0167-5273(18)34347-X. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.083.
4. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral centre. *Eur Respir J* 2012;39(4):945-955. doi: 10.1183/09031936.00078411.
5. Kaymaz C, Mutlu B, Küçüköğlü MS, et al. Preliminary results from a nationwide adult cardiology perspective for pulmonary hypertension: RegiSty on clinical outcome and survival in pulmonary hypertension Groups (SIMURG). *Anatol J Cardiol* 2017;18(4):242-250. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7549.
6. Okumuş G, Moğolkoç N, Önen ZP, et al. Türk Torak Derneği Pulmoner Hipertansiyon Kayıt Çalışması. TTD 20. Yıllık Kongresi, SS-080, Antalya 2017.
7. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;24;62(25 Suppl):51-59.
8. Hatano S, Strasser T, eds. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva, World Health Organization, 1975.
9. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-2537.
10. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888-894.
11. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:Suppl. 1, S55-S56.
12. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:1074-1084.
13. Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:881-886.
14. Bae S, Sagggar R, Bolster MB, et al. Baseline characteristics and follow-up in patients with normal haemodynamics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: results from the PHAROS registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1335-1342.
15. Stamm A, Saxer S, Lichtblau M, et al. Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2016;48:1658-1667.
16. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522-3530.
17. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340-1349.
18. Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:509-516.
19. Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, et al. Redefining pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2018;6:168-170.
20. Maron BA, Wertheim BM, Gladwin MT. Under pressure to clarify pulmonary hypertension clinical risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:423-426.
21. Condliffe R, Kovacs G. Identifying early pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir*

- J 2018;51:1800495.doi: 10.1183/13993003.00495-2018.
22. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801904 doi: 10.1183/13993003.01904-2018. .
  23. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
  24. Yorke J, Armstrong I, Bundock S. Impact of living with pulmonary hypertension: a qualitative exploration. *Nurs Health Sci* 2014;16:454-460.
  25. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700740. doi: 10.1183/13993003.00740-2017
  26. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:790-796.
  27. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;40:596-603.
  28. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168:871-880.
  29. Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL registry. *Chest* 2015;148:1043-1054.
  30. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156-163.
  31. Chung L, Domsic RT, Lingala B, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:489-495.
  32. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;35:1079-1087.
  33. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164-172.
  34. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-2100.
  35. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Scleroderma Foundation and Pulmonary Hypertension Association. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:3194-3201.
  36. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R193. doi: 10.1186/ar4383.
  37. Quinlivan A, Thakkar V, Stevens W, et al. Cost savings with a new screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Intern Med J* 2015;45:1134-1140.
  38. Huang D, Cheng YY, Chan PH, et al. Rationale and design of the screening of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus (SOPHIE) study. *ERJ Open Res* 2018;4:00135-2017. doi: 10.1183/23120541.00135-2017.
  39. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801899. doi: 10.1183/13993003.01899-2018.
  40. Graf S, Haimel M, Bleda M, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun* 2018;9:1416. doi: 10.1038/s41467-018-03672-4.
  41. Yang H, Zeng Q, Ma Y, et al. Genetic analyses in a cohort of 191 pulmonary arterial hypertension patients. *Respir Res* 2018;19:87. doi: 10.1186/s12931-018-0789-9.
  42. Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):13-21.
  43. Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form

- of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014;46:65-69.
44. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-528.
  45. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108-113.
  46. Dimopoulos K, Condliffe R, Tulloh RMR, et al. Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in congenital heart disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2778-2788.
  47. Cerik IB, Meric M, Gulel O, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial stiffness in human immunodeficiency virus-infected patients. *Echocardiography* 2019;36:1123-1131.
  48. Gorgulu S, Eren M, Yildirim A, et al. A new echocardiographic approach in assessing pulmonary vascular bed in patients with congenital heart disease: pulmonary artery stiffness. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:92-97.
  49. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 (Suppl):109-116.
  50. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;41:1292-1301.
  51. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586-593.
  52. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-2264.
  53. Sawada H, Mitani Y, Nakayama T, et al. Detection of pediatric pulmonary arterial hypertension by school electrocardiography mass screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1397-1406.
  54. Berger RMF, Beghetti M. Early diagnosis in pulmonary arterial hypertension: the search for the holy grail. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1306-1307.
  55. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16; 43(12 Suppl S): 5-12.
  56. Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, et al. Features and outcomes of methamphetamine-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:788-800.
  57. Weatherald J, Chaumais M-C, Savale L, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J* 2017;50:1700217. doi: 10.1183/13993003.00217-2017.
  58. Hickey PM, Thompson AAR, Charalampopoulos A, et al. Bosutinib therapy resulting in severe deterioration of pre-existing pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016;48:1514-1516.
  59. Coirier V, Lescoat A, Chabanne C, et al. Pulmonary arterial hypertension in four patients treated by leflunomide. *Joint Bone Spine* 2018;85:761-763.
  60. Nishio M, Hirooka K, Doi Y. Chinese herbal drug natural indigo may cause pulmonary artery hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:1992. doi: 10.1093/eurheartj/ehw090.
  61. Hemnes AR, Zhao M, West J, et al. Critical genomic networks and vasoreactive variants in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:464-475.
  62. Hemnes AR, Trammell AW, Archer SL, et al. Peripheral blood signature of vasodilator-responsive pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2015;131:401-409.
  63. Teawtrakul N, Jetsrisuparb A, Pongudom S, et al. Epidemiologic study of major complications in adolescent and adult patients with thalassemia in Northeastern Thailand: the E-SAAN study phase I. *Hematology* 2018;23:55-60.
  64. Derchi G, Galanello R, Bina P, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of  $\beta$ -thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation* 2014;129:338-345.
  65. Jaïs X, Ios V, Jardim C, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:1031-1034.
  66. Fonseca G, Souza R. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:432-437.
  67. Mehari A, Thomas AV, Thomas AN, et al. Review: hemodynamic characteristics and outcomes of sickle cell disease associated pulmonary hypertension. *Ethn Dis* 2016;26:545-552.
  68. Tsitsikas DA, Sirigireddy B, Nzouakou R, et al. Safety, tolerability, and outcomes of regular automated red cell

- exchange transfusion in the management of sickle cell disease. *J Clin Apher* 2016;31:545-550.
69. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886-895.
  70. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-968.
  71. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1028. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02964-9.
  72. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002;57:473. doi: 10.1136/thorax.57.6.473.
  73. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013;42:1575-1585.
  74. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516-522.
  75. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-3800.
  76. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:944-950.
  77. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest* 2013;143:47-55.
  78. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, et al. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:894-899.
  79. Minai OA, Pandya CM, Golish JA, et al. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;131:109-117.
  80. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, et al. Cardiopulmonary exercise testing: what is its value? *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1618-1636.
  81. Paolillo S, Farina S, Bussotti M, et al. Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:960-971.
  82. Farina S, Correale M, Bruno N, et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2018;27:170134. doi: 10.1183/16000617.0134-2017
  83. Neder JA, Ramos RP, Ota-Arakaki JS, et al. Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. The role of cardiopulmonary exercise testing. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:-604-612.
  84. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart* 2017;103:774-782.
  85. Billings CG, Lewis R, Armstrong IJ, et al. Incremental shuttle walking test distance is reduced in patients with pulmonary hypertension in World Health Organisation Functional Class I. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:172. doi: 10.3389/fmed.2018.00172.
  86. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2019;28:190023. doi: 10.1183/16000617.0023-2019.
  87. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-277.
  88. Hickey PM, Lawrie A, Condliffe R. Circulating protein biomarkers in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a review of published data. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:175. doi: 10.3389/fmed.2018.00175.
  89. Giannakoulas G, Mouratoglou SA, Gatzoulis MA, Karvounis H. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. a systematic review. *Int J Cardiol* 2014;174:618-623.
  90. Jardim C, Souza R. Biomarkers and prognostic indicators in pulmonary arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:556. doi: 10.1007/s11906-015-0556-y.
  91. Yildiz M, Sahin A, Behnes M, Akin I. An expanding role of biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Curr Pharm Biotechnol* 2017;18:491-494.
  92. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, et al. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:737-744.

93. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-1321.
94. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest* 2019;156:323-337.
95. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:60-72.
96. Cohen-Kaminsky S, Nakhleh M, Perros F, et al. A proof of concept for the detection and classification of pulmonary arterial hypertension through breath analysis with a sensor array. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:756-759.
97. Nakhleh MK, Haick H, Humbert M, Cohen-Kaminsky S. Volatolomics of breath as an emerging frontier in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;49:1601897. doi: 10.1183/13993003.01897-2016.
98. Nakhleh MK, Amal H, Jeries R, et al. Diagnosis and classification of 17 diseases from 1404 subjects via pattern analysis of exhaled molecules. *ACS Nano* 2017;11:112-125.
99. Akbay NO, Bingol Z, Kiyan E, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Pulmonary Hypertension: A Follow-Up Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018 Apr; 24(3):483-488.
100. Peña E, Dennie C, Veinot J, Muñiz SH. Pulmonary Hypertension: How the Radiologist Can Help RadioGraphics 2012;32:9-32.
101. Aluja Jaramillo F, Gutierrez FR, Díaz Telli FG, et al. Approach to Pulmonary Hypertension: From CT to Clinical Diagnosis RadioGraphics 2018;38:357-373.
102. Johns CS, Kiely DG, Rajaram S, et al. Diagnosis of Pulmonary Hypertension with Cardiac MRI: Derivation and Validation of Regression Models. *Radiology* 2019 Jan;290(1):61-68.
103. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H et al. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2012;22(3):695-702.
104. Eroğlu S. How to assess pulmonary hypertension with echocardiography? *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2015;43(1):109-116.
105. 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 the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
106. 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;16:233-271.
107. Foale R, Nihoyannopoulos P, McKenna W, et al. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br Heart J* 1986;56:33-44.
108. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:34-41.
109. Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration* 2011;81:394-401.
110. Marra AM, Egenlauf B, Bossone E, et al. Principles of rehabilitation and reactivation: pulmonary hypertension. *Respiration* 2015;89(4):265-273. doi: 10.1159/000371855.
111. Leggio M, Fusco A, Armeni M, et al. Pulmonary hypertension and exercise training: a synopsis on the more recent evidences. *Ann Med* 2018 May;50(3):226-233.
112. Sliwa K, van Hagen IM4, Budts W, et al. ROPAC investigators. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18(9):1119-28.
113. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;32:75-81.
114. Rex S, Devroe S. Anesthesia for pregnant women with pulmonary hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016 Jun;29(3):273-281.
115. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2018;360:j5492. doi: 10.1136/bmj.j5492.

116. Girerd B, Weatherald J, Montani D, Humbert M. Heritable pulmonary hypertension: from bench to bedside. *Eur Respir Rev* 2017;26(145):170037. doi: 10.1183/16000617.0037-2017.
117. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:76-81.
118. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-3111.
119. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088-1093.
120. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48:890-896.
121. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485-491.
122. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
123. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-434.
124. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-788.
125. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-1482.
126. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858-1865.
127. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641-648.
128. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433-1439.
129. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357-362.
130. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, et al. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2008;160:5-9.
131. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-329.
132. McLaughlin VV, 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;174:1257-1263.
133. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151-155.
134. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-804.
135. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, et al. TRIUMPH I: efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med* 2008;117:A965. Abstract.
136. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;142:1383-1390.
137. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013;144:952-958.

138. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-1502.
139. Barst RJ, McGoon M, Mc Laughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119-2125.
140. 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;40:874-880.
141. McLaughlin VV, Hooper MM, Channick R, et al. Pulmonary arterial hypertension-related morbidity is prognostic for mortality. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:752-763.
142. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373(26):2522-2523.
143. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-1739.
144. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114:464-469.
145. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227-237.
146. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-1123.
147. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
148. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-359.
149. Galie` N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-2100.
150. Galie` N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54.
151. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529-535.
152. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-3019.
153. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809-818.
154. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med* 2017;5(10):785-794.
155. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:105-113.
156. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;100:131-138.
157. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1488-1496.
158. Galie` N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. The Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-2157.
159. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-1153.
160. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124-1131.
161. Singh T, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary

- artery hypertension. *Am Heart J* 2006;151:851.e1-5. doi: 10.1016/j.ahj.2005.09.006.
162. Galie` N, Brundage B, Ghofrani A, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-2903.
  163. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1723-1729.
  164. Ghofrani HA, D'Armini A, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-329.
  165. Galie`N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J* 2015;45:1314-1322.
  166. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549-555.
  167. Thenappan T, Glassner C, Gomberg-Maitland M. Validation of the pulmonary hypertension connection equation for survival prediction in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:642-650.
  168. Lee W-TN, Ling Y, Sheares KK, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J* 2012;40:604-611.
  169. Galiè N, Jansa P, Pulido T, et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2017;38:1147-1155.
  170. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:4175-4181.
  171. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50:1700889. doi: 10.1183/13993003.00889-2017.
  172. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1). pii: 1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018.
  173. Dardi F, Palazzini M, Gotti E, et al. Simplified table for risk stratification in patients with different types of pulmonary arterial hypertension. Abstract ESC Congress 2018. <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Poster-Session-5-Right-heart-failure-in-pulmonary-hypertension/178843-simplified-table-for-risk-stratification-in-patients-with-different-types-of-pulmonary-arterial-hypertension#abstract> Date last accessed: February 14, 2020.
  174. Coons JC, Pogue K, Kolodziej AR, et al. Pulmonary arterial hypertension: a Pharmacotherapeutic update. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:141-153.
  175. O'Connell C, Amar D, Boucly A, et al. Comparative safety and tolerability of prostacyclins in pulmonary hypertension. *Drug Saf* 2016;39:287-94.
  176. Lombardi S, Kingman M, Duncan M, et al. Titration of pulmonary arterial hypertension therapeutics: Experience-based recommendations. *Respir Med* 2018;143:139-146.
  177. Kingman M, Archer-Chicko C, Bartlett M et al. Management of prostacyclin side effects in adult patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2017;7(3):598-608.
  178. Wei A, Gu Z, Li J et al. Clinical adverse effects of endothelin receptor antagonists: Insights from the meta-analysis of 4894 patients from 24 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003896. doi: 10.1161/JAHA.116.003896.
  179. Taichman DB, Ornelas J, Chung L et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014;146(2):449-475.
  180. Parikh V, Bhardwaj A, Nair A. Pharmacotherapy for pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Dis* 2019;11(14):1767-1781.
  181. Makowski CT, Rissmiller RW, Bullington WM. Riociguat: A novel new drug for treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacoter* 2015;35(5)5-2-519.
  182. Velayati A, Valerio MG, Shen M et al. Update on pulmonary arterial hypertension pharmacotherapy. *Postgrad Med* 2016;128(5):460-473.
  183. Savale L, Guignabert C, Weatherald J et al. Precision medicine and personalising therapy in pulmonary hypertension: seeing the light from the dawn of a new era. *Eur Respir Rev* 2018;27: 180004. doi: 10.1183/16000617.0004-2018.
  184. Medrek SK, Sahay S. Ethnicity in Pulmonary Arterial Hypertension: Possibilities for Novel Phenotypes in the Age of Personalized Medicine. *Chest* 2018;153(2):310-320.

185. Austin ED, West J, Loyd JE et al. Translational advances in the field of pulmonary hypertension molecular medicine of pulmonary arterial hypertension. From population genetics to precision medicine and gene editing. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(1):23-31.
186. Benza RL, Gombert-Maitland M, Demarco T et al. Endothelin-1 pathway polymorphisms and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:13145-1354.
187. Rhodes CJ, Wharton J, Ghataorhe P et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2017;5:717-726.
188. Pollett JB, Benza RL, Murali S et al. Harvest of pulmonary artery endothelial cells from patients undergoing right heart catheterization. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:746-749.
189. Evans JD, Girerd B, Montani D et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:129-137.
190. McLaughlin W, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(17):1573-1619.
191. Lenglehen D, Orfanos S. Vasodilator responsiveness in idiopathic pulmonary arterial hypertension: identifying a distinct phenotype with distinct physiology and distinct prognosis. *Pulm Circ* 2017;7(3):588-597.
192. Jais X, Launay D, Yaici A et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008;58:521-531.
193. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ. An overview of the 6th world symposium on pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;24;(53):1.ppi:1802148. doi: 10.1183/13993003.02148-2018.
194. Provencher S, Herve P, Sitbon O, et al. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2008;32(2):393–398.
195. Fowler RM, Gain KR, Gabbay E. Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Medicine* 2012;359204: 10. doi: 10.1155/2012/359204.
196. Mainguy V, Maltais F, Saey D, et al. Peripheral muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2010;65(2):113-117.
197. Morris NR, Kermeen FD, Holland AE. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011285. doi: 10.1002/14651858.CD011285.pub2.
198. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:84-92.
199. Fukui S, Ogo T, Takaki H, et al. Efficacy of cardiac rehabilitation after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2016;102(17):1403-1409.
200. Inagaki T, Terada J, Tanabe N, et al. Home-based pulmonary rehabilitation in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary study. *Respir Investig* 2014;52:357-364.
201. Buys R, Avila A, Cornelissen VA. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Pulm Med* 2015;15:40. doi: 10.1186/s12890-015-0031-1.
202. Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2015;8:1032-1043.
203. Yuan P XX, Sun XY, Pudasaini B, et al. Exercise training for pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;178:142-146.
204. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37:35-44.
205. Meyer FJ, Lossnitzer D, Kristen AV, et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:125-130.
206. de Man FS, van Hees HW, Handoko ML, et al. Diaphragm muscle fiber weakness in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1411-1418.
207. Manders E, Bonta PI, Kloek JJ, et al. Reduced force

- of diaphragm muscle fibers in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016;311:20-28.
208. Manders E, de Man FS, Handoko ML, et al. Diaphragm weakness in pulmonary arterial hypertension: role of sarcomeric dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;303:1070-1078.
209. Batt J, Ahmed SS, Correa J, et al. Skeletal muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;50:74-86.
210. Wüst RC, Myers DS, Stones R, et al. Regional skeletal muscle remodeling and mitochondrial dysfunction in right ventricular heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:402-411.
211. Ihle F, Weise S, Waelde A, et al. An integrated outpatient training program for patients with pulmonary hypertension - the Munich Pilot Project. *Int J Phys Med Rehab* 2014;2:1-6.
212. Kabitz HJ, Bremer HC, Schwoerer A, et al. The combination of exercise and respiratory training improves respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Lung* 2014;192(2):321-328.
213. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114(14):1482-1489.
214. Dalla Vecchia LA, Bussotti M. Exercise training in pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Dis* 2018;10(1):508-521.
215. Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801906. doi:10.1183/13993003.01906-2018
216. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:354-362.
217. Moser B, Jaksch P, Taghavi S, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:178-185.
218. Wickerson L, Rozenberg D, Janaudis-Ferreira T, et al. Physical rehabilitation for lung transplant candidates and recipients: an evidence-informed clinical approach. *World J Transplant* 2016;6:517-531.
219. Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:433-439.
220. Benza RL, Miller DP, Frost A, et al. Analysis of the lung allocation score estimation of risk of death in patients with pulmonary arterial hypertension using data from the REVEAL Registry. *Transplantation* 2010;90:298-305.
221. Organ Procurement and Transplantation Network. Changes to the lung allocation system. 2015. <https://optn.transplant.hrsa.gov/news/changes-to-the-lung-allocation-system/> Date last accessed: November 21, 2018.
222. Gorter TM, Verschuuren EAM, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular recovery after bilateral lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;24:890-897.
223. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-117.
224. Eddahibi S, Adnot S. Anorexigen-induced pulmonary hypertension and the serotonin (5-HT) hypothesis: lessons for the future in pathogenesis. *Respir Res* 2002;3:9. doi: 10.1186/rr181.
225. Montani D, Seferian A, Savale S, et al. *European Respiratory Review* 2013;22:244-250.
226. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur. Heart J* 2010;31:2915-2957.
227. Kaemmerer H, Aplitz C, Brockmeier K, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018;272:79-88. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.078.
228. Harinck E, Hutter PA, Hoorntje TM, et al. Air travel and adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1996;93:272-276.
229. Broberg CS, Uebing A, Cuomo L, et al. Adult patients with Eisenmenger syndrome report flying safely on commercial airlines. *Heart* 2007;93:1599-1603.
230. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54.
231. Cedars AM, Saef J, Peterson LR, et al. Effect of ambrisentan

- on exercise capacity in adult patients after the Fontan procedure, *Am J Cardiol* 2016;117:1524-1532.
232. Thakkar V, Lau EMT. Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *Best practice and Research Clin Rheum* 2016;30:22-38.
  233. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010;138:1383-1394.
  234. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis associated pulmonary hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1940-1946.
  235. Avouac J, Airo P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;37:2290-2298.
  236. Tyndall AJ, Bannert M, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from EULAR Scleroderma TRIALS and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809-1815.
  237. Young A, Nagaraja V, Basilious M, et al. Update on screening and diagnostic modalities for connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2019;48:1059-1067.
  238. Cavagna L, Codullo V, Ghio S, et al. Undiagnosed connective tissue diseases: high prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine* 2016;95:39(e4827). doi: 10.1097/MD.0000000000004827.
  239. Avouac J, Wipff J, Kahan A, et al. Effect of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008;67:808-814.
  240. Avouac J, Kowal-Bielecka O, Pittrow D, et al. Validation of the 6 minute walk test according to the omeract filter: a systematic literature review by the EPOSS-OMERACT group. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1360-1363.
  241. Simonneau G, Hoeper MM. The revised definition of pulmonary hypertension: exploring the impact on patient management. *European Heart Journal Supplements* 2019;(Supplement K):4-8.
  242. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2020;79:370-378.
  243. Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019;53:1801897. doi: 10.1183/13993003.01897-2018
  244. Packer M, McMurray JJV, Krum H, et al. Long-term effect of endothelin receptor antagonism with bosentan on the morbidity and mortality of patients with severe chronic heart failure-primary results of the ENABLE Trials. *JACC Heart Fail* 2017;5:317-326.
  245. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction. The SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA* 2015;314:2251-2262.
  246. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2018;51:1701886. doi: 10.1183/13993003.01886-2017.
  247. Bermejo J, Yotti R, García-Orta R, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2018;39:1255-1264.
  248. Harari S, Elia D, Humbert M. Pulmonary hypertension in parenchymal lung diseases: any future for new therapies? *Chest* 2018;153(1):217-223.
  249. Olschewski H, Behr J, Bremer H, et al. Pulmonary hypertension due to lung diseases: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.043>
  250. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019;53: 1801914 doi:10.1183/13993003.01914-2018.
  251. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493-498.
  252. Tomic R, Hertz MI. Secondary pulmonary arterial hypertension: to treat or not to treat? *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23(3):324-329.
  253. Opitz, Ulrich S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema patients: prevalence, therapeutic options and pulmonary circulatory effects of lung volume reduction surgery. *J Thorac Dis* 2018;10 (Suppl 23):2763-2774.

254. Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017;49:1602522. doi: 10.1183/13993003.02522-2016.
255. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973-1981.
256. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019;54:1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019.
257. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018;272:69-78.
258. S.V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli, et al. ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-3069.
259. Klok FA, Tesche C, Rappold L, et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism, *Thromb Res* 2015;135:796-801.
260. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry, *Circulation* 2011;124:1973-1981.
261. Lang IM, Madani M, Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014;130:508-18.
262. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension *Eur Respir J* 2019;53:1801915. doi: 10.1183/13993003.01915-2018.
263. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism, *J Thromb Haemost* 2016;14:121-128.
264. Madani M, Mayer E, Fadel E, Jenkins DP. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13 Suppl 3:240-247. doi: 10.1513/AnnalsATS.201601-014AS.
265. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702-710.
266. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014;130:508-518.
267. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, et al. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2139-2145.
268. Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, et al. Long-Term Outcomes After Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2016;134(24):2030-2032.
269. Ogawa A, Matsubara H. After the Dawn- Balloon Pulmonary Angioplasty for Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J* 2018;82(5):1222-1230. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0258.
270. Berman M, Hardman G, Sharples L, et al. Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients aged >70. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(6):154-160.
271. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97-103.
272. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al: Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014;44:1635-1645.
273. Yıldızeli ŞO, Kepez A, Taş S, et al. Pulmonary endarterectomy for patients with chronic thromboembolic disease. *Anatol J Cardiol* 2018;19:273-278.
274. van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, et al. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:763-771.
275. Held M, Kolb P, Grün M, et al. Functional characterization of patients with chronic thromboembolic disease. *Respiration* 2016;91:503-509.
276. Velibey Y. How should the cardiopulmonary exercise test be interpreted in heart failure? *Turk Kardiyol Dern Ars* 2019;47(6):521-528.
277. Klok FA, Van Kralingen KW, et al. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute

- pulmonary embolism. *Respir Med* 2010;104:1744-1749.
278. Nijkeuter M, Hovens MMC, Davidson BL, et al. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006;129:192-197.
279. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;53:1801887. doi: 10.1183/13993003.01887-2018.
280. Ramakrishna G, Sprung J, Ravi BS, et al. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1691-1699.
281. Kaw R, Sharma P, Minai OA. What risks does a history of pulmonary hypertension present for patients undergoing noncardiac surgery? *Cleve Clin J Med* 2007;74:20-21.
282. Lai HC, Lai HC, Wang KY, et al. Severe pulmonary hypertension complicates postoperative outcome of non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;99(2):184-190.
283. Memtsoudis SG, Ma T, Chiu YL, et al. Perioperative mortality in patients with pulmonary hypertension undergoing major joint replacement. *Anesth Analg* 2010;111(5):1110-1116.
284. Kaw R, Pasupuleti V, Deshpande A, et al. Pulmonary hypertension: an important predictor of outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery. *Respir Med* 2011;105(4):619-624.
285. Minai OA, Yared J, Kaw R, et al. Perioperative risk and management in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;144(1):329-340.
286. Minai OA, Venkateshiah SB, Arroliga AC. Surgical intervention in patients with moderate to severe pulmonary arterial hypertension. *Conn Med* 2006;70(4):239-243.
287. Diaz-Guzman E, Vadi S, Minai OA, et al. Safety of diagnostic bronchoscopy in patients with pulmonary hypertension. *Respiration* 2009;77(3):292-297.
288. Steppan J, Diaz-rodriguez N, Barodka V M, et al. Focused Review of Perioperative Care of Patients with Pulmonary Hypertension and Proposal of a Perioperative Pathway. *Cureus* 2018;10(1):e2072. Doi:10.7759/cureus.2072.
289. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013;41:1302-1307. 10.1183/09031936.00089212
290. Price LC, Montani D, Jaïs X, et al. Noncardiothoracic nonobstetric surgery in mild-to-moderate pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2010;35(6):1294-1332.
291. Olsson KM, Halank M, Egenlauf B, et al. Decompensated right heart failure, intensive care and perioperative management in patients with pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018;272S:46-52.
292. Slomka F, Salmeron S, Zetlaoui P, et al. Primary pulmonary hypertension and pregnancy: anesthetic management for delivery. *Anesthesiology* 1988;69(6):959-961.
293. Ivy DD, Griebel JL, Kinsella JP, Abman SH. Acute hemodynamic effects of pulsed delivery of low flow nasal nitric oxide in children with pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1998;133(3):453-456.
294. Fox DL, Stream AR, Bull T. Perioperative management of the patient with pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;18:310-318.
295. Tonelli AR, Minai OA. Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: perioperative management in patients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2014;9:98-107. 10.4103/1817-1737.134048
296. Pilkington SA, Taboada D, Martinez G. Pulmonary hypertension and its management in patients undergoing non-cardiac surgery. *Anaesthesia* 2015;70:56-70.
297. Ramakrishna H. Pulmonary hypertension in the perioperative period-focus on current and emerging therapies. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov* 2014;9:38-50.
298. Seyfarth HJ, Wirtz H, Gille J, et al. Management and outcome of surgery in patients with severe pulmonary hypertension - a single-center experience. *Pneumologie* 2016;70:117-122.
299. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999;91(1):307-310.
300. Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation* 2004;109:3106-3111.
301. Bhorade S, Christenson J, O'Connor M, et al. Response to inhaled nitric oxide in patients with acute right heart syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:571-579.
302. Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, et al. Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension

- after mitral valve replacement. *J Card Surg* 2005;20:171-176.
303. Solina A, Papp D, Ginsberg S, et al. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:12-17.
304. Rocca GD, Coccia C, Pompei L, et al. Hemodynamic and oxygenation changes of combined therapy with inhaled nitric oxide and inhaled aerosolized prostacyclin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15(2):224-227.
305. De Wet CJ, Affleck DG, Jacobsohn E, et al. Inhaled prostacyclin is safe, effective, and affordable in patients with pulmonary hypertension, right heart dysfunction, and refractory hypoxemia after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1058-1067.
306. Haché M, Denault AY, Bélisle S, et al. Inhaled prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) is an effective addition to the treatment of pulmonary hypertension and hypoxia in the operating room and intensive care unit. *Can J Anaesth* 2001;48(9):924-929.
307. Schroeder RA, Wood GL, Plotkin JS, Kuo PC. Intraoperative use of inhaled PGI<sub>2</sub> for acute pulmonary hypertension and right ventricular failure. *Anesth Analg* 2000;91(2):291-295.
308. Winterhalter M, Simon A, Fischer S, et al. Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a prospective randomized trial. *J Cardio thorac Vasc Anesth* 2008;22(3):406-413.
309. Rex S, Schaelte G, Metzelder S, et al. Inhaled iloprost to control pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve surgery: a prospective, randomized-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52(1):65-72.
310. Lee JE, Hillier SC, Knoderer CA. Use of sildenafil I to facilitate weaning from inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension following surgery for congenital heart disease. *J Intensive Care Med* 2008;23(5):329-333.
311. Olsson KM, Richard Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2016;25:361-363.
312. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650-1657.
313. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256-265.
314. Hsu CH, Gomberg-Maitland M, Glassner C, et al. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Clin Pract Suppl* 2011;175:6-14.
315. Olsson KM, Jais X. Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:681-688.
316. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (Guidelines and consensus). *Pulm Circ* 2015;5(3):435-465.
317. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881-885.
318. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;143:1330-1336.
319. Ryan JJ, M Melendres-Groves L, Zamanian RT, et al. Care of patients with Pulmonary Arterial Hypertension during the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. *Circulation* 2020;10: 2045894020920153. doi: 10.1177/2045894020920153.
320. Padang R, Chandrashekar N, Indrabhinduvat M, et al. Aetiology and Outcomes of Severe Right Ventricular Dysfunction. *Eur Heart J* 2020;41:1273-1282.

Bu raporun basımındaki koşulsuz eğitim destekleri nedeniyle;  
- Bayer Türk Kimya Sanayi Limited Şirketi  
- Nobel İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
firmalarına teşekkür ederiz.



9 789753 491006