

Pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Görev Grubu tarafından oluşturulmuş ve Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Derneği (ISHLT) tarafından onaylanmıştır

Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Nazzareno Galiè (Başkan) (İtalya)*; Marius M. Hoeper (Almanya); Marc Humbert (Fransa); Adam Torbicki (Polonya); Jean-Luc Vachiery (Fransa); Joan Albert Barbera (İspanya); Maurice Beghetti (İsviçre); Paul Corris (İngiltere); Sean Gaine (İrlanda); J. Simon Gibbs (İngiltere); Miguel Angel Gomez-Sanchez (İspanya); Guillaume Jondeau (Fransa); Walter Klepetko (Avusturya); Christian Opitz (Almanya); Andrew Peacock (İngiltere); Lewis Rubin (ABD); Michael Zellweger (İsviçre); Gerald Simonneau (Fransa)

ESC Uygulama Kılavuzu Komitesi (UKK/CPG, Committee for Practice Guidelines): Alec Vahanian (Başkan) (Fransa); Angelo Auricchio (İsviçre); Jeroen Bax (Hollanda); Claudio Ceconi (İtalya); Veronica Dean (Fransa); Gerasimos Filippatos (Yunanistan); Christian Funck-Brentano (Fransa); Richard Hobbs (İngiltere); Peter Kearney (İrlanda); Theresa McDonagh (İngiltere); Keith McGregor (Fransa); Bogdan A. Popescu (Romanya); Zeljko Reiner (Hırvatistan); Udo Sechtem (Almanya); Per Anton Sirnes (Norveç); Michal Tendera (Polonya); Panos Vardas (Yunanistan); Petr Widimsky (Çek Cumhuriyeti)

Belgeyi Gözden Geçirenler: Udo Sechtem (UKK İnceleme Koordinatörü) (Almanya); Nawwar Al Attar (Fransa); Felicità Andreotti (İtalya); Michael Aschermann (Çek Cumhuriyeti); Riccardo Asteggiano (İtalya); Ray Benza (ABD); Rolf Berger (Hollanda); Damien Bonnet (Fransa); Marion Delcroix (Belçika); Luke Howard (İngiltere); Anastasia N Kitsiou (Yunanistan); Irene Lang (Avusturya); Aldo Maggioni (İtalya); Jens Erik Nielsen-Kudsk (Danimarka); Myung Park (ABD); Pasquale Perrone-Filardi (İtalya); Suzanna Price (İngiltere); Maria Teresa Subirana Domenech (İspanya); Anton Vonk-Noordegraaf (Hollanda); Jose Luis Zamorano (İspanya)

Bütün yazarların ve değerlendirmecilerin çıkar çatışması beyan formlarına ESC web sitesinden erişim olanağı bulunmaktadır: www.escardio.org/guidelines

İçindekiler

Kısaltmalar	2	6. Pulmoner hipertansiyonun genetiği, epidemiyolojisi ve risk faktörleri	8
Önsöz	3	7. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (1. grup)	9
1. Giriş	4	7.1 Tanı	10
2. Tanımlar	5	7.1.1 Klinik tablo	10
3. Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflandırılması	6	7.1.2 Elektrokardiyogram	10
4. Pulmoner hipertansiyonun patolojisi	7	7.1.3 Toraks grafisi	10
5. Pulmoner hipertansiyonun biyopatolojisi	7		

*Yazışma adresi: Institute of Cardiology, Bologna University Hospital, Via Massarenti, 9, 40138 Bologna, İtalya. Tel: +39 051 349 858, Faks: +39 051 344 859. E-posta: nazzareno.galie@unibo.it

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kılavuzları'nın içeriği yalnızca bireysel ve eğitim amaçlı kullanım için yayımlanmaktadır. Ticari kullanıma izin verilmemektedir. ESC Kılavuzları'nın hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez, hiçbir şekilde çoğaltılamaz. *European Heart Journal*'ın yayımcısı ve ESC adına bu tür izinler konusunda yetkili olan Oxford University Press'e yazılı başvuruya izin alınabilir.

Uyarı: ESC Kılavuzları, yazıldıkları dönemde var olan kanıtların dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesinden sonra ESC'nin vardığı görüşleri yansıtmaktadır. Sağlık uzmanlarının klinik yargıya varırken bunların hepsini dikkate almaları tavsiye edilir. Bununla beraber kılavuzlar, tek tek hastalar söz konusu olduğunda ya da hastalara, aynı zamanda uygun ve gerekli koşullarda hastanın velisi veya bakıcısına danışarak doğru karar verme konusunda sağlık uzmanlarının bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Reçete edilen ilaç veya cihazlarla ilgili kural ve yasal hükümlerin geçerliliğini kontrol etmek de sağlık uzmanlarının sorumluluğundadır.

© European Society of Cardiology 2009. Bütün hakları saklıdır. İzin için e-posta adresi: journals.permissions@oxfordjournals.org

7.1.4	Solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazları	10
7.1.5	Ekokardiyografi	10
7.1.6	Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi	12
7.1.7	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi	12
7.1.8	Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi	13
7.1.9	Kan testleri ve immünoloji	13
7.1.10	Abdominal ultrason görüntülemesi	13
7.1.11	Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite	13
7.1.12	Tanısal algoritma	14
7.2	Ağırılık derecesinin tayini değerlendirilmesi	15
7.2.1	Klinik, ekokardiyografik ve hemodinamik parametreler	15
7.2.2	Egzersiz kapasitesi	16
7.2.3	Biyokimyasal göstergeler	16
7.2.4	Kapsamlı prognoz değerlendirmesi	17
7.2.5	Hastanın durumunun tanımlanması	17
7.2.6	Tedavi hedefleri ve izleme stratejisi (ayrıca bkz. Bölüm 7.3.7 ve Tablo 22)	18
7.3	Tedavi	19
7.3.1	Genel önlemler	19
	Fiziksel aktivite ve gözetim altında rehabilitasyon	19
	Gebelik, doğum kontrolü ve menopoz sonrası hormon tedavisi	19
	Seyahat	19
	Psikososyal destek	19
	Enfeksiyonların önlenmesi	19
	Elektif cerrahi	19
7.3.2	Destek tedavisi	20
	Oral antikoagülanlar	20
	Diüretikler	20
	Oksijen	20
	Diğoksin	20
7.3.3	Özgül ilaç tedavisi	20
	Kalsiyum kanal blokerleri	20
	Prostanoidler	21
	Endotelin reseptör antagonistleri	23
	Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri	23
	Deneyel bileşikler ve alternatif tıbbi stratejiler	25
	Kombinasyon tedavisi	25
	İlaç etkileşimleri	25
7.3.4	Aritmi tedavisi	26
7.3.5	Balonlu atriyal septostomi	26
7.3.6	Transplantasyon	26
7.3.7	Tedavi algoritması	27
7.3.8	Yaşam sonu bakımı ve etik konular	28
7.4	Özgül pulmoner arteriyel hipertansiyon alt tipleri	29
7.4.1	Pediyatrik pulmoner arteriyel hipertansiyon	29
	Tanı	29
	Tedavi	29
7.4.2	Doğumsal kardiyak şantlarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon	30
	Tanı	30
	Tedavi	30
7.4.3	Bağ dokusu hastalıklarıyla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon	31
	Tanı	31
	Tedavi	31
7.4.4	Portal hipertansiyonla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon	31
	Tanı	32
	Tedavi	32
7.4.5	İnsan bağışıklık eksikliği virüsüyle bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon	32

Tanı	33
Tedavi	33
8. Pulmoner venooklüzif hastalık ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz (1' grubu)	33
8.1 Pulmoner venooklüzif hastalık	33
8.1.1 Tanı	33
8.2.2 Tedavi	34
8.2 Pulmoner kapiller hemanjiyomatoz	34
9. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon (2. grup)	34
9.1 Tanı	34
9.2 Tedavi	35
10. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon (3. grup)	36
10.1 Tanı	36
10.2 Tedavi	36
11. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (4. grup)	36
11.1 Tanı	37
11.2 Tedavi	37
12. Pulmoner arteriyel hipertansiyon sevk merkezinin tanımı	38
Kaynaklar	40

Kısaltmalar

6DYT	6 dakikalık yürüme testi
AIR	Rastgele Yöntemli Aerosollü İloprost Çalışması (Aerosolized Iloprost Randomized study)
ALPHABET	Arteriyel Pulmoner Hipertansiyon ve Beraprost Avrupa Çalışması (Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial)
APAH	diğer hastalıklarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (associated pulmonary arterial hypertension)
ARIES	Pulmoner arteriyel hipertansiyonda rastgele yöntemli çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli ambrisentan etkinlik çalışması (Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, Efficacy Study)
ASD	atriyal septal defekt
BAS	balonlu atriyal septostomi
BDH	bağ dokusu hastalığı
BENEFIT	Bosentanla İnooperabl Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Formlarında Sağlanan Etkiler (Bosentan Effects in iNoPErable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension)
BNP	beyin natriüretik peptidi
BREATHE	Bosentan ile Rastgele Yöntemli Endotelin Antagonisti Tedavisi Çalışması (Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist THERapy)
BT	bilgisayarlı tomografi
COMBI	İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonda bosentan ve aerosollü iloprost kombinasyon tedavisi çalışması (COMBination therapy of Bosentan and aerosolised Iloprost in idiopathic pulmonary arterial hypertension)
DKH	doğumsal kalp hastalığı
DSÖ-FS	Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı
EARLY	Hafif semptomatik pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında endotelin antagonisti çalışması (Endothelin Antagonist tRial in mildLY symptomatic pulmonary arterial hypertension patients)
EKG	elektrokardiyografi
ERA	endotelin reseptör antagonist
HIV	insan bağışıklık eksikliği virüsü (human

INR	immunodeficiency virus) uluslararası normalleştirilmiş oran (international normalized ratio)
i.v.	intravenöz
İPAH	idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
KD	kalp debisi
Kİ	kardiyak indeks
KKB	kalsiyum kanal blokleri
KOAH	kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KTEPH	kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
LV	sol ventrikül (left ventricle)
NO	nitrik oksit
NT-proBNP	N-terminal pro-beyin natriüretik peptid
PAB	pulmoner arter basıncı
PACES	Pulmoner arteriyel hipertansiyonda epoprostenol ve sildenafil kombinasyon çalışması (Pulmonary Arterial hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil)
PAH	pulmoner arteriyel hipertansiyon
PA	pulmoner arter
PEA	pulmoner endarterektomi
PHIRST	Pulmoner arteriyel hipertansiyonda tadalafil yanıt çalışması (Pulmonary arterial Hypertension and Response to Tadalafil)
PH	pulmoner hipertansiyon
PKUB	pulmoner kapiller uç basıncı (PWP, pulmonary wedge pressure)
PVD	pulmoner vasküler direnç
PVOH	pulmoner venooklüzif hastalık
RAP	sağ atriyal basıncı (right atrial pressure)
RKÇ	rastgele yöntemli kontrollü çalışma
SKK	sağ kalp kateterizasyonu (right heart catheterization)
RV	sağ ventrikül (right ventricle)
STEP	Pulmoner arteriyel hipertansiyonda bosentan ile kombinasyon halinde inhale iloprost tedavisinin değerlendirildiği güvenlik ve pilot etkinlik çalışması (Safety and pilot efficacy Trial of inhaled iloprost in combination with bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension)
STRIDE	Egzersiz İşlev Bozukluğunu Gidermede Sitaksentan (Stiaksentan To Relieve Impaired Exercise)
SUPER	Pulmoner arteriyel hipertansiyonda sildenafil uygulaması (Sildenafil Use in Pulmonary arterial hypertension)
TAPSE	triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi
TBG	transpulmoner basıncı gradyanı (ortalama PAB – ortalama PKUB)
TRIUMPH	Şiddetli pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda inhale treprostnil sodyum (inhaled TReprostNil sodiUM in Patients with severe Pulmonary arterial Hypertension)

Önsöz

Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri, hekimlerin belirli bir hastalığı bulunan tipik bir hasta için en iyi tedavi stratejilerini seçebilmesine yardım etmek amacıyla, sonlanım üzerindeki etkiyi ve belirli tanı ya da tedavi yöntemlerinin risk-yarar oranlarını da dikkate alarak, belli bir konudaki bütün güncel kanıtları özetleyen ve değerlendiren belgelerdir. Kılavuzlar ders kitaplarının yerine geçemez. Tıbbi kılavuzların yasal anlamları daha önce tartışılmıştır.

Son yıllarda Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC, European Society of Cardiology) ve diğer dernek ve örgütler tarafından çok sayıda Kılavuz ve Uzman Görüş Birliği Belgesi yayımlanmıştır. Klinik uygulama üzerindeki etkisi nedeniyle, bütün kararları kullanıcı açısından apaçık kılmak için kılavuz geliştirme konusunda kalite ölçütleri belirlenmiştir. ESC Kılavuzları ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri'nin oluşturulmasına ve yayınlanmasına ilişkin tavsiyelere ESC web sitesinin kılavuzlar bölümünden erişilebilir (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>).

Kısaca, çalışma alanlarından uzmanlar seçilir ve bu kişiler belli bir hastalıkta tedavi ve/veya korunmaya ilişkin yayımlanmış kanıtları kapsamlı olarak gözden geçirir.

Yayımlanmamış klinik çalışma sonuçları değerlendirmeye dahil edilmez. Risk-yarar oranının değerlendirilmesi de dahil olmak üzere, tanı ve tedaviye ilişkin işlemler eleştirilebilir yaklaşımla ele alınır. Veri bulunması durumunda, daha geniş topluluklara ilişkin beklenen sağlık sonlanımı tahminleri de dahil edilir. *Tablo 1* ve *2*'de özetlendiği gibi, önceden tanımlanmış ölçekler temelinde belli tedavi seçeneklerine ilişkin tavsiyelerin gücü ve kanıt düzeyi tartışılır ve derecelendirilir.

Metinleri kaleme alan kurullardaki uzmanlardan, gerçek ya da potansiyel çıkar çatışması olarak algılanabilecek bütün ilişkilerini açıklamaları istenmektedir. Bu bildirim formları ESC'nin merkezi olan Avrupa Kalp Evi'ndeki dosyalarda saklanmaktadır. Metnin yazımı sırasında çıkar çatışmaları açısından meydana gelebilecek bütün değişikliklerin ESC'ye bildirilmesi zorunludur. Görev Grubu'nun raporu mali açıdan yalnızca ESC ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) ortak fonlarıyla desteklenmiş ve endüstrinin herhangi bir müdahalesi olmaksızın geliştirilmiştir.

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (UKK), Görev Grupları'nın, uzman gruplarının veya görüş birliği panellerinin oluşturduğu yeni Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri'nin hazırlanmasını yönlendirir ve koordine eder. Komite ayrıca bu Kılavuzların ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri'nin ya da açıklamaların onaylanması sürecinden de sorumludur. Belge son haline getirilip Görev Grubu'ndaki bütün uzmanlar tarafından onaylandıktan sonra, incelenmek üzere dışarıdan uzmanlara sunulur. Belge gözden geçirilir ve nihai olarak ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi tarafından onaylanarak yayımlanır. Pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu ESC ve ERS'nin oluşturdukları ortak Görev Grubu tarafından geliştirilmiş ve bu belge ESC Uygulama Kılavuzu Komitesi ve ERS Bilimsel Komitesi tarafından onaylanmıştır.

Yayımdan sonra mesajın yayılması belirleyici önem taşımaktadır. Cep kitabı boyutunda nüshalar ve kişisel kullanım amacıyla indirilebilen dijital destekli sürümler hizmet ortamında kullanım için yararlıdır. Bazı araştırmalarda hedeflenen kullanıcıların bir bölümünün kılavuzların varlığından haberdar olmadıkları ya da bunları hayata geçirmedikleri gösterilmiştir. Bu yüzden yeni kılavuzlar için uygulama programları oluşturulması bilginin yayılması açısından önemli bir bileşen oluşturmaktadır. ESC, üyesi olan Ulusal Derneklere ve Avrupa'daki önde gelen kanaat önderlerine yönelik toplantılar örgütlemektedir. Ayrıca, kılavuzun ESC üyesi dernekler tarafından onaylanmasından ve ulusal dile çevrilmesinden sonra ülkeler düzeyinde de uygulama toplantıları düzenlenebilir. Klinik tavsiyelerin tam olarak uygulanması durumunda sonlanımın olumlu etkileneceği gösterildiğinden, uygulama programlarına ihtiyaç vardır.

Tablo 1 Tavsiye sınıfları

Tavsiye Sınıfları	Tanım
Sınıf I	Belli bir tedavi veya işlemin kârlı, yararlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıt ve/veya genel görüş birliği
Sınıf II	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya farklı görüşler
Sınıf IIa	Kanıtların/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkililik yönünde
Sınıf IIb	Kanıtlar/görüşler yararlılık/etkililiği daha az destekliyor
Sınıf III	Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olmadığı, bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıt ya da genel görüş birliği

Tablo 2 Kanıt düzeyleri

Kanıt Düzeyi A	Veriler birden çok rastgele yöntemli klinik çalışmadan ^a ya da meta-analizden elde edilmiştir
Kanıt Düzeyi B	Veriler tek bir rastgele yöntemli klinik çalışmadan ^a veya rastgele yöntem kullanılmayan büyük boyutlu çalışmalardan elde edilmiştir
Kanıt Düzeyi C	Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük boyutlu çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıt çalışmaları

^aYa da tanı testleri veya stratejileri söz konusu olduğunda geniş çaplı doğruluk veya sonlanım çalışması ya da çalışmaları.

Görüldüğü gibi Kılavuz ya da Uzman Görüş Birliği belgesi yazma görevi sadece en yeni araştırma sonuçlarını bir araya getirmekten ibaret değildir, tavsiyeler için eğitim araçları ve uygulama programları geliştirmeyi de kapsar. Klinik araştırma, kılavuz yazma ve bunları klinik uygulamaya sokma çemberi ancak gerçek yaşamdaki uygulamaların bu kılavuzlardaki tavsiyelere uygun olduğunu doğrulayacak anket ve kayıt işlemleri gerçekleştirilirse tamamlanmış olabilir. Bu gibi anket ve kayıtlar kılavuzların uygulamaya konulmasının hasta sonlanımları üzerindeki etkisini değerlendirmeye de olanak sağlar. Kılavuzlar ve tavsiyeler hekimlerin ve sağlık hizmeti sunan diğer kişilerin günlük uygulamalarına ilişkin kararlar almalarına yardım etmektedir; bununla birlikte, tek tek hastaların tedavisine ilişkin nihai karar, hastanın bakımından sorumlu hekim tarafından verilmelidir.

1. Giriş

Pulmoner hipertansiyon (PH) tanı ve tedavi kılavuzu ile hekimlere PH hastalarının tedavisine ilişkin güncelleştirilmiş teorik ve pratik bilgilerin sağlanması hedeflenmektedir. Bu konu birden çok uzmanlık alanını

ilgilendirdiği ve farklı hekimlerin farklı bakış açılarına gereksinim duymaları mümkün olduğu için, bu kılavuz heterojen gereksinimler arasında bir uzlaşma olarak ele alınmalıdır. Bu Kılavuz belgesinin yeni özellikleri şunlardır:

- Bu Kılavuz ESC ve ERS tarafından oluşturulan bir ortak Görev Grubu tarafından geliştirilmiştir. Görev grubuna ayrıca, Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Derneği ve Avrupa Pedyatrik Kardiyoloji Birliği üyeleri de dahil edilmiştir.
- PH çok sayıda klinik durumda gelişebilen bir hemodinamik ve fizyopatolojik durumdur (Tablo 3). Bunlar kendine özgü klinik karakteristikleri olan altı klinik gruba ayrılmıştır.¹⁻⁶ (Tablo 4). Bu klinik gruplar arasındaki dikkat çekici farklılıkları ayrıntılı olarak açıklığa kavuşturmak amacıyla birinci bölümde her birinin patolojik, biyopatolojik, genetik ve epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörleri karşılaştırılmaktadır. İkinci bölümde ise, her gruba ilgili klinik tablo, tanısal özellikler ve tedavi konularında daha pratik bilgiler verilmektedir.
- PH'den kuşkulanan hastalarda tanısal strateji belirleyici önemde olduğu için, pulmoner arteriyel hipertansiyona (PAH, 1. grup) ayrılan bölümde yeni bir tanısal algoritma sunulmaktadır. Bu durumda tanı diğer bütün PH gruplarının dışlanmasını gerektirmektedir.
- PAH (Tablo 4 ve 5), bu alanda özgül tedaviler bulunması nedeniyle daha kapsamlı olarak tanımlanan bir durumdur. Son zamanlarda

Tablo 3 Hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanımları^a

Tanım	Özellikler	Klinik grup(lar) ^b
Pulmoner hipertansiyon (PH)	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB ≤ 15 mmHg KD normal ya da azalmış ^c	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. Akciğer hastalığına bağlı PH 4. Kronik tromboembolik PH 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
Postkapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB > 15 mmHg KD normal ya da azalmış ^c	Sol kalp hastalığına bağlı PH
Pasif	TBG ≤ 12 mmHg	
Reaktif (orantsız)	TBG > 12 mmHg	

^aBütün değerler dinlenme halinde ölçülmüştür.

^bTablo 4'e göre.

^cSistemik-pulmoner şantlar (sadece pulmoner dolaşımında), anemi, hipertiroidi ve benzerleri gibi hiperkinetik durumlarda KD yüksek olabilir.

KD = kalp debisi; PAB = pulmoner arter basıncı; PH = pulmoner hipertansiyon; PKUB = pulmoner kapiller uç basıncı; TBG = transpulmoner basıncı gradyanı (ortalama PAB – ortalama PKUB).

yayımlanan rastgele yöntemli kontrollü çalışmalar (RKÇ'ler) temelinde, güncelleştirilmiş kanıt düzeyleri ve tavsiye dereceleri ve farklı coğrafi bölgelerde güncel onay durumlarıyla yeni bir tedavi algoritması geliştirilmiştir. Hastalığın ağırlık derecesinin değerlendirilmesi, tedavi hedefleri ve izleme stratejisine ilişkin tanımlar da kapsanmıştır. Pediyatrik PAH da dahil olmak üzere, farklı PAH tiplerinin kendine özgü karakteristikleri üzerinde durulmaktadır.

- Diğer dört önemli klinik PH grubunu oluşturan pulmoner venooklüzif hastalık (PVOH, 1' grubu), sol kalp hastalığına bağlı PH (2. grup), akciğer hastalıklarına bağlı PH (3. grup) ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH, 4. grup) üzerinde ayrı ayrı durulmaktadır, buna karşılık 5. grupta (Tablo 4) çok seyrek ve heterojen olan durumların bu kılavuzda gerektiği gibi ele alınmaları mümkün olmamıştır.

2. Tanımlar

PH, dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncında (PAB) ≥ 25 mmHg artış şeklinde tanımlanmıştır (Tablo 3 ve 5).^{7,8} PAH'ın ele alındığı bütün RKÇ'lerde ve kayıtlarda hasta seçiminde bu değer temel alınmıştır.^{3,4,8} Son dönemlerde mevcut veriler yeniden değerlendirildiğinde dinlenme sırasında ölçülen normal ortalama PAB değerinin 14 ± 3 mmHg, normalin üst sınırının ise ~ 20 mmHg olduğu gösterilmiştir.^{9,10} Ortalama PAB değerinin 21 ile 24 mmHg arasında olmasının anlamı bilinmemektedir. PAB değerleri bu yayılım aralığında olan kişilerin değerlendirildiği epidemiyolojik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Egzersiz sırasındaki PH'nin SKK ile değerlendirilen ortalama PAB değerinin > 30 mmHg olması şeklinde tanımlanması yayımlanmış ve

Tablo 4 Güncelleştirilmiş klinik pulmoner hipertansiyon (PAH) sınıflandırması (Dana Point, 2008¹)

- 1 Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)**
 - 1.1 İdiyopatik
 - 1.2 Kalıtsal
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK1, endoglin (kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile birlikte ya da tek başına)
 - 1.2.3 Bilinmeyen
 - 1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı
 - 1.4 Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH)
 - 1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
 - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3 Portal hipertansiyon
 - 1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı
 - 1.4.5 Şistozomiyaz
 - 1.4.6 Kronik hemolitik anemi
 - 1.5 Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu
- 1' Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz**
- 2 Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon**
 - 2.1 Sistolik işlev bozukluğu
 - 2.2 Diyastolik işlev bozukluğu
 - 2.3 Valvüler hastalık
- 3 Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon**
 - 3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
 - 3.2 İnterstiyel akciğer hastalığı
 - 3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar
 - 3.4 Uykuda solunum bozuklukları
 - 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları
 - 3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
 - 3.7 Gelişimsel anormallikler
- 4 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon**
- 5 Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH**
 - 5.1 Hematolojik bozukluklar: miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi
 - 5.2 Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomiyomatoz, nörofibromatoz, vaskülit
 - 5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
 - 5.4 Diğerleri: tümöral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek yetersizliği

ALK-1 = aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 geni; APAH = diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon; BMPR2 = kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2; HIV = insan bağışıklık eksikliği virüsü; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon.

ilerle desteklenmemektedir ve sağlıklı bireylerde çok daha yüksek değerler saptanabilmektedir.^{9,11} Dolayısıyla, günümüzde egzersiz sırasında SKK ile değerlendirilen PH için herhangi bir tanım bulunmamaktadır.

Tablo 3'te pulmoner kapiller uç (wedge) basıncı (PKUB), pulmoner vasküler direnç (PVD) ve kardiyak debi (KD) değerlerinin farklı kombinasyonlarını temel alan farklı hemodinamik PH tanımları verilmiştir.

Tablo 5 Önemli tanımlar

- Pulmoner hipertansiyon (PH) dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncında (PAB) ≥ 25 mmHg artış şeklinde tanımlanan hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur (Tablo 3). PH çok sayıda klinik durumda görülebilir (Tablo 4).
- Egzersiz sırasındaki PH'nin, sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen ortalama PAB değerinin >30 mmHg olması şeklinde tanımlanması yayımlanmış verilerle desteklenmemektedir.
- Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH, 1. grup), akciğer hastalıklarına bağlı PH, kronik tromboembolik PH ya da seyrek görülen diğer hastalıklar gibi başka prekapiller PH nedenleri (Tablo 4) olmaksızın prekapiller PH ile ayırt edilen bir *klinik durumdur* (Tablo 3). PAH'ın benzer klinik tablolarla ve akciğer mikrodolaşımında neredeyse aynı patolojik değişikliklerle seyreden farklı formları bulunmaktadır (Tablo 4).

Prekapiller PH 1., 3., 4. ve 5. klinik grupları kapsarken, postkapiller PH 2. klinik grup olarak nitelendirilmektedir (Tablo 4).¹² İlgili bölümlerde bu grupların her birinin özellikleri tartışılacaktır.

3. Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflandırması

1973'te Dünya Sağlık Örgütü tarafından desteklenen ilk uluslararası birincil pulmoner hipertansiyon konferansında benimsenen ilk versiyondan bu yana klinik PH sınıflandırması bir dizi değişiklik geçirmiştir.⁷ ESC-PAH kılavuzunun bundan önceki versiyonunda, sırasıyla 1998 ve 2003'te gerçekleştirilen ikinci ve üçüncü dünya PAH konferanslarında önerilen Evian-Venice sınıflandırması benimsenmiştir.¹³ Bu sınıflandırmalarda PH saptanan klinik durumlar, patolojik, fizyopatolojik ve terapötik özelliklerine göre beş gruba ayrılmaktadır. Farklı klinik gruplardaki PAB ve PVD değerlerinde benzer düzeylerde artışlar olmasına karşın, alta yatan mekanizmalar, tanılacak yaklaşımlar ve bunların prognostik ve terapötik sonuçları birbirinden bütünüyle farklıdır. Kaliforniya'nın Dana Point kentinde 2008 yılında gerçekleştirilen dördüncü Dünya PH Sempozyumu'nda dünya çapında çok sayıda uzman Evian-Venice sınıflandırmasındaki genel felsefi yaklaşımları ve yapıyı korurken, özgül bazı noktalarda bu tanımları daha iyi açıklığa kavuşturan ve yeni bilgileri göz önünde bulunduran düzeltmeler yapılması konusunda görüş birliğine varmıştır.

Tablo 4'te (Dana Point toplantısından kaynaklanan) yeni klinik sınıflandırma gösterilmiştir.¹ Tablo 5'te de PH ve PAH terimleri arasında olası karışıklıkları önlemek için özgül tanımlar verilmiştir. Bir önceki klinik sınıflandırma versiyonuyla karşılaştırıldığında şu değişiklikler yapılmıştır:

- 1. grup, PAH (Tablo 4, 6 ve 7): Sporadik olgularda aile öyküsü olmaksızın sporadik özgül gen mutasyonları da saptandığı için ailesel PAH terimi yerine kalıtsal PAH terimi benimsenmiştir. Kalıtsal PAH formları arasında eşey hücre soyu mutasyonu ya da "germline" mutasyon olarak adlandırılan (esas olarak kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 genini, aynı zamanda aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 geni ya da endoglin genini ilgilendiren) mutasyonlara bağlı klinik sporadik idiyopatik PAH (İPAH) ve germline mutasyonlar saptanan ya da saptanmayan klinik ailesel olgular bu-

Tablo 6 Pulmoner arteriyel hipertansiyonla bağlantılı doğumsal sistemik-pulmoner şantların klinik sınıflandırması

A. Eisenmenger sendromu

Eisenmenger sendromu şiddetli PVD artışına ve ters akımlı (pulmoner-sistemik) ya da iki yönlü şanta neden olan geniş defektlere bağlı bütün sistemik-pulmoner şantları kapsar. Tabloda siyanoz, eritrositoz ve çoğul organ tutulumu vardır.

B. Sistemik-pulmoner şantlarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon

Orta genişlikte ya da geniş defektlerin bulunduğu bu hastalarda hafif ya da orta şiddette PVD artışı vardır, sistemik-pulmoner şant büyük ölçüde varlığını korumaktadır ve dinlenme sırasında siyanoz yoktur.

C. Küçük^a defektlerle pulmoner arteriyel hipertansiyon

Küçük defektler bulunan olgularda (ekokardiyografik değerlendirmede efektif defekt çapı genellikle ventriküler septal defektlerde <1 cm, atriyal septal defektlerde ise <2 cm'dir) klinik tablo idiyopatik PAH'a çok benzer.

D. Düzeltici kalp cerrahisinden sonra pulmoner arteriyel hipertansiyon

Bu olgularda doğumsal kalp hastalığı onarılmıştır, ancak ameliyattan hemen sonra PAH hâlâ varlığını korumakta ya da önemli boyutlarda postoperatif rezidüel doğumsal lezyon ya da önceki cerrahi girişimin sekeli olarak gelişen defekt olmaksızın ameliyattan birkaç ay ya da yıl sonra yeniden PAH gelişmektedir.

^aBu değerler erişkinler içindir.

PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PVD = pulmoner vasküler direnc.

lanmaktadır.^{14,15} Klinik tedavi yaklaşımında herhangi bir farka neden olmadığı için, bu yeni kalıtsal PAH kategorisi İPAH bulunan hastalarda ya da ailesel PAH olgularında genetik testler yapılmasını zorunlu kılmamaktadır. PAH'a neden olan doğumsal kalp hastalığı (DKH) sınıflandırması güncelleştirilmiş ve tek tek hastaları daha iyi tanımlamaya olanak veren klinik (Tablo 6) ve anatomik-fizyopatolojik boyut da eklenmiştir (Tablo 7).¹⁶ Diğer hastalıklarla ilişkili PAH (APAH, Associated PAH, Tablo 4), pleksiform lezyonların gelişmesi de dahil olmak üzere benzer histolojik bulgularla birlikte İPAH'ta görülene benzer bir klinik tablonun bulunabileceği durumları kapsamaktadır.¹³ Uzmanlaşmış merkezlerde izlenen PAH hastalarının yaklaşık yarısı APAH hastalarından oluşmaktadır.³ Yeni yayınlarda şistozomiyaz ve PAH bulunan hastalarda gerekli özgül klinik ve patolojik özelliklerin bulunduğu gösterildiği için, şistozomiyaz da APAH formları arasında dahil edilmiştir.¹⁷ Şistozomiyaz bulunan hastalarda PAH mekanizması çok faktörlü olabilir ve bu hastalığın sık görülen komplikasyonlarından biri olan portal hipertansiyon ve şistozoma yumurtalarının neden olduğu lokal vasküler enflamasyon bunlar arasında da yer alır. Orak hücre hastalığı gibi kronik hemolitik anemiler,¹⁸ talasemi, kalıtsal sferositoz, stomatositoz ve mikroanjyopatik hemolitik anemi de PAH'a neden olabilir ve bunlar APAH formları arasında bulunmaktadır. Kronik hemoliz sırasında PAH'ın gelişme mekanizması, yüksek düzeyde nitrik oksit (NO) tüketimi sonucunda NO biyoaktivitesine karşı direnç gelişmesidir. Kronik hemolitik anemide, düz kaslarda güçlü bir vazodilatör/antiproliferatif medyatör ve NO'nun ikinci mesajcısı olan siklik guanozin monofosfat aktive edilememektedir.¹⁹

- 1' grubu: PVOH ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz bazı özellikleri İPAH'a benzeyen, ancak bir dizi farklılığı da bulunan, dolaşımıyla da sınıflandırması güç olan bozukluklardır. Güncel kanıtlar

Tablo 7 Pulmoner arteriyel hipertansiyonla bağlantılı doğumsal sistemik-pulmoner şantların anatomik-fizyopatolojik sınıflandırması (Venedik 2003 temel alınarak düzeltilmiştir)

1. Tip

1.1 Basit pretriküspit şantlar

- 1.1.1 Atriyal septal defekt (ASD)
 - 1.1.1.1 Ostium sekundum
 - 1.1.1.2 Sinus venozus
 - 1.1.1.3 Ostium primum
- 1.1.2 Tıkanıklık olmaksızın anormal total ya da parsiyel pulmoner venöz geri dönüş

1.2 Basit post-triküspit şantlar

- 1.2.1 Ventriküler septal defekt (VSD)
- 1.2.2 Patent duktus arteriyozus

1.3 Kombine şantlar

Kombinasyonu açıklayın ve başlıca defekti tanımlayın

1.4 Kompleks doğumsal kalp hastalığı

- 1.4.1 Tam atriyoventriküler septal defekt
- 1.4.2 Trunkus arteriyozus
- 1.4.3 Pulmoner kan akışında tıkanıklık olmaksızın tek ventrikül fizyolojisi
- 1.4.4 Büyük arterlerin transpozisyonuyla birlikte VSD (pulmoner darlık olmaksızın) ve/veya patent duktus arteriyozus
- 1.4.5 Diğer

2. Boyutlar (birden çok doğumsal kalp defekti varsa, ayrı ayrı her defekt için belirtin)

2.1 Hemodinamik (Qp/Qs oranını belirtin)^a

- 2.1.1 Restriktif (defektte basınç gradyanı var)
- 2.1.2 Restriktif değil

2.2 Anatomi^b

- 2.2.1 Küçük ya da orta büyüklükte (ASD \leq 2.0 cm ve VSD \leq 1.0 cm)
- 2.2.2 Geniş (ASD $>$ 2.0 cm ve VSD $>$ 1.0 cm)

3. Şantın yönü

- 3.1 Ağırlıklı olarak sistemik-pulmoner
- 3.2 Ağırlıklı olarak pulmoner-sistemik
- 3.3 İki yönlü

4. Kalple ilişkili olan ya da olmayan bağlantılı diğer anormallikler

5. Onarım durumu

- 5.1 Ameliyat edilmemiş
- 5.2 Palyatif onarım [ameliyat tipini (tiplerini), ameliyat sırasında yaşı belirtin]
- 5.3 Onarım [ameliyat(ların) tipini, ameliyat sırasında yaşı belirtin]

^aPulmoner kan akışının (Qp) sistemik kan akışına (Qs) oranı.

^bBu değerler erişkin hastalar içindir.

ASD = atriyal septal defekt; VSD = ventriküler septal defekt.

ışığında, bunların ayrı bir kategori oluşturması, ancak PAH'tan bütünüyle ayrılmaması gerektiği kanısına varılmış ve klinik 1' grubu olarak adlandırılmıştır.

- 2. ve 3. gruplar: Sol kalp hastalığına bağlı PH'yi kapsayan 2. grupta ve akciğer hastalıkları ve hipoksiye bağlı PH'yi kapsayan 3. grupta önemli bir değişiklik yapılmamıştır.
- 4. grup, KTEPH: Proksimal ve distal KTEPH obstrüktif lezyonları birbirinden ayırt etmeye olanak veren iyi tanımlanmış ölçütler bulunmadığı için, proksimal ve distal formlar arasında ayırım yapılmaya

çalışılmaksızın yalnızca tek bir KTEPH kategorisinin korunmasına karar verilmiştir.

- 5. grup, mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH: Hematolojik, sistemik, metabolik ve seyrek görülen diğer bozuklukları kapsayan bu grup, PH'ye yol açan patogeneze mekanizmaları belirsiz heterojen hastalıklar topluluğundan oluşmaktadır.

4. Pulmoner hipertansiyonun patolojisi

Çeşitli klinik PH grupları farklı patolojik^{20,21} özelliklerle ayırt edilmektedir.

- 1. grup, PAH: patolojik lezyonlar özellikle distal pulmoner arterleri (<500 μ m çapındaki) etkiler. Bunlar medial hipertrofi, intimada proliferatif ve fibrotik değişiklikler (konsantrik, eksantrik), orta şiddette perivasküler enflamatuvar infiltrasyonlarla seyreden adventisyal kalınlaşma, kompleks lezyonlar (pleksiform, dilate lezyonlar) ve trombotik lezyonlarla ayırt edilir. Genellikle pulmoner venlerde tutulum yoktur.
- 1' grubu: Esas olarak PVOH'u kapsar ve septal venlerde ve pre-septal venüllerde (sürekli tutulum) tıkaçıcı fibrotik lezyonlar, venöz mükülarizasyon, yaygın kapiller proliferasyon (yama tarzında), pulmoner ödem, gizli alveoler kanama, lenfatik dilatasyon ve lenf nodu büyümesi (sinüslerde vasküler transformasyon) ve enflamatuvar infiltrasyonlarla seyredir. Distal pulmoner arterlerdeki tutulumda ise medial hipertrofi, intimal fibrozis ve seyrek görülen kompleks lezyonlar vardır.
- 2. grup, sol kalp hastalığına bağlı PH: Bu gruptaki patolojik değişiklikler pulmoner venlerde genişleme ve kalınlaşma, pulmoner kapiller dilatasyon, interstisyel ödem, alveoler kanama ve lenf damarlarında ve lenf nodlarında genişleme ile ayırt edilir. Distal pulmoner arterlerde medial hipertrofi ve intimal fibrozis gelişebilir.
- 3. grup, akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH: Bu olgulardaki patolojik değişiklikler arasında distal pulmoner arterlerde medial hipertrofi ve intimal obstrüktif proliferasyon yer alır. Amfizemli ya da fibrotik alanlarda damar yatağında farklı ölçülerde bir tahribat da gözlemlenebilir.
- 4. grup, KTEPH: Patolojik lezyonlar elastik pulmoner arterlerde media tabakasına sıkıca tutunarak normal intimanın yerine geçen organize trombüslerle ayırt edilir. Bunlar lümeni bütünüyle tıkayabileceği gibi, farklı derecelerde darlık, ağ (web) ve bantlar da oluşturabilir.²² İlginç bir bulgu olarak, tıkalı olmayan alanlarda PAH'tan ayırt edilemeyen bir pulmoner arteriyopati (pleksiform lezyonlar da dahil olmak üzere) gelişebilir.²³ Tam tıkanmaların distalinde kalan alanların hiç değilse kısmen reperfüzyonunu sağlamak üzere sistemik dolaşımdan (bronşiyal, kostal, diyafragmatik ve koroner arterlerden) kollateral damarlar gelişebilir.
- 5. grup, mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH: Bu grup etiyolojileri belirsiz ya da çok faktörlü patolojik tabloları kapsayan heterojen durumlardan oluşur.

5. Pulmoner hipertansiyonun biyopatolojisi

Çeşitli klinik PH grupları farklı biyopatolojik özelliklerle²⁴⁻²⁶ ayırt edilmektedir.

- 1. grup, PAH: PAH'ta gözlemlenen patolojik değişiklikleri başlatan süreçler kesin olarak henüz bilinmemekle birlikte, PAH biyopato-

lojisinde çeşitli biyokimyasal yolları ve hücre tiplerini ilgilendiren birden çok faktörün rolü olduğu kabul edilmektedir. PVD artışında etkili olan farklı mekanizmalar arasında vazokonstriksiyon, pulmoner damar duvarlarında proliferatif ve obstrüktif yeniden biçimlenme, enflamasyon ve tromboz sayılabilir. Aşırı vazokonstriksiyonun düz kas hücrelerindeki potasyum kanallarının anormal işlevi ya da ekspresyonuyla ve endotel işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Endotel işlev bozukluğu NO ve prostasiklin gibi vazodilatör ve antiproliferatif maddelerin üretiminde kronik yetersizliğe ve tromboksan A₂ ve endotelin-1 gibi vazokonstriktör ve proliferatif maddelerin aşırı ekspresyonuna yol açmaktadır. PAH hastalarında vazoaktif intestinal peptid gibi başka bazı vazodilatör ve antiproliferatif maddelerin plazma düzeylerinde de azalma olduğu gösterilmiştir. Bu anormalliklerin çoğu vasküler tonus artışına neden olmakta ve endotel ve düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücre tiplerini ilgilendiren proliferatif değişiklikler sonucunda vasküler yeniden biçimlenmeyi teşvik etmektedir. Bunun yanında, adventisya tabakasında kolajen, elastin, fibronektin ve tenasin gibi ekstraselüler matriks bileşenlerinin üretiminde artış gözlemlenmektedir. PAH'ta enflamatuvar hücrelerin ve trombositlerin de (serotonin yolu aracılığıyla) önemli bir rolü olabilir. PAH hastalarında protrombotik anormallikler olduğu gösterilmiştir ve gerek ince distal pulmoner arterlerde, gerekse elastik proksimal pulmoner arterlerde trombüsler saptanmaktadır.

- 2. grup, sol kalp hastalığına bağlı PH: PAB artışından sorumlu mekanizmalar birden çoktur; bunlar arasında basınç artışının pasif geri iletimi de bulunmaktadır (postkapiller pasif PH, *Tablo 3*). Bu olgularda transpulmoner basınç gradyanı (TBG = ortalama PAB eksi ortalama PKUB) ve PVD normal yayılım aralığı içindedir. Diğer bazı durumlarda PAB'daki yükselme PKUB artışından daha fazladır (TBG artışı) ve PVD artışı da gözlemlenmektedir (postkapiller reaktif PH ya da "orantısız" PH, *Tablo 3*). PVD artışı pulmoner arterlerdeki vazomotor tonus artışına ve/veya pulmoner arteriyel direnç damarlarındaki yapısal sabit obstrüktif yeniden biçimlenmeye bağlıdır.²⁷ Reaktif PH bileşenlerinden birincisi akut farmakolojik test sırasında geri dönüşlüdür; buna karşılık pulmoner arteriyollerdeki medial hipertrofi ve intimal proliferasyonla ayırt edilen ikinci bileşen akut yüklemeye yanıt vermez.¹² Reaktif (orantısız) PH'ye yol açan faktörlerin ne olduğu ve neden bazı hastalarda akut uygulamayla geri döndürülebilir vazokonstriktif ya da sabit obstrüktif bileşenler, bir bölümünde de bunların ikisinin birlikte geliştiği yeterince bilinmemektedir. Fizyopatolojik mekanizmalar arasında sol atriyum ve pulmoner venlerdeki gerilme reseptörlerinden kaynaklanan vazokonstriktif refleksler ve pulmoner arterlerde damar duvarı hücrelerinin vazokonstriksiyon ve proliferasyonunu destekleyebilen endotel işlev bozukluğu sayılabilir.
- 3. grup, akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH: Bu olgularda çok sayıda biyopatolojik ve fizyopatolojik mekanizma rol oynamaktadır; bunlar arasında hipoksik vazokonstriksiyon, akciğerlerdeki aşırı havalanmanın yarattığı mekanik stres, kapiller kaybı, enflamasyon ve sigaranın toksik etkileri sayılabilir. Ayrıca, endotel kökenli vazokonstriktör-vazodilatör dengesizliğini destekleyen veriler de bulunmaktadır.
- 4. grup, KTEPH: KTEPH'de en önemli biyopatolojik süreç, rezölüsyona uğramamış akut embolik kitelerde daha sonra fibrozis gelişmesi ve pulmoner arterlerde buna bağlı olarak gelişen mekanik tıkanmalardır. Pulmoner tromboemboliler ya da *in situ* tromboz, tümü de koagülasyon sürecinde birbirini etkileyen pıhtılaşma aşamaları, endotel hücreleri ya da trombositlerdeki anormallikler tarafından başlatılabilir ya da ağırlaştırılabilir.²⁸ Bazı hastalarda, trombosit anormallikleri ve pulmoner vaskülatürde prokoagülan bir ortamın biyokimyasal özellikleri hastalığı başlatmada lokal trombozların potansiyel rolü olabileceğini düşündürmektedir. Olguların çoğun-

da trombozların ve trombosit işlev bozukluğunun hastalığın nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Pulmoner endarterektomi (PEA) örneklerinde sık sık enflamatuvar infiltrasyonlar saptanmaktadır. Trombofil çalışmaları bu gibi hastaların yaklaşık %10'unda lupus antikoagülan antikorları saptanabileceğini, %20'sinde de antifosfolipid antikorlar, lupus antikoagülan antikorları ya da her ikisinin birlikte bulunabileceğini göstermektedir. Yeni bir çalışmada KTEPH bulunan hastaların %39'unda gerek birincil, gerekse yineleyen venöz tromboembolilerle bağlantılı bir protein olan faktör VIII plazma düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Herhangi bir fibrinoliz anormalliği saptanmamıştır. Tıkanıklık olmayan alanlardaki distal pulmoner arterlerde gözlemlenen (PAH'ta gözlemlenenlerle hemen hemen aynı görünümdeki) obstrüktif lezyonlar aşındırıcı baskı (shear stres), basınç, enflamasyon ve sitokin ve vaskülotropik araçların salınması gibi farklı birçok faktörle ilişkili olabilir.

- 5. grup, mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH: Bu gruptaki biyopatolojik mekanizmalar belirsizdir ya da birden çok faktörü ilgilendirmektedir.

6. Pulmoner hipertansiyonun genetiği, epidemiyolojisi ve risk faktörleri

Elimizde farklı PH gruplarının prevalansına ilişkin karşılaştırmalı epidemiyolojik veriler yoktur. Bir ekokardiyografi laboratuvarında yapılan araştırmada,²⁹ 4579 hastada PH prevalansının (PA sistolik basıncının >40 mmHg olması şeklinde tanımlanmıştır) %10.5 olduğu belirlenmiştir. PH saptanan 483 olgunun %78.7'sinde sol kalp hastalığı (2. grup), %9.7'sinde akciğer hastalıkları ve hipoksi (3. grup), %4.2'sinde PAH (1. grup), %0.6'sında KTEPH (4. grup) saptanmış, %6.8'inde ise tanı belirlenememiştir.

- 1. grup, PAH: Yeni kayıtlarda PAH'ın epidemiyolojisi tanımlanmaktadır.^{3,4} Erişkin nüfusta hesaplanan en düşük PAH ve İPAH prevalansları, sırasıyla milyonda 15 ve 5.9 olgudur. En düşük PAH insidansı ise erişkin nüfusta yıl başına milyonda 2.4 olgudur. İskoçya'dan ve diğer bazı ülkelerden bildirilen son verilerde Avrupa'da genel nüfusta PAH prevalansının milyonda 15–50 arasında değiştiği doğrulanmaktadır.⁴ Fransız kayıtlarında hastaların %39.2'sinde İPAH saptandığı, %3.9'unda da aile öyküsünde PAH olduğu bildirilmektedir. APAH alt grubundaki hastaların %15.3'ünde bağ dokusu hastalıkları (BDH; esas olarak sistemik skleroz), %11.3'ünde DKH, %10.4'ünde portal hipertansiyon, %9.5'inde anoreksijenlerle bağlantılı PAH, %6.2'sinde ise insan bağışıklık eksikliği virüsü (HIV) enfeksiyonu vardır.³

İlişkili klinik durumlara bağlı olarak PAH farklı ortamlarda gelişebilir.¹ İPAH, aile öyküsünde PAH ya da bilinen bir tetikleyici faktör bulunmaksızın ortaya çıkan sporadik bir hastalıktır. Bir ailede PAH saptandığında, olguların en az %70'inde kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 genini ilgilendiren "germline" mutasyonları saptanmaktadır.^{14,15} Bu genin mutasyonları görünürde sporadik olan olguların %11–40'ında da saptanmakta, dolayısıyla PAH açısından başta gelen genetik yatkınlık faktörünü temsil etmektedir.³⁰ Kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 geni, dönüştürücü büyüme faktörü- β üst ailesinden olan kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2'yi kodlayan gendir. Bu polipeptidlerin çeşitli biyolojik işlevleri arasında

vasküler hücre proliferasyonunun kontrolü de bulunmaktadır. Aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 ve endoglin gibi bu maddelerle ilgili diğer reseptör mutasyonları, esas olarak kişisel ya da ailesel öyküsünde kalıtsal hemorajik telenjiyektazi (Osler-Weber-Rendu sendromu) bulunan PAH hastalarında saptanmaktadır.³¹ PAH gelişmesiyle ilişkili bir dizi risk faktörü saptanmış ve bunlar, hastalığın gelişmesinde rolü olduğundan kuşkuyla yakın ilişki oluşturucu ya da kolaylaştırıcı herhangi bir faktör ya da durum olarak tanımlanmıştır. Risk faktörleri PH ile ilişkilerinin gücü ve olası nedensel rolleri göz önünde tutularak, “kesin”, “olası”, “mümkün” ya da “olasılık dışı” şeklinde sınıflandırılmıştır.¹, 1960’larda iştah baskılayıcı ilaçlarla oluşanlara benzer bir salgın olması ya da geniş kapsamlı, çok merkezli epidemiyolojik çalışmalarda klinik durumla ya da ilaçla PAH arasında bir bağlantı gösterilmesi durumunda kesin ilişki olduğu kabul edilir. Tek merkezde yürütülmüş bir olgu-kontrol çalışması ya da çok sayıda olgu serisinde ilişkinin gösterilmesi durumunda, olası olduğu kabul edilir. Dikkat eksikliği bozukluğunun tedavisinde kullanılan ilaçlar gibi, etki mekanizmaları kesin ya da olası kategorilerindekilere benzeyen ancak henüz araştırılmamış ilaçlar söz konusu olduğunda, mümkün bir ilişkiden kuşkuyla değerlendirilir. Son olarak, kuşku faktörün epidemiyolojik çalışmalarda incelendiği ve PAH ile bir ilişkinin gösterilemediği durumlarda ilişkinin olası dışı olduğu kabul edilir. Kesin klinik ilişkiler APAH durumları arasında sıralanmış (Tablo 4), farklı ilaç ve toksinlerin risk düzeyleri ise Tablo 8’de verilmiştir.

- 2. grup, sol kalp hastalığına bağlı PH: Bu grupta PH gelişmesinde bünyesel faktörlerin bir rolü olsa bile, özgül genetik bağlantılar kurulamamıştır.¹² Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda işlevsel bozukluk sınıfı yükseldikçe PH prevalansı da artmaktadır. Şiddetli sol ventrikül (LV) sistolik işlev bozukluğu bulunan hastaların %60’a yakın bir bölümü, izole LV diyastolik işlev bozukluğu bulunan hastaların da %70’e varan bir kısmı PH ile başvurabilir.³² Sol taraftaki valvüler hastalıklarda, defektin ve semptomların şiddeti arttıkça PH prevalansı da artmaktadır. Şiddetli semptomatik mitral kapak hastalığı bulunanların hemen hepsinde ve semptomatik aort darlığı bulunan hastaların da %65’e yakın bir bölümünde PH saptanabilmektedir.^{10,12,33}
- 3. grup, akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksemiye bağlı PH: Bir çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) bulunan hipoksemik hastalarda PH’nin ağırlık derecesinde serotonin geni polimorfizminin belirleyici olabileceği gösterilmiştir.³⁴ Yayımlanmış seriler temelinde, geçmişte en az bir kez solunum yetersizliğinin alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılmış KOAH hastalarında önemli düzeyde PH insidansının %20 olduğu gösterilmiştir. İlerlemiş KOAH’ta, PH prevalansı yüksektir (>%50),^{35,36} ancak PH genellikle hafif şiddettedir. İnterstisyel akciğer hastalığında PH prevalansı %32 ile %39 arasında değişmektedir.³⁷ Akciğerlerde amfizemle birlikte fibrozis bulunması durumunda PH prevalansı daha yüksek olabilmektedir.³⁸
- 4. grup, KTEPH: KTEPH gelişmesiyle özgül genetik mutasyonlar arasında herhangi bir bağ kurulamamıştır. Son zamanlarda yayımlanan bazı bildirimlerde akut pulmoner emboli sonrasında sağ kalan hastalarda KTEPH prevalansının %3.8’e kadar çıkabildiğini gösteren sonuçlar olmakla birlikte,³⁹ uzmanların çoğu, akut pulmoner emboliden sonra gerçek KTEPH insidansının %0.5–2 arasında değiştiğine inanmaktadır. Daha önce klinik herhangi bir akut pulmoner emboli ya da derin venöz tromboz atağı geçirmemiş hastalarda da KTEPH saptanabilmektedir (farklı serilerde bu rakam %50’ye kadar çıkmaktadır).⁴⁰

Tablo 8 PAH’a neden olduğu bilinen ilaç ve toksinlerin güncelleştirilmiş risk düzeyleri

Kesin <ul style="list-style-type: none"> • Aminoreks • Fenfluramin • Deksfenfluramin • Toksik kolza yağı • Benfluoreks 	Mümkün <ul style="list-style-type: none"> • Kokain • Fenilpropanolamin • Sarı kantaron (St John’s Wort) • Kemoterapi ilaçları • Seçici serotonin gerialim inhibitörleri • Pergolid
Olası <ul style="list-style-type: none"> • Amfetaminler • L-triptofan • Metamfetaminler 	Olasılık dışı <ul style="list-style-type: none"> • Oral kontraseptifler • Östrojen • Sigara

PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon.

- 5. grup, mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH: Bu grubun heterojen olması, bu kılavuzda genetik ve epidemiyolojik özelliklerinin ve risk faktörlerinin uygun bir tanımının yapılmasını engellemektedir.

7. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (1. grup)

Geçtiğimiz on yılda hastalığın anlaşılması ve tedavisi yönünde en önemli ilerlemelerin sağlandığı PH tipi PAH’tır (tanım için bkz. Tablo 5). Aynı zamanda klinik sorunların “merkezinde” PH’nin yer aldığı gruptur ve özgül ilaç uygulamalarıyla tedavi edilebilmektedir.

PAH’ın (Tablo 4) benzer klinik ve hemodinamik tabloları paylaşan ve akciğer mikrodolaşımında neredeyse birbirinin aynı türden patolojik değişikliklerin gözlemlendiği heterojen bir grup oluşturduğu düşünülmektedir.

PAH hastalarına ait hücre ve dokularda çok sayıda biyopatolojik mekanizmalar saptanmış olmasına karşın, patolojik süreçlerin başlaması ve ilerlemesinde bu mekanizmalar arasındaki etkileşimlerin rolü iyi anlaşılmamıştır. Bu süreçleri izleyen PVD artışı sağ ventrikülde (RV) aşırı yük, hipertrofi ve dilatasyona yol açmakta ve sonunda RV yetersizliği ve ölüme neden olmaktadır. İPAH hastalarında RV yetersizliğindeki ilerlemenin sonlanım açısından önemi, sağ ventrikülün pompa işlevi açısından üç temel parametre olan sağ atriyal basınç, kardiyak indeks (Kİ) ve PAB’in prognoz üzerindeki etkileriyle⁸ doğrulanmaktadır. Sağ ventrikülde kronik aşırı yüklenme koşullarında miyokart kontraktilesinin bu duruma yeterince uyum yapamamasının, kalp yetersizliğinin ilerlemesinde birincil rol oynayan olaylardan biri olduğu düşünülmektedir. İPAH hastalarında RV miyositlerindeki adrenerjik yollarda değişiklikler gerçekleştiği, bunların da kontraktilitede azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.⁴¹ PAH ve KTEPH hastalarında artıyük uyumsuzluğunun kalp yetersizliğinde başlıca belirleyici etmen olmaya devam etmektedir; nitekim başarılı PEA ya da akciğer transplantasyonu uygulamalarından sonra⁴² hemen her zaman RV işlevi kalıcı olarak geri gelmektedir. PAH hastalarındaki hemodinamik değişiklikler ve prognoz, pulmoner mikrodolaşımdaki obstrüktif değişikliklerin iler-

leme (ya da gerileme) hızı ile aşırı yüklenme altındaki RV'nin yanıtı arasındaki karmaşık fizyopatolojik etkileşimlerle ilişkilidir; bu süreçte genetik belirleyicilerin de etkisi olabilir.⁴³

7.1 Tanı

PH'den kuşku edilen hastanın değerlendirme sürecinde, tanının doğrulanması, klinik PH grubunun ve PAH grubu içinde özgül etiolojinin belirlenmesi ve işlevsel ve hemodinamik bozukluğun değerlendirilmesini hedefleyen bir dizi inceleme yapılması gerekir. Bu bölümde her inceleme yöntemi açıklanacak ve bütünsel bir tanılama algoritması sunulacaktır (*Şekil 1*). PAH, özellikle de İPAH dışlama yoluyla konulan bir tanı olduğu için, PH'den kuşku edilen olgularda bu algoritma yararlı bir başlangıç noktası oluşturabilir.

7.1.1 Klinik tablo

PAH semptomları özgül değildir ve hastalarda soluksuz kalma, halsizlik, bitkinlik, angina, senkop ve karında gerginlik görülebilir.⁴⁴ Dinlenme halinde semptomlar yalnızca çok ileri olgularda bildirilmektedir. Fiziksel PAH bulguları arasında sol parasternal lift, ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde şiddetlenme, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm, pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm ve RV'ye ait üçüncü bir kalp sesi bulunur. Daha ileri evrelerdeki hastalar ise jüğüler venöz dolgunluk, hepatomegali, periferik ödem, asit ve soğuk ekstremiteyle ayırt edilir.⁴⁵ Akciğer sesleri genellikle normaldir. Muayenede PH nedenine ışık tutan ipuçları da saptanabilir. Sklerodermada telenjiyektazi, parmak uçlarında ülserler ve sklerodaktili görülür, inspiratuar raller ise interstisyel akciğer hastalığına işaret edebilir. Spider nevuslar, testiküler atrofi ve palmar eritem gibi karaciğer hastalığı işaretleri göz önünde bulundurulmalıdır. "İPAH"ta parmaklarda çomaklaşma saptanırsa, DKH ya da PVOH gibi diğer tanı seçenekleri araştırılmalıdır.

7.1.2 Elektrokardiyogram

EKG'de RV hipertrofisi ve ventrikül zorlanması (strain) bulgusu ve sağ atriyal dilatasyon gösterilmesi PH'yi düşündüren ya da destekleyen kanıtlardır. İPAH hastalarının %87'sinde EKG'de RV hipertrofisi, %79'unda ise sağ eksen deviyasyonu vardır.⁴⁴ Bu bulguların olmaması PH'yi dışlamayacağı gibi, şiddetli hemodinamik anormallik olmadığını da göstermez. EKG'nin duyarlılığı (%55) ve özgüllüğü (%70) önemli boyutlardaki PH'nin saptanmasında bir tarama gereci olmasına olanak vermeyecek ölçüde düşüktür. Ventriküler aritmiler nadirdir. İleri evrelerde atriyal flutter, hatta atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler bulunabilir ve bunlar kaçınılmaz bir biçimde klinik tablonun ağırlaşmasına yol açar.⁴⁶

7.1.3 Toraks grafisi

İPAH hastalarının %90'ında tanı sırasında toraks grafisi anormaldır.⁴⁴ Bulgular arasında santral pulmoner arterde dilatasyon, buna karşılık periferik kan damarlarında kayıplar (budanma) gözlemlenir. Daha ileri olgularda sağ atriyumda ve RV'de genişleme görülebilir. Toraks grafisi tabloyla ilişkili orta şiddette ya da şiddetli akciğer hastalıklarının (3. grup, *Tablo 4*) ya da sol kalp hastalığına bağlı pulmoner venöz hi-

pertansiyonun (2. grup, *Tablo 4*) dışlanmasını kolaylaştırır. Genelde, herhangi bir hastada PH derecesi radyografik anormalliklerin boyutuyla bağıntılı değildir.

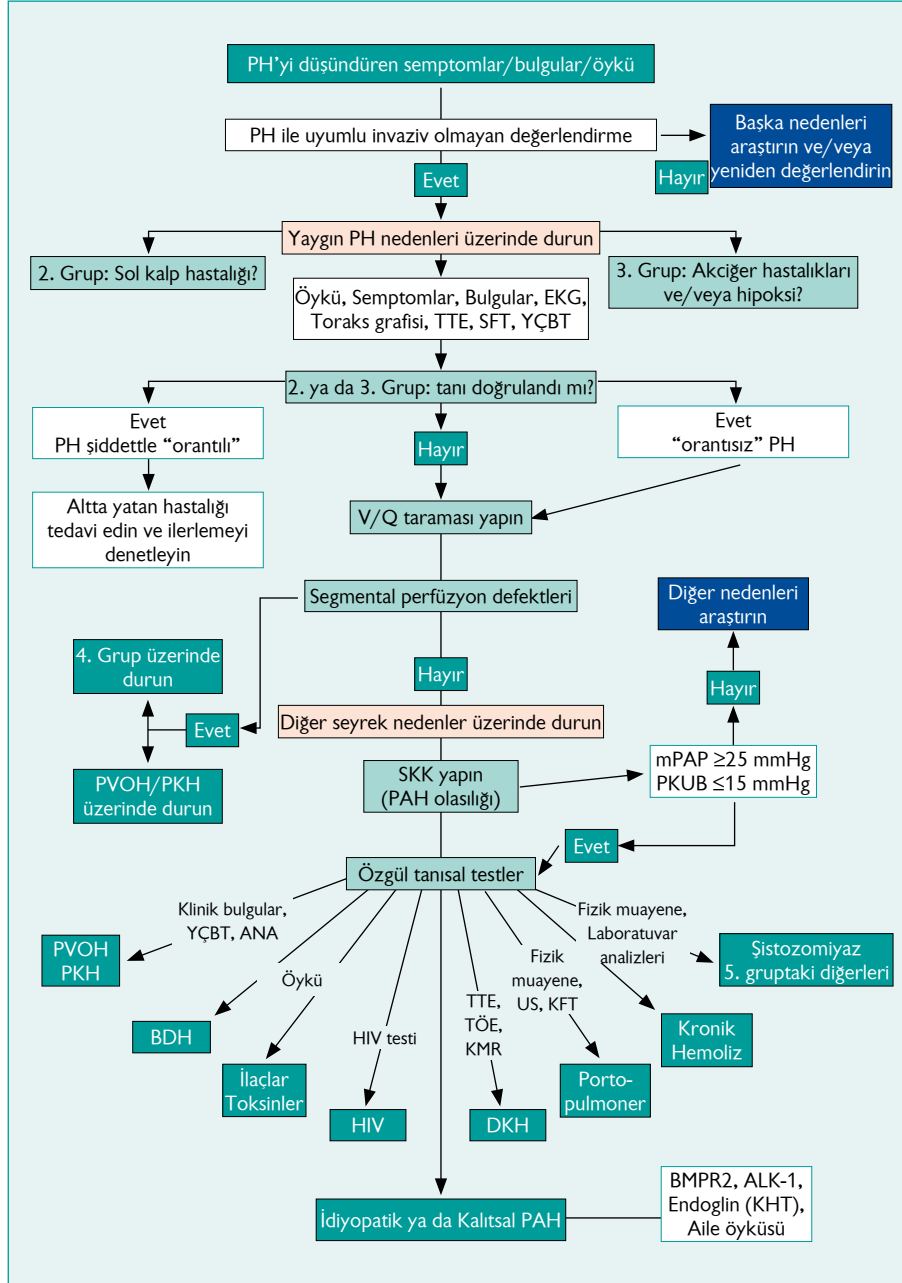
7.1.4 Solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazları

Solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazları, alta yatan hava yolu ya da akciğer parankim hastalığının tabloya katkısını gösterir. PAH hastalarında genellikle akciğerde karbon monoksit difüzyon kapasitesi düşüktür (tipik olarak beklenenin %40–80'i arasında) ve akciğer hacimlerinde hafif ya da orta derecede azalma vardır. Periferik hava yolu obstrüksiyonu da saptanabilir. Dinlenme halinde arteriyel oksijen gerilimi normaldir ya da normalin yalnızca biraz altındadır ve arteriyel karbon dioksit gerilimi alveoler hiperventilasyon nedeniyle azalmıştır. Hastada rezidüel hacim artışları ve karbon monoksit difüzyon kapasitesinde azalma görülmesi ve normal ya da artmış karbon dioksit gerilimiyle birlikte geri dönüşsüz hava yolu obstrüksiyonu kanıtları saptanması durumunda, hipoksik PH nedeni olarak KOAH tanısı konulur. Karbon monoksit difüzyon kapasitesinde azalmayla birlikte akciğer hacminde azalma olması interstisyel akciğer hastalığı tanısına işaret edebilir. Amfizem ve interstisyel akciğer hastalığının ağırlık derecesi yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) ile belirlenebilir. Klinik kuşku varsa, gece boyunca oksimetri ya da polisomnografi taramasıyla önemli düzeyde obstrüktif uyku apnesi/hipopnesi olasılığı dışlanabilir.

7.1.5 Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi, PAB da dahil olmak üzere sağ kalp hemodinamikleriyle bağıntılı birçok değişkenin saptanmasına olanak verir ve PH'den kuşku edilen olgularda bu inceleme mutlaka yapılmalıdır.

PAB'in hesaplanmasında triküspit doruk gerikaçış jet hızı temel alınır. Basitleştirilmiş Bernoulli denkleminde triküspit gerikaçış hızı ile triküspit yetersizliğindeki doruk basınç gradyanı arasındaki ilişki temel alınmaktadır = $4 \times (\text{triküspit gerikaçış hızı})^2$. Bu denklem PA sistolik basınç hesaplanmasında sağ atriyal basıncın göz önünde bulundurulmasına olanak vermektedir: PA sistolik basınç = triküspit yetersizliği basınç gradyanı + hesaplanan sağ atriyal basınç. Sağ atriyal basınç inferior vena kavanın çapı ve bu venin solunum sırasındaki değişkenliği temelinde hesaplanabilir, ancak çoğu zaman sabit bir değer olarak 5 ya da 10 mmHg esas alınmaktadır. Doruk triküspit gerikaçış hızını ölçmenin güç olduğu olgularda (önemsiz/hafif triküspit kacağı), kontrast ekokardiyografi (örn. ajite salin) kullanılması Doppler sinyallerini anlamlı ölçüde artırarak doruk triküspit gerikaçış hızının gerektiği gibi ölçülmesine olanak vermektedir. Ayrıca, RV ve PA arasında olası sistolik gradyanlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Teorik olarak, ortalama PAB değerinin PA sistolik basınç değeri temelinde hesaplanması mümkündür (ortalama PAB = $0.61 \times \text{PA sistolik basınç} + 2 \text{ mmHg}$).⁴⁷ Bu durumda PH'nin ortalama PAB $\geq 25 \text{ mmHg}$ olarak tanımlanması temelinde Doppler ölçümleri kullanılması mümkün olabilir. Ne var ki, triküspit gerikaçış hızı ile triküspit yetersizliği basınç gradyanı arasında güçlü bir bağıntı olmasına karşın, tek tek hastalarda Doppler kökenli basınç hesapları yanlış sonuç verebilmektedir. Şiddetli triküspit yetersizliği bulunan hastalarda Bernoulli denkleminin basit formunun kullanılması PA sistolik basıncının eksik tahmin edilmesine



Şekil 1 Tanısal algoritma. ALK-1 = aktivin reseptörü benzeri kinaz; ANA = antinükleer antikorlar; BMPR2 = kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2; DKH = doğumsal kalp hastalığı; KMR = kardiyak manyetik rezonans; BDH = bağ dokusu hastalığı; Grup = klinik grup (Tablo 4); KHT = kalıtsal hemorajik telenjiyektazi; HIV = insan bağışıklık eksikliği virüsü; TÇBT = yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; KFT = karaciğer fonksiyon testleri; mPAB = ortalama pulmoner arteriyel basınç (mean pulmonary arterial pressure); PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PKH = pulmoner kapiller hemanjiyomatoz; SFT = solunum fonksiyon testleri; PH = pulmoner hipertansiyon; PVOH = pulmoner venooklüzif hastalık; PKUB = pulmoner kapiller uç basıncı; SKK = sağ kalp kateterizasyonu; TÖE = transözofageal ekokardiyografi; TTE = transtorasik ekokardiyografi; US = ultrason; V/Q taraması = ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi. *Ayrıca bkz. Tablo 12

neden olabilir. Ayrıca, PA sistolik basınç hesaplarında 10 mmHg'nın üzerinde aşırı tahminler yapılması da yaygındır.⁴⁷ Dolayısıyla, Doppler ölçümlerine dayalı PA sistolik basınç sınır değeri ile güvenilir PH tanımı yapmak mümkün değildir.

Görüldüğü gibi, hafif, asemptomatik PH taramasında PAB değerinin Doppler transtorasik ekokardiyografi ölçümleri temelinde hesaplanması uygun değildir.

Ekokardiyografik PH tanısında bir başka yaklaşım da triküspit geri kaçış hızını sağlıklı genel nüfusta bildirilen değerlerle karşılaştırmanın temel alınmasıdır. İdeal olarak, yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksinin etkisi göz önünde tutulmalıdır.⁴⁸ Bu yöntemde kümülatif hatadan kaçınılmaktadır; ancak bu yaklaşımın, ortalama PAB değerini ≥ 25 mmHg olarak kabul eden hemodinamik PH tanımıyla bağlantısı daha dolaylıdır.

SKK'nin referans olarak kullanıldığı çeşitli triküspit gerikacı hızı sınırlarının güvenilirliği geniş kapsamlı iki tarama çalışmasında değerlendirilmiştir. Skleroderma hastalarında triküspit gerikacı hızının semptomatik hastalarda >2.5 m/saniye ya da semptomlardan bağımsız olarak >3.0 m/s olması temelinde ileriye yönelik tarama yapılmasının güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, ekokardiyografik PH tanılarının %45'inde sonucun yalnızca pozitif olduğu belirlenmiştir.² HIV enfeksiyonlu semptomatik (dispneli) hastalarda PH ölçütü olarak triküspit gerikacı hızının >2.5 ve 2.8 m/s olmasının temel alınması durumunda sonuçların, sırasıyla %72 ve %29'unun yalnızca pozitif olduğu bulunmuştur.⁴⁹

Bir başka çalışmada, sağ atriyal basıncın 10 mmHg (dolayısıyla sistolik PAB değerinin >50 mmHg) olduğu varsayılarak PH tanısında sınırların değeri olarak triküspit yetersizliği basıncı gradyanının >40 mmHg (triküspit gerikacı hızının >3.2 m/saniye) olması temel alınmıştır.⁵⁰ Bu ölçütler geçtiğimiz dönemde ileriye yönelik olarak sistemik skleroz hastalarına uygulanmıştır.⁵¹ SKK uygulanan 32 hastanın hepsinde Doppler tanısı doğrulanmıştır. Önceki çalışmalarda olduğu gibi, yalnızca negatif olgu sayısı değerlendirilememiştir.

Bütün olgularda triküspit gerikacı hızından bağımsız olarak PH'den kuşku edilmesine neden olacak ya da bu kuşkuyu kuvvetlendirecek diğer ekokardiyografik değişkenler değerlendirilmelidir. Pulmoner kapak gerikacı hızında artış ve sağ ventrikülden pulmoner artere kan akışında hızlanma zamanının kısa olması bunlar arasında yer alır. Sağ kalp odacıklarının boyutlarının artması, interventriküler septum biçim ve işlev anormallikleri, RV duvar kalınlığında artış ve dilate ana pulmoner arter de PH'yi düşündürür; ancak bunlar daha çok hastalığın ileri evrelerinde görülür. Bu bulguların duyarlılığı tartışmalıdır.

Tablo 9'da Görev Grubu'muzun önerdiği PH'nin varlığını saptamada triküspit doruk gerikacı hızını ve dinlenme halinde Doppler ile hesaplanan PA sistolik basıncını (normal sağ atriyal basıncın 5 mmHg olduğu varsayılarak) ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenleri temel alan takdiri ölçütler sunulmaktadır.

Ekokardiyografi, PH'den kuşku edilen ya da tanının doğrulandığı olgularda PH'nin nedenlerini saptamada yararlı olabilir. DKH'leri saptamada iki boyutlu, Doppler ve kontrast incelemeler kullanılabilir. Bir şant saptanamamasına karşın pulse dalga Doppleri/nabızlı Doppler incelemesinde hızlı pulmoner kan akışı ya da yalnızca orta derecede PH olmasına karşın, proksimal PA'da önemli düzeyde genişleme belirlenmesi durumunda, sinus venozus tipinde ASD ya da pulmoner venöz dönüş anomalisini dışlamak için kontrastlı transözofageal inceleme ya da kardiyak manyetik rezonans görüntüleme gerekli olabilir. LV diyastolik işlev bozukluğundan kuşku edilen olgularda, tipik Doppler-ekokardiyografik bulgular değerlendirilmelidir; ancak bu bulguların güvenilirliği düşüktür ve özgül bazı durumlarda SKK gerekli olabilir (bkz. Bölüm 9.1).

İleriye yönelik doğrulayıcı veriler bulunmadığı için, yalnızca egzersiz sırasında PH bulunan olguların saptanmasında egzersiz sırasında Doppler ekokardiyografi incelemesinin klinik uygulamada yararlı olup olmadığı belirsizdir.⁵²

7.1.6 Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi

Tedavi edilme potansiyeli taşıyan KTEPH hastalarını saptamak amacıyla, PH hastalarında ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi ya-

Tablo 9 PH varlığını saptamada, doruk triküspit gerikacı hızını ve dinlenme halinde Doppler ile hesaplanan PA sistolik basıncını (normal sağ atriyal basıncın 5 mmHg olduğu varsayılarak) ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenleri temel alan takdiri ölçütler

	Sınıf ^a	Düzye ^b
Ekokardiyografik tanı: PH olasılık dışı	I	B
Triküspit gerikacı hızı ≤2.8 m/s, PA sistolik basıncı ≤36 mmHg ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler yok		
Ekokardiyografik tanı: PH mümkün	Ila	C
Triküspit gerikacı hızı ≤2.8 m/s, PA sistolik basıncı ≤36 mmHg, ama PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler var		
Triküspit gerikacı hızı 2.9–3.4 m/s, PA sistolik basıncı 37–50 mmHg ve PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler var ya da yok	Ila	C
Ekokardiyografik tanı: PH olası	I	B
Triküspit gerikacı hızı >3.4 m/s, PA sistolik basıncı >50 mmHg, PH'yi düşündüren ek ekokardiyografik değişkenler var ya da yok		
PH taramasında egzersiz sırasında Doppler ekokardiyografi tavsiye edilmektedir	III	C

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

pılmalıdır. Duyarlılığı BT'den daha yüksek olduğu için, KTEPH'te ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi tercih edilen tarama yöntemi olmaya devam etmektedir.⁵³ Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinde normal ya da düşük olasılık sonucu alınması durumunda KTEPH tanısı %90–100 duyarlılıkla ve %94–100 özgüllükle dışlanabilir. Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisinde PAH normal çıkabilir, ancak perfüzyonda periferde eşleştirilemeyen ve segmental olmayan küçük defektler de saptanabilir. Tamamlayıcı inceleme olarak kontrast maddeli BT kullanılabilir, ancak bu yöntem ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin ya da geleneksel pulmoner anjiyografinin yerine geçmez. Öte yandan eşleştirilemeyen perfüzyon defektlerinin PVOH'ta da görülebileceği unutulmamalıdır.

7.1.7 Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi

Yüksek çözünürlüklü BT akciğer parankimini ayrıntılı olarak görüntüler ve interstisyel akciğer hastalığı ve amfizem tanısını kolaylaştırır. Yüksek çözünürlüklü BT klinik PVOH kuşkusu bulunan olgularda çok yararlı olabilir. Yaygın santral buzlu cam görünümü ve interlobüler septumlarda kalınlaşmayla tipik interstisyel ödem değişiklikleri PVOH'u düşündürür; ek olarak lenfadenopati ve plevral efüzyon bulguları gözlemlenebilir.⁵⁴ İki taraflı yaygın interlobüler septum kalınlaşması ve sınırları belirsiz, küçük, sentrilobüler, nodüler opasiteler pulmoner kapiller hemanjiyomatozu düşündürür.

PA'da cerrahi yoldan ulaşılacak KTEPH kanıtları bulunup bulunmadığını belirlemede kontrastlı BT anjiyografi yararlı olabilir. Bu yöntemle tam tıkanma, bantlar ve ağlar (web) gibi tipik anjiyografik KTEPH bulguları ve intimal düzensizlikler dijital subtraksiyon anjiyografisindeki kadar doğru ve güvenilir biçimde saptanabilir.^{55,56} Bu teknikte, bronşiyal arter kaynaklı kollateraller de saptanabilir.

Birçok merkezde KTEPH değerlendirmesinde PEA'dan yararlanabilecek hastaların saptanması amacıyla geleneksel pulmoner anjiyografi kullanılmaya devam edilmektedir.²² Şiddetli PH bulunan hastalarda modern kontrast maddeler ve seçilmiş bazı enjeksiyonlar kullanılarak deneyimli personel tarafından güvenli bir biçimde anjiyografi uygulanabilir. Anjiyografi vaskülit ya da pulmoner arteriyovenöz malformasyon olasılıklarının değerlendirilmesinde de yararlı olabilir.

7.1.8 Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi

Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi RV boyutları, morfolojisi ve işlevinin doğrudan değerlendirilmesini sağlar ve kan akışıyla ilgili atım hacmi, kalp debisi, PA distensibilitesi ve RV kitlesi gibi özelliklerin invaziv olmayan yoldan saptanmasına olanak verir.⁵⁷ Kardiyak manyetik rezonans verileri, özellikle izleme amacıyla sağ kalp hemodinamiğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Başlangıçta atım hacminde azalma, RV diyastol sonu hacminde artış ve LV diyastol sonu hacminde azalma ölçülmesi kötü prognozla bağlantılıdır. İzlemede bu üç prognoz bulgusundan RV diyastol sonu hacminde artış, ilerleyen RV yetersizliğine işaret eden en önemli gösterge olabilir.⁵⁸

7.1.9 Kan testleri ve immünoloji

Bütün hastalarda rutin biyokimya, hematoloji ve tiroid işlev testleri, ayrıca bir dizi diğer önemli kan testi yapılmalıdır. Altta yatan BDH, HIV ve hepatit olup olmadığını belirlemede serolojik testler önemlidir. İPAH hastalarının %40'a yakın bir bölümünde, genellikle düşük titrelere (1:80) olmakla birlikte antinükleer antikorlar yükselmiştir.⁵⁹ Sistemik sklerozda PAH prevalansı yüksek olduğu için, bu hastalık dışlanması gereken en önemli BDH'dir. Sınırlı sklerodermada genellikle antisentromer antikorlar ve dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To ve U1-RNP gibi diğer antinükleer antikorlar pozitifdir. Yaygın skleroderma formunda genellikle U3-RNP pozitifdir. Sistemik lupus eritematozus bulunan kişilerde antikardiolipin antikorlar bulunabilir. KTEPH'de antifosfolipid antikorlar da dahil olmak üzere trombofili taraması yapılmalı, lupus antikoagülan ve antikardiolipin antikor taramaları gerçekleştirilmelidir. HIV testi zorunludur. Karaciğer hastalığı bulunan kişilerin %2 kadarında PAH bulgularına rastlanır; dolayısıyla klinik anormallikler saptanması durumunda karaciğer işlev testleri ve hepatit serolojisi de araştırılmalıdır. PAH'ta tiroid hastalığı yaygındır ve özellikle klinik seyirde ani değişikliklerin görüldüğü kişilerde mutlaka dikkate alınmalıdır.⁶⁰

7.1.10 Abdominal ultrason görüntülemesi

Karaciğer sirozu ve/veya portal hipertansiyon abdominal ultrason görüntülemesiyle güvenilir bir biçimde dışlanabilir. Kontrast madde kullanılması ve renkli-Doppler incelemesiyle tanının doğruluğu artırılabilir.⁶¹ Portal hipertansiyon SKK sırasında serbest ve tıkalı (uç) hepatik venöz basınç gradyanındaki artışla doğrulanabilir.⁶²

7.1.11 Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite

PAH tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluk derecesini değerlendirmek ve pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini test etmek için SKK yapılması gerekir. Deneyimli merkezlerde yapıldığında, SKK girişimlerinde morbidite (%1.1) ve mortalite (%0.055) düşüktür.⁶³ SKK

sırasında şu değişkenler kaydedilmelidir: PAB (sistolik, diyastolik ve ortalama), sağ atriyal basınç, PKUB ve RV basıncı. Kalp debisi üç kez ölçülmeli ve oksijen tüketimi değerlendiriliyorsa ölçümlerde tercihen termodilüsyon ya da Fick yöntemi kullanılmalıdır. Sistemik-pulmoner şant olması durumunda Fick yönteminin kullanılması zorunludur. Superior vena kava, PA ve sistemik arter kanlarında oksijen satürasyonu da belirlenmelidir. PVD'nin hesaplanması için bu ölçümler gereklidir. Sol kalp hastalığına bağlı PH ayırıcı tanısı için yeterli PKUB ölçümleri yapılmalıdır. Seyrek bazı olgularda, LV diyastol sonu basıncının doğrudan değerlendirilmesi için sol kalp kateterizasyonu gerekli olabilir. PKUB değerinin >15 mmHg çıkması durumunda prekapiller PAH tanısı dışlanacaktır. PAH'ta en güç ayırıcı tanılardan biri, LV ejeksiyon fraksiyonu normal, ancak diyastolik işlev bozukluğu bulunan kalp yetersizliğidir (ayrıca bkz. Bölüm 9.1).⁶⁴ Bu hasta topluluğunda, dinlenme sırasında PKUB hafif yükselmiş ya da normal yayılım aralığının üst sınırında olabilir. Egzersiz hemodinamikleri ya da sıvı yüklemesi ile PKUB değerinde orantısız bir artış olduğu gösterilebilir, ancak bu bulgunun öneminin kesin olarak gösterilmesi gerekmektedir. Koroner arter hastalığı risk faktörleri ve angina varsa ya da çift akciğer transplantasyonu ya da PEA listelerinde yer alan KTEPH'li hastalarda koroner anjiyografi gerekli olabilir.

PAH'ta tanısız SKK yapılırken, uzun süreli kalsiyum kanal blokleri (KKB) tedavisinden yarar görecektir hastaları saptamak için vazoreaktivite testi de yapılmalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 7.3.3).^{65,66} Akut vazodilatör testinde yalnızca kısa etkili, güvenli ve kolay uygulanabilen ve sistemik etkileri olmayan ya da sınırlı olan ilaçlar kullanılmalıdır. Günümüzde bu amaçla en yaygın kullanılan ilaç NO'dur (Tablo 9),⁶⁶ geçmiş deneyimler ışığında kullanılacak diğer iki seçenek de,^{65,67,68} intravenöz (i.v.) epoprostenol ya da i.v. adenozin olabilir (ancak sistemik vazodilatör etki riski vardır) (Tablo 10).

İnhale iloprost ve oral sildenafil uygulamasına önemli boyutlarda vazodilatör etkiler eşlik edebilir. KKB tedavisine yanıtın öngörülmesinde bu ilaçların rolü henüz gösterilmemiştir. Yaşamı tehdit edici olabilecek komplikasyon riski nedeniyle, akut test olarak oral yoldan ya da i.v. KKB uygulanması desteklenmemektedir. Pozitif akut yanıt (pozitif akut yanıt veren hasta) kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda ortalama PAB değerinde ≥ 10 mmHg azalma ile mutlak ortalama PAB değerinin ≤ 40 mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır.⁶⁶ Bu ölçütlere İPAH hastalarının yalnızca yaklaşık %10'u uygun olmaktadır. Pozitif akut yanıt veren hastalarda büyük bir olasılıkla uzun süreli yüksek doz KKB tedavisine kalıcı yanıt alınacaktır ve bunlar, bu tip tedavinin güvenli bir biçimde uygulanabileceği yegâne hasta grubudur. Pozitif akut yanıt veren İPAH hastalarının yaklaşık yarısında KKB'lere de uzun süreli pozitif yanıt alınacaktır⁶⁶ ve yalnızca bu olgularda tek tedavi olarak KKB'nin devam ettirilmesi gerekmektedir. Kalıtsal PAH, BDH ve HIV hastaları gibi diğer PAH tiplerinde akut vazoreaktivite testlerinin ve uzun süreli KKB tedavisinin yararı İPAH hastalarındaki kadar açık değildir. Bununla birlikte, uzmanlar akut vazoreaktivite testlerinin bu hastalarda da yapılmasını ve testin pozitif sonuç verdiği hastalarda KKB'lere kalıcı yanıt alınıp alınmadığının değerlendirilmesini tavsiye etmektedir. DKH ile bağlantılı PH hastalarında uzun süreli KKB tedavisinin yararına ilişkin elde veri yoktur ve bu hastalarda vazoreaktivite testi yapılmasının yararı tartışmalıdır. İkinci, 3., 4. ve 5. klinik gruplarda KKB'lere uzun süreli olumlu yanıt verecek

Tablo 10 Pulmoner vazoreaktivite testlerinde en yaygın kullanılan ilaçların uygulama yolu, yarılanma ömrü, doz aralığı, doz artırımı ve uygulama süresi

İlaç	Yol	Yarılanma ömrü	Doz aralığı ^a	Doz artırımı ^b	Süre ^c
Epoprostenol	İntravenöz	3 dakika	2-12 ng/kg/dakika	2 ng/kg/dak.	10 dakika
Adenozin	İntravenöz	5-10 saniye	50-350 µg/kg/dakika	50 µg/kg/dak.	2 dakika
Nitrik oksit	İnhale	15-30 saniye	10-20 p.p.m	-	5 dakika ^d

^aÖnerilen başlangıç dozu ve tolere edilen maksimum doz (maksimum doz hipotansiyon, baş ağrısı, kızarma gibi yan etkiler nedeniyle sınırlanmaktadır).

^bHer doz artırımı aşamasında eklenen doz miktarı.

^cHer aşamada uygulama süresi.

^dNO için doz aralığı içinde tek bir aşama önerilmektedir.

hastaları saptamaya yönelik akut vazoreaktivite testleri yapılması tavsiye edilmemektedir (Tablo 4).

Tablo 11'de SKK ve vazoreaktivite testine ilişkin tavsiyeler özetlenmiştir.

7.1.12 Tanısal algoritma

Şekil 1'de tanısal algoritma görülmektedir: tanı koyma sürecine geçene daha yaygın klinik PH gruplarıyla başlanmakta (2. grup-sol kalp hastalığı ve 3. grup-akciğer hastalıkları), daha sonra 4. grup olan KTEPH ayırt edilmekte, son olarak da tanı konulmakta ve 1. grubu oluşturan PAH'ın farklı tipleri ve 5. gruptaki daha seyrek görülen durumlar ayırt edilmektedir.

Efora bağlı dispne, senkop, angina ve/veya egzersiz kapasitesinde ilerleyici sınırlanma görülen hastalarda, özellikle kardiyovasküler ve respiratuar bozukluklarda sık görülen risk faktörleri, semptomlar ya da bulgular saptanamayan hastalarda ayırıcı tanıda PAH üzerinde durulmalıdır. Aile öyküsü, BDH, DKH, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon, hemolitik anemi ya da PAH'a neden olabileceği bilinen ilaç ve toksin kullanma öyküsü (Tablo 8) gibi PAH gelişmesiyle bağlantılı eşlik eden durumlar ve/veya risk faktörleri bulunan hastalara özel bir dikkatle yaklaşılmalıdır. Günlük klinik uygulamalarda bu konunun yeterince farkında olunmayabilir. Daha yaygın olarak da, PH bir başka endikasyon için talep edilen transtorasik ekokardiyografide, beklenmedik bir biçimde saptanmaktadır.

PH değerlendirmesinde invaziv olmayan yaklaşım uygunsa, 2. grubtaki sol kalp hastalığını ya da 3. gruptaki akciğer hastalıklarını saptamak için klinik öykü, semptomlar ve bulgular araştırılır ve EKG, toraks grafisi, transtorasik ekokardiyografi, solunum fonksiyon testleri (gerekliyse noktürnal oksimetri de dahil) ve yüksek çözünürlüklü toraks BT'si istenir. Bunlar bulunmaz ya da PH'nin bu bulguların ağırlık derecesiyile "orantısız" olduğu kanısına varılırsa, daha seyrek görülen PH nedenleri araştırılmalıdır. Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi üzerinde durulmalıdır. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinde çoğul segmental perfüzyon defektleri saptanırsa, 4. grubu oluşturan KTEPH tanısından kuşkulmalıdır. Nihai KTEPH tanısı (ve PEA'ya uygunluk değerlendirmesi) için BT'li pulmoner anjiyografi, SKK ve seçilmiş olgularda pulmoner anjiyografi gerekecektir. BT görüntülemesinde 1' grubunu oluşturan PVOH'u düşündüren bulgulara da rastlanabilir. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinde normal sonuç alınır ya da yal-

Tablo 11 Sağ kalp kateterizasyonu (A) ve vazoreaktivite testi (B) için tavsiyeler

	Sınıf ^a	Düzye ^b
A		
SKK bütün PAH hastalarında tanıyı doğrulamak ve hastalığın şiddetini değerlendirmek için ve PAH'a özgü ilaç tedavisi düşünüldüğünde endikedir	I	C
PAH'a özgü ilaç tedavisinin etkinliğini doğrulamak için SKK yapılmalıdır	IIa	C
Klinik durumdaki kötüleşmenin doğrulanması amacıyla ve bir üst tedavi basamağına çıkılmasının ve/veya kombinasyon tedavisinin etkisini değerlendirmede dayanak olarak SKK yapılmalıdır	IIa	C
B		
Vazoreaktivite testi İPAH, kalıtsal PAH ve anoreksijen ilaç kullanımıyla bağlantılı PAH'ta yüksek doz KKB tedavisi uygulanabilecek hastaların saptanmasında endikedir	I	C
Vazoreaktivite testine pozitif yanıt, kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda ortalama PAB değerinde ≥ 10 mmHg azalma ile mutlak ortalama PAB değerinin ≤ 40 mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır	I	C
Vazoreaktivite testi yalnızca sevk merkezlerinde yapılmalıdır	IIa	C
Vazoreaktivite testinde vazodilatör olarak nitrik oksit kullanılmalıdır	IIa	C
Vazoreaktivite testi diğer PAH tiplerinde de yapılabilir	IIb	C
Vazoreaktivite testi i.v. epoprostenol ya da i.v. adenozin ile de yapılabilir	IIb	C
Akut vazoreaktivite testinde oral ya da i.v. KKB kullanılması tavsiye edilmemektedir	III	C
Diğer PH gruplarında (2., 3., 4. ve 5. gruplarda) güvenli bir biçimde yüksek doz KKB tedavisi uygulanabilecek hastaları saptamak amacıyla akut vazoreaktivite testi yapılması tavsiye edilmemektedir	III	C

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

Tablo 12 Ekokardiyografik PH tanısı (Tablo 9), semptomlar ve ek klinik bilgiler ışığında PAH tanısı olasılığı ve önerilen tedavi yaklaşımı

PAH tanısı düşük olasılık	Sınıf ^a	Düzye ^b
Ekokardiyografik tanı "PH olasılık dışı", semptom yok: ek değerlendirme tavsiye edilmemektedir	I	C
Ekokardiyografik tanı "PH olasılık dışı", semptomlar ve bağlantılı durumlar ya da 1. grup PAH'ı düşündüren risk faktörleri var: ekokardiyografik izleme tavsiye edilmektedir	I	C
Ekokardiyografik tanı "PH olasılık dışı", semptomlar var ancak bağlantılı durumlar ya da 1. grup PAH'ı düşündüren risk faktörleri yok: diğer semptom nedenlerinin değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir	I	C
Orta derecede PAH olasılığı	I	C
Ekokardiyografik tanı "PH mümkün", semptomlar, bağlantılı durumlar ya da 1. grup PAH'ı düşündüren risk faktörleri yok: ekokardiyografik izleme tavsiye edilmektedir	I	C
Ekokardiyografik tanı "PH mümkün", semptomlar var ve bağlantılı durumlar ya da 1. grup PAH'ı düşündüren risk faktörleri var: SKK düşünülebilir	IIb	C
Ekokardiyografik tanı "PH mümkün", semptomlar var, ancak bağlantılı durumlar ya da 1. grup PAH'ı düşündüren risk faktörleri yok: diğer tanı seçenekleri ve ekokardiyografik izleme üzerinde durulabilir. Semptomlar en az orta şiddetteyse SKK düşünülebilir	IIb	C
PAH yüksek olasılık	I	C
Ekokardiyografik tanı "PH mümkün", semptomlar var ve bağlantılı durumlar ya da 1. grup PAH'ı düşündüren risk faktörleri var ya da yok: SKK tavsiye edilmektedir	I	C
Ekokardiyografik tanı "PH mümkün", semptomlar yok ve bağlantılı durumlar ya da 1. grup PAH'ı düşündüren risk faktörleri var ya da yok: SKK düşünülmelidir	IIa	C

^aTavsiye sınıfı.
^bKanıt düzeyi.

nızca subsegmental "yama tarzında" perfüzyon defektleri görülürse, 1. grup PAH ya da 5. gruptaki daha seyrek durumlara yönelik geçici bir tanı konulur. Tablo 12'de PAH olasılığına göre atılabilecek diğer adımlar ve SKK endikasyonları görülmektedir. Hematoloji, biyokimya, immünoloji, seroloji ve ultrasonografi gibi daha özgül tanı testleri nihai tanının konulmasına olanak verecektir. Açık ya da torakoskopik akciğer biyopsisinde önemli boyutlarda morbidite ve mortalite riski bulunmaktadır. Tanı ve tedavide değişikliğe neden olma olasılığı düşük olduğu için, PAH hastalarında rutin olarak biyopsi yapılması desteklenmemektedir.

Tablo 13'te tanısal stratejiye ilişkin tavsiyeler özetlenmiştir.

7.2 Ağırılık derecesinin değerlendirilmesi

PAH tanısı konulunca, tedaviye ilişkin kararlar verilmeden önce hastalığın ağırılık derecesi değerlendirilir. Hastanın klinik durumunun değerlendirilmesi ilk tedavinin seçilmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve gerekiyorsa bir üst tedavi basamağına çıkılmasında belirleyici rol oynar.

Tablo 13 Tanısal stratejiye yönelik tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
Nedeni açıklanamayan PH hastalarında KTEPH'yi dışlamak için ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi tavsiye edilmektedir	I	C
KTEPH hastalarının değerlendirmesinde PA'nın kontrastlı BT anjiyografisi yapılması gerekmektedir	I	C
Bütün PAH hastalarında bağlantılı özgül durumları saptamak için rutin biyokimya, hematoloji, immünoloji ve tiroid işlev testleri yapılması gerekmektedir	I	C
Portal hipertansiyon taraması için abdominal ultrason yapılması gerekmektedir	I	C
PH'lı bütün hastalarda yüksek çözünürlüklü BT düşünülmelidir	IIa	C
KTEPH hastalarının değerlendirmesinde geleneksel pulmoner anjiyografi düşünülmelidir	IIa	C
PAH hastalarında açık ya da torakoskopik akciğer biyopsisi tavsiye edilmemektedir	III	C

^aTavsiye sınıfı.
^bKanıt düzeyi.

7.2.1 Klinik, ekokardiyografik ve hemodinamik parametreler

Gerek klinik, gerekse hemodinamik değerlendirmelerde prognoz konusunda klinik tedavi yaklaşımına kılavuzluk edebilecek önemli bilgiler edinilir. Mevcut veriler hasta kohortlarından elde edilmiştir ve tek tek hastalarda prognozu doğru yansıtmayabilir. Öte yandan, PAH'ın etiyolojisi prognozu anlamlı ölçüde etkiler.⁶⁹

Farklı kişiler tarafından yapılan ölçümler arasında büyük değişkenlik olmakla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfları (DSÖ-FS) (Tablo 14) sağkalım açısından güçlü bir tahmin göstergesi olmaya devam etmektedir. Tedavi edilmeyen İPAH ya da kalıtsal PAH hastalarına ait geçmiş veriler medyan sağkalımın DSÖ-FS IV'te 6 ay, DSÖ-FS III'te 2.5 yıl, DSÖ-FS I ve II'de ise 6 yıl olduğunu göstermektedir.⁸ Çok genç ya da ileri yaş (<14 yaş ya da >65 yaş), egzersiz kapasitesinde azalma, senkop, hemoptizi ve RV yetersizliği bulguları da İPAH'ta kötü prognozla bağlantılıdır.

Ekokardiyografide çok sayıda göstergeye ulaşılmaktadır; bunlardan, çok değişkenli analizde prognostik değeri en yüksek çıkanlar perikard efüzyonu,^{70,71} sağ atriyum alan indeksi/indeksli sağ atriyum alanı,⁷¹ eksantrik LV indeksi⁷¹ ve RV Doppler indeksidir.^{72,73} Triküspit gerikaçış jet hızı temelinde hesaplanan sistolik PAB'in prognostik değeri yoktur.⁷¹ Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesinin (TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion) prognostik değeri olduğu bildirilmiştir.⁷⁴

Dinlenme sırasında SKK ile ölçülen hemodinamik değerler prognoz açısından tahmin göstergesidir.⁸ Bunlar arasında PA oksijen satürasyonu, sağ atriyal basıncı, kalp debisi, PVD ve belirgin bir vazoreaktivite yanıtı bulunmaktadır. PAB'in da prognostik değeri vardır, ancak hastalığın son evrelerine doğru RV yetersizliğine paralel olarak düşme eğilimi gösterdiği için güvenilirliği giderek azalır. Bazı çalışmalarda arteriyel O₂ satürasyonunda azalma, düşük sistolik kan basıncı ve kalp hızında artışın daha olumsuz bir prognozla bağlantılı olduğunu düşündüren sonuçlar alınmıştır.⁷⁵

Tablo 14 DSÖ 1998 sınıflandırmasına göre New York Kalp Derneği (New York Heart Association) işlevsel sınıflandırmasından sonra değiştirilmiş pulmoner hipertansiyon işlevsel sınıflandırması⁷⁶

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

Prognozun tahmin edilmesi amacıyla sağ atriyal basınç, Kİ ve ortalama PAB değerleri bir formülde bir araya getirilmiştir.⁸ Bu formülün güncel klinik pratikte uygulanıp uygulanmayacağı açık değildir.

7.2.2 Egzersiz kapasitesi

PAH hastalarında objektif egzersiz kapasitesi değerlendirilmesinde, genellikle 6 dakikalık yürüme testi (6DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testi kullanılır.

6DYT teknik açıdan basit, ucuz, yinelenebilir ve yeterince standartlaştırılmış bir testtir.⁷⁷ Yürünen mesafe yanında, efor dispnesi (Borg ölçeği) ve parmaktan ölçülen O₂ satürasyonu kaydedilmektedir. PAH'ta 332 m'nin⁷⁸ ya da 250 m'nin altında yürüme mesafeleri⁷⁹ ve %10'un üzerinde O₂ desatürasyonu⁸⁰ olumsuz prognoz göstergesidir. İPAH hastalarında tedavi etkileri açısından yapılan değerlendirmede, 3 ay boyunca i.v. epoprostenol uygulamasının ardından mutlak değerlerin 380 m'nin üzerine çıkmasının olumlu sağkalımla bağlantılı olduğu, yürüme mesafesinde başlangıca göre artış sağlanmasının ise sağkalımı olumlu etkilemediği bildirilmiştir.⁷⁹ Yine de PAH alanındaki öncü nitelikteki RKÇ'lerin çoğunda 6DYT mesafesindeki artış başlıca son nokta olmaya devam etmektedir. Öte yandan, bu testin yeterliliği PAH altgruplarında yeterince gösterilmemiştir ve test vücut ağırlığı, cinsiyet, boy, yaş ve hasta motivasyonundan etkilenmektedir (ancak bu açılardan düzeltme yapılmamaktadır).⁷⁷

Kardiyopulmoner egzersiz testinde her basamakta sürekli olarak gaz değişimi ve ventilasyon kaydedilmektedir. PAH'ta, anaerobik eşikte ve doruk egzersizde O₂ kullanımı hastalığın şiddetiyle orantılı bir şekilde azalmakta, benzer bir azalma doruk iş yükü, doruk kalp hızı, O₂ pulse değeri ve ventilatuar etkinlikte de gözlemlenmektedir.⁸¹ Klinik, hemodinamik ve egzersizle ilişkili parametrelerin çok değişkenli analizden sonra, İPAH hastalarında doruk O₂ kullanımının (<10.4 ml O₂/kg/dak) ve egzersiz sırasında doruk sistolik arter basıncının (<120

mmHg) bağımsız kötü prognoz göstergeleri olduğu belirlenmiştir.⁷⁵

PAH'ta iki yöntemin sonuçları birbiriyle bağlantılı olmakla birlikte, RKÇ'lerde 6DYT sırasında gözlemlenen düzelme kardiyopulmoner egzersiz testinde doğrulanmamıştır.^{82,83} Kardiyopulmoner egzersiz testinin yeterince standartlaştırılmaması ve uygulamada yeterince uzmanlaşmaması bu uyumsuzluğu açıklayan temel nedenler olarak belirlenmiştir.⁸¹ Yine de, 6DYT PAH tedavilerinin etkilerini değerlendirmede bugüne kadar Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından kabul edilmiş yegâne egzersiz son noktası olmaya devam etmektedir. Ayrıntılı tavsiyeler yayımlanmış olmasına karşın,^{84,85} PAH'ta kardiyopulmoner egzersiz testinde veri toplama ve veri analizi açısından henüz genel kabul gören bir standartlaştırma gerçekleştirilmemiştir.

7.2.3 Biyokimyasal göstergeler

Biyokimyasal göstergeler son on yıl içinde PH hastalarında RV işlev bozukluğunun değerlendirilme ve izlenmesinde invaziv olmayan çekici bir araç olarak ortaya çıkmıştır.

Serum ürik asit düzeyi iskemik periferik dokularda oksidatif metabolizma bozukluğu göstergesidir. İPAH hastalarında yüksek ürik asit düzeylerinin olumsuz sağkalımla bağlantılı olduğu belirlenmiştir.⁸⁶ Bununla birlikte, PAH hastalarına çoğu zaman allopürinol verilmekte ve hiperürisemi ve diüretikler allopürinolün plazma düzeylerini etkileyerek, ürik asit düzeyleri temelinde klinik izlemenin yararını azaltmaktadır.

Atriyal natriüretik peptid ve beyin natriüretik peptidi (BNP) benzer fizyolojik özelliklere sahiptir. Her ikisi de vazodilatasyona ve natriürece neden olmakta ve miyokartdan duvar stresine yanıt olarak salınmaktadır. Öte yandan, klinikte kronik PH'ye bağlı RV yetersizliğinin izlenmesinde natriüretik peptidlerin kullanılmasına gösterilen ilgi daha çok BNP üzerinde yoğunlaşmıştır.

BNP sentezinde nihai adım, öncülü olan yüksek molekül ağırlıklı proBNP'nin biyolojik olarak aktif olmayan N-terminal segmentine (NT-proBNP) ve düşük molekül ağırlıklı BNP'ye ayrılmasıdır. NT-proBNP'nin yarılanma ömrü daha uzundur ve bu molekül gerek kan dolaşımında, gerekse örnek alındıktan sonra daha stabildir. PAH'ta RV yetersizliği başlıca ölüm nedenidir ve BNP/NT-proBNP düzeyleri RV işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır. Nagaya ve arkadaşları⁸⁷ başlangıçtaki medyan BNP değeriyle (150 pg/mL) prognozun iyi ya da kötü olduğu hastaların ayırt edilebildiğini göstermişlerdir. Üç aylık hedefli tedaviden sonra 60 hastadan 49'unda BNP ölçümü tekrarlanmış ve supramedyan düzeyin (>180 pg/mL) uzun dönemde kötü sonlanımla ilişkili olduğu bir kez daha gösterilmiştir. Plazma BNP düzeyi sağ kalacak hastalarda anlamlı ölçüde azalmış, oysa ölecek hastalarda tedaviye rağmen artmıştır. Skleroderma ile bağlantılı PAH bulunan 68 hastayı kapsayan bir çalışmada, 553 pg/mL'nin altında medyan NT-proBNP düzeyinin daha olumlu 6 aylık ve 1 yıllık sağkalımla ilişkili olduğu belirlenmiştir.⁸⁸ Şiddetli prekapiller PH bulunan 55 hastada algılayıcı işletim eğrisi (ROC) analizi, NT-proBNP sınır değerinin 1400 pg/mL olmasının 3 yıllık sonlanım açısından tahmin göstergesi olduğunu ortaya koymuştur.⁸⁹ Prognozun olumlu olduğu ve yakın gelecekte bir üst tedavi basamağına çıkılması gerekmeyecek hastaların saptanmasında serum NT-proBNP değerinin 1400 pg/mL'in altında olmasının özellikle yararlı bir gösterge olduğu belirlenmiş ve bu bağımsız olarak doğrulanmıştır.⁹⁰ Yine de, NT-proBNP için önerilen sınır değerlerin doğrulanması için daha geniş kapsamlı sonlanım çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

İzlemede NT-proBNP plazma düzeylerinde artış olmasının olum-

suz prognozla bağlantılı olduğu bildirilmektedir.⁸⁸ PAH ya da KTEPH hastalarında yeni ilaçların değerlendirildiği son birkaç çalışmada, aktif tedavi uygulanan hastalarda NT-proBNP değerlerinde plasebo uygulanan hastalara göre anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir.

Yüksek plazma kardiyak troponin T ve troponin I düzeyleri özgül miyokart hasarı göstergeleri olarak kabul edilmiştir ve bu değerler akut koroner sendromlarda ve akut pulmoner embolide prognoz göstergeleridir. PAH'lı 51 hastayı ve KTEPH'li 5 hastayı kapsayan tek bir çalışmada 2 yıllık izleme döneminde yüksek kardiyak troponin T değerlerinin ölümcül sonlanım açısından bağımsız tahmin göstergesi olduğu belirlenmiştir.⁹¹ Tedavinin başlatılmasından sonra kardiyak troponin T bazı hastalarda geçici ya da kalıcı olarak plazmadan kaybolmuştur. Yine de, PH hastalarında kardiyak troponin T düzeyini izlemenin yararı gelecekteki çalışmalarda doğrulanmalıdır. Halen diğer biyolojik göstergeler araştırılmaktadır.^{92,93}

Sonuç olarak, PAH hastalarında prognoz açısından bilgi veren birkaç biyolojik gösterge bulunmaktadır, ancak bu göstergelerin günlük klinik uygulamalardaki yararı henüz kesinleşmemiştir.

BNP/NT-proBNP plazma düzeylerinin başlangıçta risk düzeyi belirlenirken ölçülmesi tavsiye edilmektedir; ayrıca prognoz açısından anlamları göz önünde tutularak, bu değerlerin tedavi etkilerinin izlenmesi açısından da ölçülmesi düşünülebilir. PAH'ta düşük ve stabil ya da azalan BNP/NT-proBNP değerleri başarılı hastalık kontrolü açısından yararlı bir gösterge olabilir.

7.2.4 Kapsamlı prognoz değerlendirmesi

PAH hastalarının düzenli aralıklarla yapılan kontrollerinde, yukarıda açıklanan prognostik önemi kabul edilmiş değişkenler üzerinde durulmalıdır. Tedavi kararlarında da semptomları ve egzersiz kapasitesini yansıtan ve sonlanımın tahmin edilmesi açısından önemli olan parametreler temel alınmalıdır. PAH hastalarında ölçümleri tekrarlanan parametrelerin hepsi hastalığın ağırlık derecesini değerlendirmede eşit ölçüde uygun değildir. Örneğin, PAB normalde SKK ya da ekokardi-

yografi ile ölçülmektedir. Oysa yalnızca PVD'deki artış derecesinin değil, aynı zamanda RV performansının da belirleyici olması nedeniyle, PAB değeri ile semptomlar ve sonlanım arasındaki bağlantı zayıftır. Dolayısıyla, terapötik kararlarda PAB tek başına ele alınmamalıdır. *Tablo 15*'te prognostik önemi bilinen ve izlemede yaygın biçimde kullanılan bir dizi parametre sıralanmıştır. Her görüşmede bütün parametrelerin değerlendirilmesi gerekmez (*Tablo 16*), bununla birlikte net bir değerlendirme yapabilmek için, klinik değerlendirme, egzersiz testleri, biyokimyasal göstergeler ve ekokardiyografik ve hemodinamik değerlendirme sonuçlarını kapsayan bir veri grubunun incelenmesi önemlidir. Çeşitli değerlendirmelerde birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilebileceği için, tek bir parametreye dayanmamak son derece önem taşır. Bunun yanında, henüz hiçbir parametre için olumlu ve olumsuz prognozlu hastaların ayırt edilmesine olanak verecek kesinlikte sınır değerler belirlenmemiştir. *Tablo 15*'te, prognozlu olumlu ve olumsuz olduğu hastalar arasında, prognozu belirlemenin daha güçlü olduğu bir ara grup görülmektedir. Bu olgularda, yaş, etiyoloji ve eşlik eden hastalıklar gibi *Tablo 15*'te yer almayan ek faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

7.2.5 Hastanın durumunun tanımlanması

Klinik, invaziv olmayan ve invaziv bulgular temelinde hastanın klinik durumu stabil ve tatmin edici, stabil ancak tatmin edici değil, stabil değil ve kötüleşiyor şeklinde tanımlanabilir:

Stabil ve tatmin edici - Bu durumdaki hastalarda *Tablo 15*'teki "daha olumlu prognoz" sütununda belirtilen koşulların çoğu bulunmalıdır. Özellikle de, hastada klinik RV yetersizliği bulguları olmamalı,⁷⁹ hasta stabil olarak DSÖ-FS I ya da senkopsuz II sınıfında olmalı, hastanın bireysel durumuna göre 6 dakikalık yürüme mesafesi >500 m,^{79,95} doruk VO₂ >15 mL/dakika/kg^{75,96} ve BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri normal ya da normale yakın olmalı,^{87,89} perikard efüzyonu olmamalı,⁷¹ TAPSE >2.0 cm,⁷⁴ sağ atriyal basınç <8 mmHg ve Kİ ≥2.5 L/dakika/m² olmalıdır.^{8,79,95,97,98}

Tablo 15 PAH'ta hastalığın ağırlık derecesini, stabilitesini ve prognozu değerlendirmede önemi kabul edilmiş parametreler (McLaughlin ve McGoon⁹⁴ temel alınarak uyarlanmıştır)

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

^aYaşa bağlı.

^bTAPSE ve perikard efüzyonunun seçilme nedeni, bunların hastaların çoğunda ölçülebilmesidir.

BNP = beyin natriüretik peptidi; Kİ = kardiyak indeks; 6DYT = 6 dakikalık yürüme testi; RAB = sağ atriyum basıncı; TAPSE = triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi; DSÖ-FS = Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı.

Tablo 16 PAH hastalarında önerilen değerlendirmeler ve izleme zamanları

	Başlangıçta (tedavi öncesinde)	3-6 ayda bir ^a	Tedavi başlatıldıktan ya da değiştirildikten 3-4 ay sonra	Klinik kötüleşme olması durumunda
Klinik değerlendirme DSÖ-FS EKG	✓	✓	✓	✓
6DYT ^b	✓	✓	✓	✓
Kardiyopulmoner egzersiz testi ^b	✓		✓	✓
BNP/NT-proBNP	✓	✓	✓	✓
Ekokardiyografi	✓		✓	✓
SKK	✓ ^c		✓ ^d	✓ ^d

^aArada geçen süreler hastanın kişisel gereksinimlerine uyarlanmalıdır.

^bGenellikle iki egzersiz testinden biri yapılır.

^cTavsiye edilmektedir (Tablo 11A).

^dYapılmalıdır (Tablo 11A).

BNP = beyin natriüretik peptidi; EKG = elektrokardiyogram; SKK = sağ kalp kateterizasyonu; 6DYT = 6 dakikalık yürüme testi; DSÖ-FS = Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı.

Stabil ancak tatmin edici değil - Bu durumdaki bir hasta stabil olmasın karşın, durumu kendisi ve tedavisinden sorumlu hekim açısından arzu edilir düzeyde değildir. Yukarıda stabil ve tatmin edici durumdaki hastaların tanımında belirtilen ve Tablo 15'in ilk sütununda yer alan sınırların bir bölümüne ulaşamamaktadır. Bu hastaların yeniden değerlendirilmesi ve bir sevk merkezinde tam bir değerlendirmeden sonra ilave ya da farklı tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesi gerekir (tanım için bkz. ilgili paragraf).

Stabil değil ve kötüleşiyor - Bu durumdaki hastalarda Tablo 15'teki "daha olumsuz prognoz" sütununda belirtilen koşulların çoğu geçerlidir. Özellikle hastada RV yetersizliğinde ilerlemeye işaret eden semptom ve bulgular vardır, DSÖ-FS'de II'den III'e ya da III'ten IV'e geçiş şeklinde kötüleşme görülmektedir, 6 dakikalık yürüme mesafesi <300 m,^{79,95} doruk VO₂ değeri <12 mL/dakika/kg'dır,⁷⁵ BNP/NT-proBNP plazma düzeyleri yükselmektedir,^{87,89} perikard efüzyonu bulguları vardır,⁷¹ TAPSE değeri <1.5 cm,⁷⁴ sağ atriyal basıncı >15 mmHg'dir ve yükselmektedir ya da Ki ≤2.0 L/dakika/m²'dir ve düşmektedir.^{8,79,95,97,98} Uyarıcı nitelikte klinik bulgular ise ödemde artış ve/veya diüretik tedavisinin artırılması gereksinimi, yeni başlayan ya da sıklığı/şiddeti artan RV işlevinde bozukluğa işaret edebilecek angina ve senkop başlaması ya da senkop sıklığında artıştır; bu son bulgu karamsar bir prognoz göstergesidir ve düşük debili kalp yetersizliğinin öncülü olabileceği için derhal değerlendirilmelidir. Bu hastalarda supraventriküler aritmiler de görülebilir ve klinik durumun kötüleşmesine katkı yapar.

7.2.6 Tedavi hedefleri ve izleme stratejisi (ayrıca bkz. Bölüm 7.3.7 ve Tablo 22)

PAH hastalarında üzerinde durulabilecek tedavi hedefleri Tablo 15'in "stabil ve tatmin edici" tanımında ve "daha iyi prognoz" sütununda sıralanan yaklaşımlardan oluşmaktadır.

Hedeflenen değerler ve tedavi hedefleri tek tek hastaların gereksinimleri temelinde uyarlanmalıdır. Örneğin, PAH hastalarında 6DYT'nin >400 m olması genellikle kabul edilebilir bir değer sayılmaktadır. Genç hastalar, şiddetli PH ve RV işlev bozukluğuna rağmen çoğu zaman 500 m ya da fazla bir mesafeyi yürüyebilmektedir. Bu hastalarda, daha güvenilir bir RV işlevi değerlendirmesi yapabilmek

Tablo 17 Ağırılık derecesi değerlendirmesi ve izlemeye yönelik tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf	Düzye ^b
PAH hastalarında hastalığın ağırılık derecesinin, klinik değerlendirme, egzersiz testleri, biyokimyasal göstergeler ve ekokardiyografik ve hemodinamik değerlendirme sonuçlarına dayanan bir veri grubu ışığında değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir (Tablo 15)	I	C
Stabil PAH hastaları da dahil olmak üzere, düzenli aralıklarla 3-6 ayda bir izleme yapılması tavsiye edilmektedir (Tablo 16)	I	C
PAH hastalarında hedef yönelimli bir tedavi stratejisi uygulanması tavsiye edilmektedir	I	C

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

için kardiyopulmoner egzersiz testiyle ek değerlendirme ve/veya SKK yapılması özellikle yararlıdır. Egzersiz sırasında doruk VO₂, O₂ pulse değeri, doruk sistolik kan basıncı ve dakikalık ventilasyon/karbon dioksit üretim eğimi (ventilasyon etkinliği) egzersiz sırasında RV işlevine ilişkin önemli bilgiler sağlayan değerlerdir.^{75,96} Biyolojik göstergeler, ekokardiyografi ve SKK hastanın stabil sayılıp sayılmayacağına karar vermede kullanılabilecek yararlı diğer araçlardır. Tablo 16'da PAH hastalarında önerilen izleme stratejileri gösterilmiştir.

SKK'nin ne zaman yapılması ve hangi sıklıkla izleme gerektiği konularında evrensel kabul gören bir görüş birliği yoktur. Uzmanlaşmış merkezlerin hepsinde değil, ancak bir bölümünde düzenli aralıklarla, örneğin yılda bir kez SKK yapılmaktadır. Bazı merkezlerde SKK tedavi değişikliği gerektiğinde yapılırken, diğer bazı merkezlerde hemodinamik değerlerin istenen yayılım aralıkları içinde kaldığından emin olmak için yeni tedavilerin uygulamaya konulmasından 3-6 ay sonra düzenli olarak SKK yapılmaktadır. Prognostik önem açısından, en önemli hemodinamik değişkenler, RV işlevini yansıtan kalp debisi, RAB ve karma venöz oksijen saturasyonudur. Tablo 11'de PAH hastalarında SKK uygulamalarına ilişkin tavsiyeler verilmiştir.

Tablo 17'de ağırılık derecesinin değerlendirilmesi ve izlemeye ilişkin tavsiyeler yer almaktadır.

7.3 Tedavi

Son birkaç yılda, PAH tedavisinde olağanüstü bir gelişme kaydedilmiş, bunun sonucunda ilaç ruhsatlandırma kurumları tarafından uygulama yolları birbirinden farklı sekiz ilaç onaylanmıştır. Yakın gelecekte diğer bazı ilaçların kullanıma sunulması beklenmektedir. Modern ilaç tedavisiyle hastaların semptomatik durumunda anlamlı düzelme sağlanmakta ve klinik tablonun kötüleşme hızı yavaşlamaktadır. Bunun yanında, PAH hastalarıyla gerçekleştirilmiş (Ekim 2008'den önce yayımlanmış) 23 RKC'yi kapsayan bir meta-analizde, rastgele yöntemle plasebo grubuna ayrılmış hastalarla karşılaştırıldığında özgül ilaç tedavisi uygulanan hastalarda mortalitenin %43 azaldığı, hastaneye yatış oranında da %61 azalma olduğu bildirilmiştir.⁹⁹ Ortalama 14.3 haftalık tedavi döneminden sonra elde edilen bu sonuçlar, günümüzde onaylanmış PAH tedavilerinin etkin olduğunu göstermektedir. Bu bulguya karşın, PAH tam iyileşme sağlayamayan kronik bir hastalık olmaya devam etmektedir. Kaldı ki, daha ileri olgularda tıbbi ve girişimsel tedavi yaklaşımları invaziv olma ve önemli boyutlarda yan etkilere yol açma özelliklerini sürdürmektedir.

PAH hastalarının tedavisi basitçe ilaç reçetesi yazmak olarak ele alınamaz; bu süreç hastalığın ağırlık derecesinin değerlendirildiği, destekleyici ve genel önlemlerin uygulandığı, vazoreaktivitenin değerlendirildiği, etkinliğin belirlendiği ve farklı ilaçlarla girişimlerin birlikte uygulandığı karmaşık bir tedavi stratejisini kapsar. Her aşamada tedaviden sorumlu hekimin bilgi ve deneyimleri eldeki olanakların optimum düzeyde kullanılması açısından belirleyici önem taşımaktadır.

7.3.1 Genel önlemler

PAH hastalarına günlük yaşamdaki genel uğraşlar konusunda duyarlı bir yaklaşımla danışmanlık yapılmalı ve yaşamı tehdit edici nitelikte ciddi bir kronik hastalıkla bağlantılı belirsizliklere uyum yapmaları sağlanmalıdır. Tanı çoğu zaman hastanın toplumdan belli ölçüde soyutlanmasına neden olur.¹⁰⁰ Hastaların ve ailelerinin destek gruplarına katılmaya teşvik edilmesi, hastalıkla baş etme, özgüven ve geleceğe bakış açılarından yararlı katkılar sağlayabilir.

Fiziksel aktivite ve gözetim altında rehabilitasyon

Hastalar semptomlar elverdiği ölçüde aktif olmaya teşvik edilmelidir. Hafif soluksuz kalma kabul edilebilir, ancak hastalar şiddetli nefes darlığına, efora bağlı sersemlik haline ve göğüs ağrısına neden olacak düzeyde efordan kaçınmalıdır. Yeni bir çalışmada egzersiz performansını geliştiren bir eğitim programının yararı gösterilmiştir.¹⁰¹ Dolayısıyla, hastalar sıkıntı verici semptomlara neden olan aşırı fiziksel aktiviteden kaçınmalı, ancak fiziksel açıdan kondisyonsuzlarsa gözetim altında egzersiz rehabilitasyonu yapmalıdırlar.

Yeni bir çalışmada egzersiz programı uygulanmış PAH'lı hastalarda egzersiz kapasitesinin arttığı gösterilmiştir.¹⁰¹ Uygun tavsiyelerin yapılabilmesi için daha fazla veri gerekmektedir. İleri evre PAH hastalarında periferik kas kütlelerinde kayıplar olduğuna işaret eden kanıtlar giderek artmaktadır ve bu durum tanımlanmış bir rehabilitasyon programıyla düzeltilebilir.

Gebelik, doğum kontrolü ve menopoza sonrası hormon tedavisi

DSÖ, mevcut kılavuzlar ve ESC'nin Uzman Görüş Birliği Belgesi'nde¹⁰² PAH hastalarında gebeliğin %30–50 mortaliteyle bağlantılı olduğu,¹⁰³ dolayısıyla PAH'ın gebelik için bir kontrendikasyon oluşturduğu konusunda görüş birliği bulunmaktadır. En uygun doğum kontrolü

yönteminin ne olduğu konusundaki görüşler bu kadar açık değildir. Bariyer yöntemleri hasta açısından güvenli olsa da, sonuç önceden kestirilememektedir. Medroksiprogesteron asetat ve etonogestrel gibi yalnızca progesteron içeren preparatlar gebeliği önlemede etkili yaklaşımlardır ve bunlar eski kuşaktan mini haplarda bulunan östrojenlerden kaynaklanan sorunlara neden olmamaktadır.¹⁰⁴ Endotelin reseptör antagonisti (ERA) bosentanın oral kontraseptif ilaçların etkinliğini azaltabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Mirena spirali de etkilidir, ancak seyrek bazı olgularda yerleştirme sırasında vazovagal reaksiyona neden olmaktadır ve şiddetli PAH hastalarında bu tolere edilemeyebilir.¹⁰⁴ İki yöntemin kombinasyonu da kullanılabilir. Gebe kalan hastalara gebelik riskinin yüksek olduğu açıklanmalı ve gebeliğin sona erdirilmesi konusu tartışılmalıdır. Gebeliği sürdürmeyi tercih eden hastalarda hastalığı hedef alan tedaviler uygulanmalı, önceden planlanmış elektif doğum yapılmalı ve obstetrisyenlerle PAH ekibi arasında yakın ve etkili bir işbirliği sürdürülmelidir.^{105,106}

PAH bulunan kadınlarda menopoza sonrasında hormon tedavisi uygulanmasının tavsiye edilip edilmemesi konusunda görüş birliği yoktur. Tolere edilemeyen menopoza semptomları bulunan hastalarda bu tedavinin antikoagülasyonla birlikte uygulanması düşünülebilir.

Seyahat

PAH hastalarında uzun süreli uçuşlar sırasında O₂ desteği gerekmediğini belirlemek amacıyla uçuş simülasyonu kullanan çalışmalar yoktur. Hipoksinin bilinen fizyolojik etkileri göz önüne alındığında, DSÖ-FS III ve IV hastalarda ve arteriyel kan O₂ basıncı sürekli olarak <8 kPa (60 mmHg) olanlarda uçuş sırasında O₂ uygulanması düşünülmelidir. Akım hızının 2 L/dakika olması durumunda inspirasyon sırasında deniz seviyesindeki O₂ basıncı düzeyine ulaşılacaktır. Aynı şekilde, bu gibi hastalar O₂ desteği olmaksızın 1500–2000 m'nin üzerine çıkmamalıdır. Hastaların PAH verilerini içeren yazılı bilgilerle seyahat etmeleri tavsiye edilmeli ve seyahat ettikleri bölgelere en yakın PH kliniğiyle nasıl bağlantı kuracakları konusunda bilgilendirilmeleri sağlanmalıdır.

Psikososyal destek

Birçok PAH hastasında gelişen anksiyete ve depresyon yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Uygun durumlarda hasta zamanında bir psikiyatriste ya da psikoloğa sevk edilmelidir. Mesleki olmayan birçok kaynaktan hastalığın ağırlık derecesine ilişkin bilgilere erişilebilmektedir ve hastaları doğru ve güncel bilgilerle desteklemek, multidisipliner PAH ekibinin önemli görevlerinden biridir. Bu alanda hasta destek grupları da çok yararlı olabilir ve hastalar bu gibi gruplara katılmaya teşvik edilmelidir.

Enfeksiyonların önlenmesi

PAH hastalarında pnömونيye yatkınlık vardır ve olguların %7'sinde ölüm nedeni budur.⁴⁴ Kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte, influenza ve pnömoksik pnömوني aşısı tavsiye edilmektedir.

Elektif cerrahi

PAH hastalarında elektif cerrahi riskinin daha yüksek olması beklenir. Hangi anestezi tipinin tercih edilmesi gerektiği belli olmamakla birlikte, epidural anestezinin genel anesteziden daha iyi tolere edilmesi mümkündür. Genellikle oral yoldan idame tedavisi uygulanmakta olan hastalarda, oral yoldan alınan ilaçları hem yutabilecek hem de absorbe edebilecek hale gelinceye kadar geçici olarak i.v. ya da nebülize tedaviye geçilmesi gerekebilir.

Tablo 18 Genel önlemlere ilişkin tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
PAH hastalarında gebelikten kaçınılması tavsiye edilmektedir	I	C
PAH hastalarının influenza ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı bağışıklanması tavsiye edilmektedir	I	C
Fiziksel açıdan kondisyonsuz PAH hastalarında gözetim altında egzersiz rehabilitasyonu düşünülmelidir	Ila	B
PAH hastalarında psikososyal destek düşünülmelidir	Ila	C
DSÖ-FS III ve IV hastalarda ve arteriyel kan O ₂ basıncı sürekli biçimde <8 kPa (60 mmHg) olanlarda uçus sırasında O ₂ uygulanması düşünülmelidir	Ila	C
Elektif cerrahide mümkünse genel anestezi yerine epidural anestezi kullanılmalıdır	Ila	C
PAH hastalarında solunum sıkıntısına yol açan aşırı fiziksel aktivite tavsiye edilmemektedir	III	C

^aTavsiye sınıfı.^bKant düzeyi.

Tablo 18'de genel önlemlere ilişkin tavsiyeler özetlenmiştir.

7.3.2 Destek tedavisi

Oral antikoagülanlar

İPAH hastalarında postmortem vasküler trombotik lezyon prevalansı yüksektir.¹⁰⁷ Pıhtılaşma ve fibrinoliz anormallikleri de bildirilmiştir.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Bu bulgular, kalp yetersizliği ve hareketsizlik gibi özgül olmayan olası diğer venöz tromboemboli risk faktörleriyle birlikte ele alındığında, PAH hastalarında oral antikoagülasyon için akla uygun bir gerekçe oluşturmaktadır. Yalnızca İPAH, kalıtsal PAH ve anoreksijenlere bağlı PAH hastalarında oral antikoagülasyonu destekleyen kanıtlar vardır; bunlar genellikle geriye dönüktür ve tek merkezli çalışmalardan elde edilen deneyimleri temel almaktadır.^{65,107} Diğer PAH formları bulunan hastalarda, özellikle şiddetli özofagus varisleriyle seyreden portopulmoner hipertansiyon gibi kanama riskinin yüksek olduğu kişilerde oral antikoagülasyonun potansiyel yararları risklerle birlikte değerlendirilmelidir. PAH'ta oral antikoagülasyonun rolü konusunun yeni araştırmalarda daha ayrıntılı incelenmesi teşvik edilmektedir. İPAH hastalarında hedeflenilecek INR (uluslararası normleştirilmiş oran) düzeyine ilişkin öneriler Kuzey Amerika'daki merkezlerin çoğunda 1.5–2.5 arasında, Avrupa'daki merkezlerde ise 2.0–3.0 arasında değişmektedir. Uzun süreli i.v. prostaglandin tedavisi altındaki PAH hastalarında, kısmen kateterle ilişkili ek bir tromboz riski bulunması nedeniyle, eğer kontrendikasyon yoksa genellikle antikoagülasyon uygulanmaktadır.

Diüretikler

Dekompanse sağ kalp yetersizliğinde sıvı tutulması, santral venöz basınç artışı, karaciğerde konjesyona bağlı büyüme, assit ve periferik ödem gelişebilir. PAH'ta diüretiklerin değerlendirildiği RKÇ'ler bulunmamasına karşın, klinik deneyimler aşırı sıvı yüklenmesi olan hastalara bu tedavinin uygulanması durumunda belirgin semptomatik yarar sağlandığını göstermektedir. Diüretik tedavisinde ilaç seçimi ve doz PAH hekimine bırakılabilir. Tedaviye aldosteron antagonistleri

Tablo 19 Destek tedavisine ilişkin tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
RV yetersizliği ve sıvı tutulması bulguları olan PAH hastalarında diüretik tedavisi endikasyonu vardır	I	C
Arteriyel kan O ₂ basıncı sürekli biçimde 8 kPa (60 mmHg) düzeyinin altında olan PAH hastalarında kesintisiz uzun süreli O ₂ tedavisi endikasyonu vardır ^c	I	C
İPAH, kalıtsal PAH ve anoreksijen kullanımına bağlı PAH hastalarında oral antikoagülan tedavisi üzerinde durulmalıdır	Ila	C
APAH hastalarında oral antikoagülan tedavisi düşünülebilir	Ilb	C
Atriyal taşiaritmiler gelişen PAH hastalarında ventrikül hızını yavaşlatmak için digoksin düşünülebilir	Ilb	C

^aTavsiye sınıfı.^bKant düzeyi.^cAyrıca bkz.: Doğumsal kardiyak şantlarla bağlantılı PAH'a ilişkin tavsiyeler (Tablo 25).

nin eklenmesi üzerinde de durulmalıdır. Hastalarda hipokaleminin ve intravasküler hacim azalmasının prerenal yetersizliğe yol açmasını önlemek için, böbrek işlevinin ve kan kimyasının izlenmesi önemlidir.

Oksijen

PAH hastalarında O₂ uygulamasıyla PVD'nin azaldığı gösterilmiş olmakla birlikte, uzun süreli O₂ tedavisinin yararlı olduğunu düşündüren rastgele yöntemli çalışma verileri bulunmamaktadır. DKH ve pulmoner-sistemik şant bulunanlar dışındaki PAH hastalarının çoğunda, foramen ovale açık değilse dinlenme sırasında hafif derecelerde arteriyel hipoksemi vardır. Noktürnal O₂ tedavisinin ileri evre Eisenmenger sendromunda hastalığın doğal seyrini etkilemediğini gösteren veriler vardır.¹¹¹ Önerilerde KOAH hastalarından elde edilmiş veriler temel alınabilir; arteriyel kan O₂ basıncı sürekli olarak 8 kPa'nın (60 mmHg) altında olduğunda, hastalara günde en az 15 saat boyunca >8 kPa'lık bir arteriyel kan O₂ basıncı elde etmek için O₂ uygulanması tavsiye edilmektedir.¹¹² Semptomatik yarar gözlemlenen ve egzersiz sırasında oksijenle düzeltilebilen desatürasyon kanıtları olan hastalarda ayaktan O₂ tedavisi düşünülebilir.

Digoksin

İPAH'ta digoksinin akut olarak kalp debisini iyileştirdiği gösterilmiştir, ancak kronik uygulamada bu tedavinin etkinliği bilinmemektedir.¹¹³ Atriyal taşiaritmiler gelişen PAH hastalarında ventrikül hızını yavaşlatmak için digoksin uygulanabilir.

Genel önlemlere ilişkin tavsiyeler Tablo 19'da özetlenmiştir.

7.3.3 Özgül ilaç tedavisi

Kalsiyum kanal blokerleri

Düz kas hücreleri hipertrofisi, hiperplazisi ve vazokonstriksiyonunun İPAH patogeneğinde rolü olduğu uzun süredir bilinmektedir ve bu nedenle 1980'lerin ortalarında geleneksel vazodilatatörlerin, özellikle de KKB'lerin kullanılmasına başlanmıştır. Ancak zaman içinde İPAH hastalarının yalnızca SKK sırasında akut vazodilatatör testine olumlu yanıt alınan küçük bir bölümünde KKB'lerin yararlı olduğu anlaşılmıştır (ayrıca bkz. Bölüm 7.1.11).^{65,66}

Bildirilen çalışmalarda en çok kullanılan KKB'ler, özellikle ilk ikisi olmak üzere nifedipin, diltiazem ve amlodipindir.^{65,66} KKB seçiminde hastanın başlangıçtaki kalp hızı temel alınmakta, görece bradikardi bulunan hastalarda nifedipin ve amlodipin, görece taşikardi bulunan hastalarda ise diltiazem tercih edilmektedir. Bu ilaçların İPAH'ta etkinliği gösterilmiş günlük dozları görece yüksektir; nifedipin günde 120–240 mg, diltiazem ise günde 240–720 mg uygulanmakta, amlodipin dozunda ise 20 mg'a kadar çıkılmaktadır. Tedaviye günde iki kez 30 mg yavaş salımlı nifedipin, günde üç kez 60 mg diltiazem ya da günde bir kez 2.5 mg amlodipin gibi düşük bir dozla başlanması ve dikkatle ve yavaş yavaş artırılarak tolere edilen maksimum doza çıkılması önerilmektedir. Doz artırımında sınırlandırıcı faktörler genellikle sistemik hipotansiyon ve alt ekstremitelerde periferik ödemdir. Pozitif vazodilatatör yanıt ölçütlerine uyan ve KKB tedavisi uygulanan İPAH hastaları gerek güvenlik, gerekse etkinlik açılarından yakından izlenmeli ve ilk yeniden değerlendirme tedavinin 3.–4. ayında yapılarak SKK da yinelenmelidir.

DSÖ-FS I ya da II olarak belirlenmiş, belirgin hemodinamik düzelme olan hastalarda yeterli yanıt (Şekil 2) alınmazsa, PAH tedavisine diğer ilaçlar eklenmelidir. Vazoreaktivite değerlendirmesi yapılmayan ya da bu değerlendirmede negatif sonuç alınan hastalarda şiddetli olabilecek yan etkilere (örn. hipotansiyon, senkop ve RV yetersizliği) yol açabileceği için KKB tedavisi başlatılmamalıdır.

Veriler vazodilatatör yanıt pozitifliğinin BDH bulunan PAH hastalarında KKB tedavisine uzun dönemli olumlu yanıt açısından tahmin göstergesi olmayabileceğini düşündürmektedir ve çoğu zaman bu gibi hastalarda KKB'ler iyi tolere edilmemektedir.¹¹⁴

Prostanoidler

Prostasiklin ağırlıklı olarak endotel hücreleri tarafından üretilir ve bütün damar yataklarında güçlü vazodilatasyona neden olur. Bu bileşik en güçlü endojen trombosit agregasyonu inhibitörüdür ve hem sitoprotektif, hem de antiproliferatif etkinliği olduğu düşünülmektedir.¹¹⁵ PAH hastalarında prostasiklin metabolik süreçlerinde bozukluklar olduğu gösterilmiştir; bu bozukluklar pulmoner arterlerde prostasiklin sentaz ekspresyonundaki ve üriner prostasiklin metabolitlerindeki azalma ile değerlendirilmektedir.¹¹⁶ Farklı farmakokinetik özellikleri olan, ancak benzer nitelikte farmakodinamik özellikler taşıyan stabil analogların sentezlenmesinden sonra prostasiklinin PAH hastalarında klinik kullanım alanı genişletilmiştir.

Epoprostenol. Epoprostenol (sentetik prostasiklin) dondurularak kurutulmuş stabil preparat olarak kullanıma sunulmuştur ve i.v. infüzyon için alkali tampon içinde çözülmesi gerekmektedir. Epoprostenolün yarılanma ömrü kısadır (3–5 dakika) ve oda sıcaklığında yalnızca 8 saat stabildir. Bu da neden bir infüzyon pompası ve kalıcı tünelli kateter aracılığıyla kesintisiz bir şekilde uygulanması gerektiğini açıklar. Körleştirme uygulanmayan üç RKC'de epoprostenolün İPAH hastalarında^{117,118} ve skleroderma hastalık spektrumuyla bağlantılı PAH hastalarında¹¹⁹ i.v. yoldan kesintisiz uygulanmasının etkinliği test edilmiştir. Her iki klinik durumda da epoprostenol semptomları, egzersiz kapasitesini ve hemodinamiği iyileştirmiştir. Rastgele yöntemli bir çalışmada da bu ilacın İPAH hastalarında sağkalımı olumlu etkileyen yegâne tedavi olduğu gösterilmiştir.¹¹⁸ Epoprostenolün İPAH'taki,^{79,97} diğer APAH tiplerindeki^{120–122} ve inoperabl KTEPH'deki¹²³ etkinliğinin uzun süreli olduğu da gösterilmiştir.

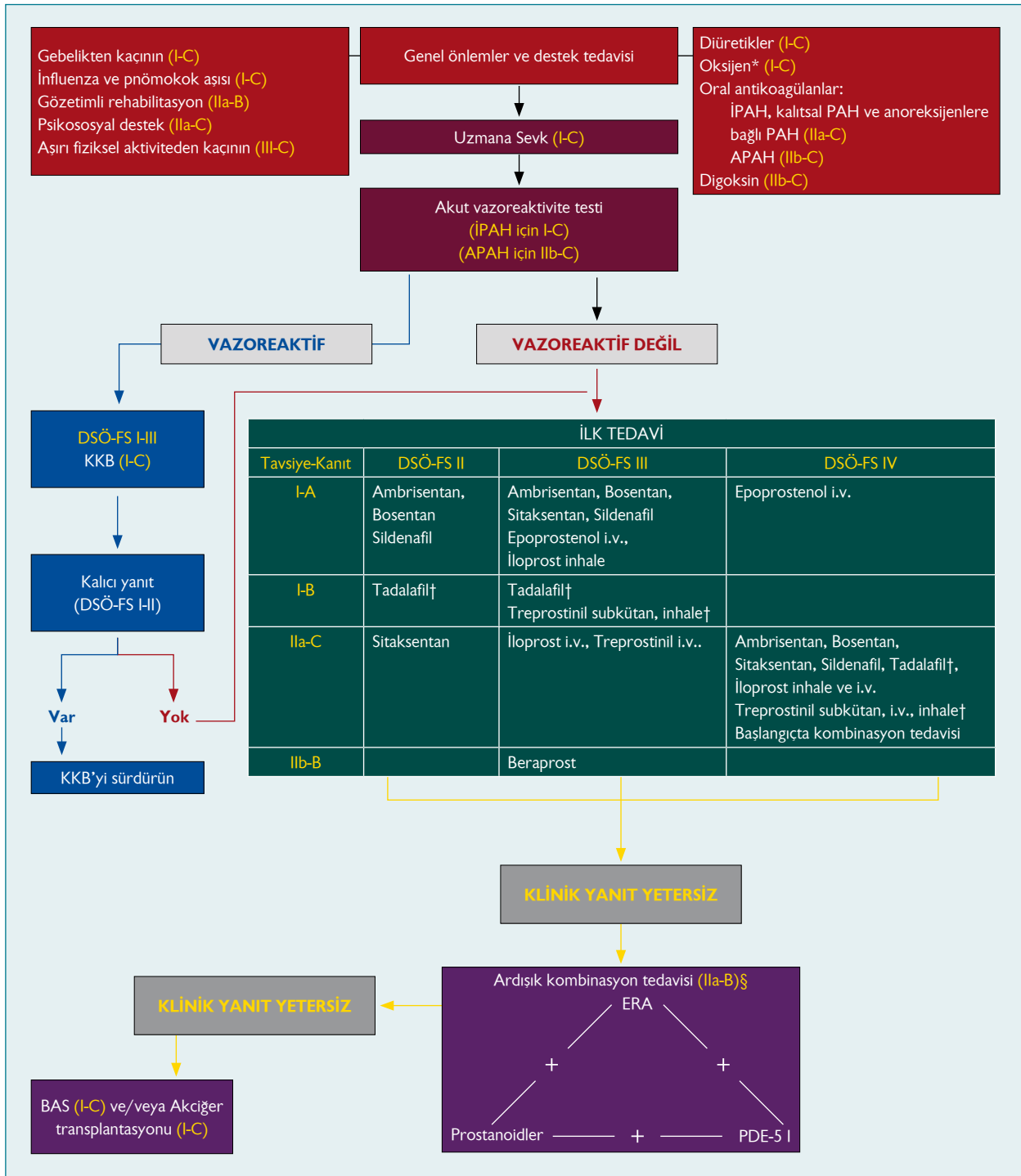
Epoprostenol tedavisi günde 2–4 ng/kg/dakika dozunda başlatılmakta ve doz, yan etkileri (kızarma, baş ağrısı, ishal, bacak ağrısı)

göz önünde tutan bir hızda artırılmaktadır. Optimum doz hastadan hastaya değişir ve genellikle dakikada 20 ile 40 ng/kg'dır.^{79,97}

Uygulama yoluyla ilişkili ciddi istenmeyen olaylar arasında pompa işlev bozukluğu, uygulama yerinde lokal enfeksiyon, kateterin tıkanması ve sepsis bulunmaktadır. Son dönemde santral venöz kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını önlemeye yönelik bir kılavuz geliştirilmiştir.¹²⁴ Bazı hastalarda rebound PH'ye ve hastalık semptomlarının ağırlaşmasına, hatta ölüme neden olabileceği için, epoprostenol infüzyonu aniden kesilmemelidir.

İloprost. İloprost kimyasal olarak stabil bir prostasiklin analogudur ve i.v., oral ve aerosol uygulamaları kullanıma sunulmuştur. PAH hastalarında inhale tedavi, teorik olarak pulmoner dolaşım için seçici olma avantajı bulunan çekici bir kavramdır. İnhalen iloprost bir RKC'de (AIR) değerlendirilmiş ve PAH ve KTEPH hastalarında gün boyunca tekrarlanan iloprost inhalasyonları (6–9 kere, 2.5–5 mg/inhalasyon, günde medyan 30 mg) plasebo inhalasyonu ile karşılaştırılmıştır.¹²⁵ Çalışmaya kaydolan hastalarda egzersiz kapasitesinde artış, semptomlarda, PVD'de ve klinik olaylarda da düzelme olduğu gösterilmiştir. Daha önce bosentan tedavisi uygulanmış 60 hastanın değerlendirildiği bir RKC'de (STEP), tedaviye inhale iloprostun eklendiği gruba rastgele yöntemle ayrılan kişilerin egzersiz kapasitesinde plaseboya göre artış olduğu gösterilmiştir ($P < 0.051$).¹²⁶ Genelde, inhale iloprost iyi tolere edilmiştir ve en sık görülen yan etkiler, kızarma ve çene ağrısı olmuştur. Az sayıda PAH ve KTEPH hastasını kapsayan küçük bir seride i.v. yoldan kesintisiz iloprost uygulamasının epoprostenol uygulaması kadar etkili olduğu gösterilmiştir.¹²⁷ PAH'ta oral iloprostun etkileri değerlendirilmemiştir.

Treprostinil. Treprostinil epoprostenolün bir trisiklik benzidin analogudur ve kimyasal yapısı oda sıcaklığında uygulamaya yetecek ölçüde stabildir. Bu özellikler bileşiğin hem i.v. yoldan, hem de subkütan yoldan uygulanmasına olanak vermektedir. Subkütan treprostinil uygulaması bir mikroinfüzyon pompası ve küçük bir subkütan kateterle gerçekleştirilebilir. PAH hastalarında treprostinilin etkileri, bu hastalarla gerçekleştirilmiş dünya çapında en geniş RKC'de araştırılmıştır ve egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve semptomlarda iyileşme sağlandığı gösterilmiştir.¹²⁸ Egzersiz açısından en büyük düzelme, başlangıçta durumu daha bozuk olan ve üst dörtte birlik doz basamağını (>13.8 ng/kg/dakika) tolere edebilen hastalarda gözlemlenmiştir. Treprostinil ile en yaygın istenmeyen etki, infüzyon yerinde ağrıdır ve aktif ilaç grubundaki hastaların %8'inde tedavinin kesilmesine, hastaların bir bölümünde de doz artırımının sınırlandırılmasına neden olmuştur.¹²⁸ Sonuçlar, tek başına subkütan treprostinil almaya devam eden hastaların %15'inde sağkalımın daha iyi olduğunu düşündürmektedir.¹²⁹ Açık yürütülen bir başka uzun süreli çalışmada, ortalama 26 ay izlenen İPAH ya da KTEPH hastalarında subkütan treprostinil ile egzersiz kapasitesi ve semptomlarda kalıcı düzelme bildirilmiştir.¹³⁰ Subkütan treprostinil tedavisi dakikada 1–2 ng/kg dozunda başlatılmış ve doz, yan etkiler (uygulama yerinde ağrı, kızarma, baş ağrısı) ortaya çıkana kadar yükseltilmiştir. Optimum doz hastadan hastaya değişmektedir ve çoğunda dakikada 20 ve 80 ng/kg arasındadır. Geçtiğimiz dönemde ABD'de treprostinil PAH hastalarında i.v. kullanım için de onaylanmıştır: sonuçlar iki ya da üç kat daha yüksek dozda uygulandığında ilacın epoprostenole benzer etki yaptığını düşündürmektedir.^{131,132} Bununla birlikte, rezervuarı 12 saatte bir değiştirilmesi gereken epoprostenolden farklı olarak, bu ilaçta 48 saatte bir rezervuar değişikliği mümkün olduğu için hasta açısından uygulanması daha kolay



Şekil 2 Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında (yalnızca 1. gruptaki hastalarda) kanıta dayalı tedavi algoritması . *Arteriyel kan O₂ basıncını ≥ 8 kPa (60 mmHg) düzeyinde tutmak için. †Avrupa Birliği'nde ilaç ruhsatlandırma kurumu incelemesi altında. § DSÖ-FS II için IIa-C. APAH = diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon; BAS = balonlu atriyal septostomi; KKB = kalsiyum kanal blokeri; ERA = endotelin reseptör antagonisti; İPAH = idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; PDE5 I = fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü; DSÖ-FS = Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı.

bir tedavidir. Geçtiğimiz dönemde ERA bosentan ya da fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü sildenafil uygulanmakta olan hastaları kapsayan, inhale treprostinile yönelik bir faz III RKÇ (TRIUMPH) tamamlanmıştır ve ilk veriler inhale treprostinil tedavisiyle egzersiz kapasitesinde düzelme

olduğunu göstermektedir.¹³³ Günümüzde PAH hastalarıyla yürütülen RKÇ'lerde oral treprostinil değerlendirilmektedir.

Beraprost. Beraprost kimyasal açıdan stabil ve oral yoldan aktif olan ilk prostasiklin analogudur. Avrupa'da gerçekleştirilen RKÇ

ALPHABET'te¹³⁴ ve ABD'de bu bileşikle yürütülen ikinci çalışmada⁸² egzersiz kapasitesinde düzelleme gözlemlenmiş, ancak bu düzelleme yalnızca 3–6 ay kadar sürmüştür. Hemodinamik yarar sağlanamamıştır. En sık bildirilen istenmeyen etkiler baş ağrısı, kızarma, cene ağrısı ve ishaldir.

Endotelin reseptör antagonistleri

PAH hastalarında plazmada ve akciğer dokusunda endotelin sisteminin aktive olduğu gösterilmiştir.¹³⁵ Plazma endotelin-1 düzeylerinde gözlemlenen artışın PH'nin nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu bilinmemekle birlikte,¹³⁶ bu veriler endotelin sisteminin PAH patogenezinde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir.¹³⁷ Endotelin-1, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde iki ayrı reseptör izoformu olan endotelin-A ve endotelin-B reseptörlerine bağlanarak vazokonstriktör ve mitojen etkiler yaratır. Endotel hücrelerinde endotelin-B reseptörleri de vardır ve bunların aktivasyonu NO ve prostasiklin gibi vazodilatörlerin ve antiproliferatif maddelerin salınmasına neden olur; bu da endotelin-1'in zararlı etkilerini dengeliyor olabilir. Reseptör izoformlarının aktiviteleri arasında bazı farklar olabilir, ancak PAH'ta çifte endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonist ilaçların ve seçici ERA bileşiklerinin benzer etkinlikte olduğu düşünülmektedir.

Bosentan. Bosentan oral yoldan aktif bir çifte endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonistidir ve bu sınıftan sentezi yapılan ilk moleküldür. Bosentan beş RKC'de (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 ve EARLY) PAH (idiyopatik, BDH ve Eisenmenger sendromu ile bağlantılı) hastalarında değerlendirilmiş ve egzersiz kapasitesi, işlevsel sınıf, hemodinamik durum, ekokardiyografi ve Doppler değişkenleri ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açılarından düzelleme sağladığı gösterilmiştir.^{138–142} İki RKC'ye yalnızca DSÖ-FS II¹⁴¹ hastaları ya da Eisenmenger sendromlu hastalar dahil edilmiştir.¹⁴² Bu da ilaç ruhsatlandırma yetkililerinin bosentan tedavisini DSÖ-FS II PAH hastalarında ve aynı zamanda doğumsal sistemik-pulmoner şantlarla ve Eisenmenger sendromu ile bağlantılı PAH hastalarında kullanılmasını onaylaması sonucunu doğurmuştur. Bosentan tedavisi günde iki kez 62.5 mg dozunda başlatılmakta ve 4 hafta sonra günde iki kez 125 mg dozuna çıkılmaktadır. Pedyatrik hastalarda doz vücut ağırlığına uyarlanarak azaltılmaktadır. Uzun süreli gözlem çalışmalarında erişkin İPAH hastalarında bosentanla sağlanan etkinin zaman içinde sürdürdüğü gösterilmiştir.⁹⁸ Katılımcıların yaklaşık %10'unda hepatik aminotransferaz düzeylerinde artış olmuş, 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 işlev testi yapılmalıdır. Hemogloblin düzeylerinde azalma ve spermatogenez bozukluğu da gözlemlenmiştir.

Sitaksentan. Oral yoldan etkin seçici bir endotelin-A reseptör antagonistisi olan sitaksentan, DSÖ-FS II ve III PAH hastalarını kapsayan iki RKC'de (STRIDE 1 ve 2) değerlendirilmiştir.^{83,143} Kapsanan etiyolojiler İPAH ve BDH ya da DKH ile bağlantılı PAH'tır. Çalışmalarda egzersiz kapasitesinde ve hemodinamik durumda düzelmeler gösterilmiştir. Açık yürütülen 1 yıllık bir gözlem çalışmasında sitaksentanla sağlanan etkilerin zaman içinde sürdürdüğü ortaya konulmuştur.¹⁴⁴ Onaylanmış doz olan günde bir kez 100 mg'la karaciğer işlev testlerinde anormal sonuç insidansı %3–5'tir. Ayda bir kez karaciğer işlev testleri yapılması gerekmektedir. Sitaksentan varfarinle etkileşime girer ve bu iki ilacın birlikte uygulanması sırasında INR artışını önlemek için varfarin dozunun azaltılması gerekir (Tablo 20).

Ambrisentan. Ambrisentan, endotelin-A reseptörü için seçici olan, propanoik asit sınıfından sülfonamid olmayan bir ERA'dır. Ambrisentan bir pilot çalışmada¹⁴⁵ ve iki geniş kapsamlı RKC'de (ARIES 1 ve 2), değerlendirilmiş ve İPAH ve BDH ve HIV enfeksiyonu ile bağlantılı PAH hastalarında semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açılarından etkin olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁶ Çalışmanın açık olarak sürdürülen bölümünde ambrisentan ile sağlanan etkilerin en az 1 yıl boyunca sürdürdüğü gösterilmiştir.¹⁴⁶ Ambrisentan DSÖ-FS II ve III hastaların tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Günümüzde onaylanmış doz günde bir kez 5 mg'dır ve ilaç başlangıç dozunda tolere ediliyorsa günde bir kez 10 mg'a çıkılabilir.

Anormal karaciğer işlev testi insidansı %0.8 ile %3 arasında değişmektedir. Bosentan ya da sitaksentan tedavisinin karaciğer işlev testlerindeki anormallikler nedeniyle kesildiği küçük bir hasta grubunda, 5 mg ambrisentan dozu iyi tolere edilmiştir.¹⁴⁷ Bununla birlikte, ambrisentan tedavisi uygulanan hastalara ayda bir kez karaciğer işlev testi yapılması gerekmektedir. Ambrisentan kullanan hastalarda periferik ödem insidansında artış olduğu bildirilmiştir.

Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri

cGMP yıkımından sorumlu enzim olan fosfodiesteraz tip-5 inhibisyonu, bu enzimin eksprese edildiği yerlerde NO/cGMP yolu üzerinden vazodilatasyona yol açmaktadır. Akciğerlerdeki damarlarda bol miktarda fosfodiesteraz tip-5 bulunduğu için, PAH'ta fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin potansiyel klinik yararları araştırılmıştır. Ayrıca, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri antiproliferatif etki yapmaktadır.^{148,149} Erektile işlev bozukluğu tedavisi için onaylanan fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri olan sildenafil, tadalafil ve vardenafilin üçü de, önemli düzeylerde pulmoner vazodilatasyona neden olmakta ve maksimum etkiler, sırasıyla 60, 75–90 ve 40–45 dakika sonra gözlemlenmektedir.¹⁵⁰

Sildenafil. Sildenafil oral yoldan aktif, güçlü bir seçici fosfodiesteraz tip-5 inhibitörüdür. Kontrol uygulanmayan bir dizi çalışmada, sildenafilin İPAH'ta ve BDH, DKH ve KTEPH ile bağlantılı PAH'ta olumlu etki yaptığı bildirilmiştir.^{151–153} Günde üç kez 20, 40 ya da 80 mg sildenafil tedavisi uygulanan 278 PAH hastasını kapsayan bir RKC'de (SUPER-1) egzersiz kapasitesi, semptomlar ve hemodinamik durumda iyileşme olduğu doğrulanmıştır.¹⁵⁴ SUPER-1 çalışmasında BDH ile bağlantılı PAH bulunan 84 hastaya sildenafil uygulanmasıyla ilgili bir *post hoc* analiz gerçekleştirilmiş ve 12 haftada egzersiz kapasitesi, hemodinamik parametreler ve işlevsel sınıf açılarından plaseboya göre iyileşme olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁵ Onaylanmış doz günde üç kez 20 mg'dır, ancak etkinin 1 yıla kadar sürmesinin sadece günde üç kez 80 mg dozunda mümkün olduğu gösterilmiştir. Klinik uygulamada sık sık dozun günde üç kez 20 mg düzeyinin üzerinde (genellikle günde üç kez 40–80 mg'a) çıkarılması gerekmektedir. "Kombinasyon tedavisi" bölümünde epoprostenol tedavisine sildenafil eklemenin etkilerini ele alan PACES çalışması tartışılacaktır.¹⁵⁶ Sildenafilin yan etkilerinin çoğu hafif ya da orta şiddettedir ve esas olarak vazodilatasyona bağlıdır (baş ağrısı, kızarma, epistaksis).

Tadalafil. Tadalafil günümüzde erektil işlev bozukluğu tedavisi için onaylanmış, günde bir kez uygulanan seçici bir fosfodiesteraz tip-5 inhibitörüdür. Günde bir kez 5, 10, 20, ya da 40 mg tadalafil uygulanan 406 PAH hastasının (yaklaşık %50'sine ayrıca bosentan tedavisi) değerlendirildiği RKC'de (PHIRST), en yüksek dozda egzersiz kapasite-

Tablo 20 Hedefli PAH tedavilerinde potansiyel ilaç etkileşimleri

PAH ilaçları	Etkileşim mekanizmaları	Etkileşen ilaçlar	Etkileşim
Ambrisentan	?	Siklosporin, Ketokonazol	Ambrisentanin ketokonazol ve siklosporinle birlikte uygulanmasında dikkatli olunmalıdır.
Bosentan	CYP3A4 indükleyici	Sildenafil	Sildenafil düzeyleri %50 düşer; bosentan düzeyleri %50 artar. İki ilaçta da doz ayarlaması gerekemeyebilir.
	CYP3A4 substratı	Siklosporin	Siklosporin düzeyleri %50 düşer; bosentan düzeyleri 4 kat artar. Kombinasyon kontrendikedir.
	CYP3A4 substratı	Eritromisin	Bosentan düzeyleri artar. Kısa süreli tedavide bosentan dozunun ayarlanması gerekemeyebilir.
	CYP3A4 substratı	Ketokonazol	Bosentan düzeyleri 2 kat artar.
	CYP3A4 substratı + safra tuzu pompası inhibitörü	Glibenklamid	Aminotransferazlarda yükselme insidansı artar. Glibenklamidin hipoglisemik etkisinde potansiyel azalma.
	CYP2C9 ve CYP3A4 substratı	Flukonazol, amiodaron	Bosentan düzeyleri önemli ölçüde artar. Kombinasyon potansiyel olarak kontrendikedir.
	CYP2C9 ve CYP3A4 indükleyici	Rifampisin, fenitoin	Bosentan düzeyleri %58 düşer. Doz ayarlaması gereksinimi konusu belirsizdir.
	CYP2C9 indükleyici	HMG CoA redüktaz inhibitörleri	Simvastatin düzeyleri %50 azalır; atorvastatinle de benzer etkiler görülebilir. Kolesterol düzeyi izlenmelidir.
	CYP2C9 indükleyici	Varfarin	Varfarin metabolizmasını artırır, varfarin dozunun ayarlanması gerekebilir. Tedavi başlangıcında varfarinin yoğun bir biçimde izlemesi tavsiye edilir, ama genellikle doz ayarlaması gerekmez.
	CYP2C9 ve CYP3A4 indükleyici	Hormonal kontraseptifler	Hormon düzeyleri azalır. Kontrasepsiyon güvenilir değildir.
Sitaksentan	CYP2C9 inhibitörü	Varfarin	Varfarin metabolizmasını inhibe eder, sitaksentan başlatılırken varfarin dozunun %80 azaltılması ve INR'nin izlemesinin yoğunlaştırılması gerekir.
	? OATP taşıyıcısı inhibisyonu	Siklosporin	Sitaksentan düzeylerini artırır; kombinasyon kontrendikedir.
Sildenafil	CYP3A4 substratı	Bosentan	Sildenafil düzeyleri %50 düşer; bosentan düzeyleri %50 artar. İki ilaçta da doz ayarlaması gerekemeyebilir.
	CYP3A4 substratı	HMG CoA redüktaz inhibitörleri	Metabolizmaya yönelik yarışma yoluyla simvastatin/atorvastatin düzeyleri yükselebilir. Sildenafil düzeyleri artabilir. Rabdomiyoliz riskinde artış olabilir.
	CYP3A4 substratı	HIV proteaz inhibitörleri	Sildenafil düzeyleri ritonavir ve sakonavir ile belirgin ölçüde artar. Genellikle sildenafil dozunun ayarlanması gerekir.
	CYP3A4 indükleyici	Fenitoin	Sildenafil düzeyi düşebilir.
	CYP3A4 substratı	Eritromisin	Sildenafil düzeyi artar ama kısa süreli tedavide doz ayarlaması gerekemeyebilir.
	CYP3A4 substratı	Ketokonazol	Sildenafil düzeyi artar. Doz ayarlaması gerekemeyebilir.
	CYP3A4 substratı	Simetidin	Sildenafil düzeyi artar. Doz ayarlaması gerekemeyebilir.
cGMP	Nitratlar, Nikorandil	Yoğun sistemik hipotansiyon, kombinasyon kontrendikedir.	
Tadalafil	CYP3A4 substratı	Bosentan	Tadalafil plazma düzeyleri %42 azalır, bosentan düzeylerinde anlamlı değişiklik olmaz. Doz ayarlaması gerekemeyebilir.
	cGMP	Nitratlar, Nikorandil	Yoğun sistemik hipotansiyon, kombinasyon kontrendikedir.

cGMP = siklik guanozin monofosfat; OATP = organik anyon taşıyıcı proteinler. Tablo İngiltere ve İrlanda Ulusal Pulmoner Hipertansiyon Merkezleri'nden uyarlanmıştır. Consensus Statement on the Management of Pulmonary Hypertension in Clinical Practice in the UK and Ireland. *Heart* 2008;**94**(Suppl 1):11-14.

tesisi, semptomlar, hemodinamik durum ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açısından olumlu sonuçlar elde edilmiştir.¹⁵⁷ Etkinin sürdüğü de gösterilmiştir. Yan etki profili sildenafille benzerdir.

Deneysel bileşikler ve alternatif tıbbi stratejiler

PAH tedavisinde kaydedilen ilerlemelere karşın, bu hastalarda işlevsel kısıtlılık ve sağkalım düzeyleri tatmin edici olmaktan uzaktır. Bu nedenle, çeşitli biyopatolojik değişiklikleri hedefleyen, semptomları ve prognozu daha olumlu etkileyecek başka terapötik stratejiler araştırılmaktadır. Halen şu bileşiklerle faz II ve III çalışmalar sürdürülmektedir: NO'dan bağımsız cGMP uyarıcı ve aktivatörleri, inhale vazoaktif intestinal peptid, prostanooid olmayan prostasiklin reseptör agonistleri, dokusal çifte ERA, tirozin kinaz inhibitörleri (trombosit kökenli büyüme faktörü inhibitörleri) ve serotonin antagonistleri.

Ayrıca şu bileşikler de henüz erken geliştirme aşamasındadır: rho-kinaz inhibitörleri, vasküler endotel büyüme faktörü reseptör inhibitörleri, anjiyopöietin-1 inhibitörleri ve elastaz inhibitörleri.

Hayvan modellerinde gen tedavisi stratejileri test edilmiştir. Monokrotalin sıçan modelinde kök hücre tedavisinin etkili olduğu kanıtlanmıştır ve halen bu tedavi PAH hastalarında kavram kanıtlama ve doz belirleme çalışmalarında test edilmektedir.

Kombinasyon tedavisi

Kombinasyon tedavisi terimiyle ERA'lar, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri, prostanooidler ve diğer yeni maddeler gibi PAH'a özgü ilaç sınıflarından birden çok ilacın eşzamanlı olarak kullanılması ifade edilmektedir. Kombinasyon tedavisinin uzun süreli güvenlik ve etkinliğinin henüz tam olarak araştırılmamasına karşın, günümüzde bu yaklaşım birçok PAH merkezinde standart tedavi olmuştur. Çok sayıda olgu serisine ait veriler çeşitli ilaç kombinasyonlarının güvenli ve etkili olduğunu düşündürmektedir.^{140,158-161} Bir seride, önceden tanımlanmış tedavi hedeflerine göre basamaklandırılmış kombinasyon tedavisi uygulanmasının eski bir kontrol grubuna göre daha olumlu bir sonuçla bağlantılı olduğu gösterilmiştir.¹⁶²

PAH'ta kombinasyon tedavisini değerlendiren az sayıda RKÇ sonucu yayımlanmıştır. Görece küçük çaplı BREATHE-2 çalışmasında¹⁴⁰ başlangıçta epoprostenol-bosentan kombinasyonu uygulanmasının hemodinamik etkilerinin, tek başına epoprostenol tedavisine göre daha iyi olduğu yönünde bir eğilim saptanmıştır. STEP-1 çalışmasında¹⁶³ 12 hafta boyunca bosentana ek olarak inhale iloprost tedavisi uygulanmasının güvenlik ve etkinliği ele alınmış ve inhalasyon sonrası 6 dakikalık yürüyüş mesafesinde +26 m düzeyinde marjinal bir artış olduğu belirlenmiştir ($P = 0.051$). İnhalasyon öncesinde ölçüldüğünde, plaseboya göre düzeltilmiş 6 dakikalık yürüyüş mesafesinde sağlanan düzelmeye +19 m'dir ($P = 0.14$). On iki haftalık tedaviden sonra iloprost grubunda inhalasyon öncesi hemodinamikte herhangi bir düzelmeye olmamıştır, ancak iloprost grubunda klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre anlamlı ölçüde daha uzundur (plasebo grubunda 5 olaya karşılık, tedavi grubunda 0 olay; $P = 0.02$). Bunun tersine, yine bosentana inhale iloprost eklenmesinin etkilerinin değerlendirildiği bir başka RKÇ olan COMBI çalışması, önceden planlanmış bir yararsızlık analizinde 6 dakikalık yürüyüş mesafesi ya da klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre üzerinde herhangi bir etki gösterilememesi nedeniyle erken sonlandırılmıştır.¹⁶⁴

Kombinasyon tedavisinin incelendiği diğer iki RKÇ tamamlanmıştır: TRIUMPH¹³³ ve PACES.¹⁵⁶ TRIUMPH daha önce bosentan ya da sildenafil tedavisi uygulanmış hastalarda inhale treprostininin etkisini

araştırmıştır. Birincil son nokta olan doruk ilaç düzeyinde 6DYT sonucu plaseboya göre 20 m iyileşmiştir ($P < 0.0006$). İlaça maruz kalmanın en düşük olduğu düzeyde, yani inhalasyondan >4 saat sonra aradaki fark treprostinin grubu lehine 14 m'dir ($P < 0.01$). Borg dispne indeksi, işlevsel sınıf ve klinik tablonun ağırlaşması açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

PACES çalışmasında 267 PAH hastasında epoprostenol tedavisine sildenafil eklenmesinin etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki en önemli bulgular, 12 hafta sonra 6DYT'de ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen sürede anlamlı düzelmeye gözlemlenmesidir. Çalışma süresi içinde ölen yedi hastanın hepsinin plasebo grubundan olması dikkate değerdir.

Öte yandan, ERA'lar ile fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin birlikte uygulandığı RKÇ'lerde elde edilmiş veriler de bulunmaktadır. EARLY çalışmasına¹⁴¹ katılan hastalardan daha önce sildenafil tedavisi uygulanmış (DSÖ-FS II PAH hastalarında bosentan) altgrupta tedaviye bosentan eklenmesinin hemodinamik etkisi, daha önce sildenafil tedavisi uygulanmamış hastalardan farklı değildir. Sırasıyla, sitokrom P450 CYP3A4 indükleyici ya da inhibitörü olan bosentan ile sildenafil arasında farmakokinetik bir etkileşim olduğu bildirilmiştir. İki maddenin birlikte uygulanması durumunda sildenafil plazma düzeyleri düşmekte, bosentan plazma düzeyleri ise artmaktadır.¹⁶⁵ Bugüne kadar bu etkileşimin güvenliğe azalma ile bağlantılı olduğuna işaret eden bir bulgu elde edilmemiştir,¹⁶⁶ ancak sildenafilin klinik etkinliğinin önemli ölçüde azalması azalmadığı konusu tartışmalı olmaya devam etmektedir. Sildenafil ile piyasadaki diğer iki ERA olan sitaksentan ve ambrisentan arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bildirilmemiştir.

PHIRST çalışmasında¹⁵⁷ tadalafil ve bosentan kombinasyonu ile egzersiz kapasitesinde, istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi sınırdan bir düzelmeye gözlemlenmiştir (altgrup analizi). Bu iki bileşik arasında da farmakokinetik etkileşim olduğu gösterilmiştir (Tablo 20).

Kombinasyon tedavisi konusunda, kombinasyon ilaçlarının seçimi, optimum zamanlama [ilk kombinasyon (ilaç tedavisi uygulanmamış hastalar) ya da ardışık kombinasyon (ilk ilaca alınan yanıtı göre)], ne zaman ilaç değişikliği yapılacağı ve ne zaman kombinasyona geçileceği gibi birçok soru yanıt beklemektedir. Kombinasyon tedavisi düşünüldüğünde, hastalar mümkün olan her durumda klinik çalışmalar ya da kayıtlar çerçevesinde tedavi edilmelidir. Monoterapiye yeterince yanıt vermeyen hastalara kabul edilmiş PAH ilaçlarıyla kombinasyon tedavisi tavsiye edilmektedir, ancak kombinasyon tedavisi yalnızca uzmanlaşmış merkezlerde uygulanmalıdır. Monoterapiye alınan yanıtın yeterli olup olmadığına yalnızca bireysel temelde karar verilebilir. Böyle bir karar alınırken, belli bir hastada monoterapiye ve geçmişte uygulanmış optimum düzeyde tedaviye rağmen klinik yanıtın yetersiz olması temel alınacaktır (Şekil 2 ve Tablo 22).

PAH'ta tirozin kinaz inhibitörlerinin güvenliği ve etkinliği daha ayrıntılı değerlendirilmelidir ve günümüzde bu ilaçların kullanımı RKÇ'lerle sınırlandırılmalıdır.

İlaç etkileşimleri

Tablo 20'de PAH hastalığında kullanılan özgül tedavilerle ilgili önemli ilaç etkileşimleri görülmektedir. Bu tabloda bilinen önemli etkileşimler vurgulanmakta, ancak teorik olarak test edilmemiş, yine de klinik açıdan önemli olabilecek etkileşimler üzerinde durulmamaktadır.

Bosentan sitokrom P450 izoenzimleri CYP3A4 ve CYP2C9'u indükleyici etki yapar. Bu izoenzimler tarafından metabolize edilen ilaçlar bosentan ile birlikte uygulandığında plazma konsantrasyonla-

rı düşecektir. Bosentan da bu enzimler tarafından metabolize edilir, dolayısıyla bu enzimlerin inhibisyonu plazma bosentan konsantrasyonunda da artışa neden olabilir. *Tablo 20'*de gösterilen etkileşimler yanında, güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün (ketokonazol ya da ritonavir) ve/veya bir CYP2C9 inhibitörünün (örn. amiodaron ya da flukonazol) bosentan ile kombinasyon halinde uygulanması, bosentanın plazma düzeylerinde kontrendikasyon oluşturabilecek düzeyde anlamlı bir artışa neden olabilir ve bu uygulamalar kontrendikedir. Teorik olarak bosentanla itrakonazol, takrolimus, sirolimus, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dapson ve sarı kantaron (*St John's Wort*) arasında da etkileşimler olabilir.

Sitaksentan sitokrom P450 izoenzim CYP2C9 inhibitörü, zayıf olarak da CYP3A4/5, CYP2C19 ve CYP2C8 inhibitörüdür. CYP2C9 ve CYP3A4/5 tarafından metabolize edilmektedir. Sitaksentan organik anyon taşıyıcı proteinler için substrat da olabilir ve siklosporin, bazı statinler ve tüberküloz ilaçları gibi organik anyon taşıyıcı proteinlerle etkileşime giren ilaçlarla birlikte uygulandığında plazma sitaksentan düzeyleri yükselebilir. Oral kontraseptif ilaçlarla birlikte uygulandığında, sitaksentan östrojene maruz kalma düzeyini yükseltebilir, dolayısıyla da teorik olarak tromboemboli riskini artırabilir.

Sildenafil sitokrom P450 izoenzimleri CYP3A4 (majör yol) ve CYP2C9 (minör yol) tarafından metabolize edilmektedir. CYP3A4 substratlarıyla ve CYP3A4 substratları artı beta adrenoseptör blokerleriyle birlikte uygulandığında, sildenafil biyoyararlanımında artış ve klirensinde azalma olur. Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampisin ve sarı kantaron (*St John's Wort*) gibi CYP3A4 indükleyici maddeler sildenafil düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olabilir. Zayıf bir CYP3A4 inhibitörü olan taze greyfurt suyuyla sildenafil düzeylerinde hafif bir artış olur.

Son olarak, özgül PAH ilaçları ile beta adrenoseptör blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi antihipertansif ilaçlar birlikte uygulandığında, aşırı sistemik hipotansiyonun önlenmesi için dikkatli olunmalıdır.

7.3.4 Aritmi tedavisi

PAH hastalarında aritmiler önemi giderek artan bir klinik sorun oluşturmaktadır. Sol kalp hastalığı bulunan kişilerin tersine, PAH hastalarında ventriküler taşikardi, ventriküler flutter ve ventriküler fibrilasyon gibi habis ventriküler aritmiler seyrek görülür. PAH hastalarında tanık olunmuş 132 kardiyak arrest olgusunu kapsayan bir seride, olguların yalnızca %8'inde ventriküler fibrilasyon gözlemlenmiştir.¹⁶⁸ Altı yıl boyunca izlenen 231 PAH ya da KTEPH hastasını kapsayan bir başka seride herhangi bir habis ventriküler aritmi bildirilmemiştir.⁴⁶ Bu serilerde görülen supraventriküler taşiaritmi insidansı yılda %2.8'dir. Atriyal flutter ve atriyal fibrilasyon eşit sıklıkta görülmektedir ve her iki aritmi de sağ kalp yetersizliği bulgularıyla birlikte klinik tablonun kötüleşmesine neden olmaktadır. Atriyal flutter tedavisinin atriyal fibrilasyon tedavisinden daha başarılı olduğu anlaşılmıştır. Stabil sinüs ritminin geri getirilmesi uzun dönemli sağkalım açısından daha olumlu sonuçla, atriyal fibrilasyonun sürmesi ise 2 yıllık mortalitenin >%80 olmasıyla bağlantılıdır.⁴⁶ İleriye yönelik ve kontrollü veriler bulunmamasına karşın, bu bulgular stabil sinüs ritminin sürdürülmesinin PAH hastalarında önemli bir tedavi hedefi olduğunu düşündürmektedir. Stabil sinüs ritminin sağlanabilmesi için, etkinliğine ilişkin özgül veriler bulunmamasına karşın, amiodaron gibi negatif inotrop etkileri olmayan (etkileşimler için bkz. *Tablo 20*) antiaritmik ilaçlarla profilaksi üzerinde durulmalıdır.

7.3.5 Balonlu atriyal septostomi

Eisenmenger sendromlu hastalarda ve foramen ovale açıklığı bulunan İPAH hastalarında, foramen ovale açıklığı bulunmayan hastalara göre bir sağkalım üstünlüğü vardır;¹⁶⁹ bu da İPAH'ta tedavi amacıyla atriyal septostomi uygulanması düşüncesini desteklemiştir. İnteratriyal sağ-sol şant yaratılması sağ kalp odacıklarındaki basıncı azaltabilir ve LV önyükünü ve kalp debisini artırabilir.^{170,171} Bunun yanında, bu işlem arteriyel O₂ desatürasyonuna rağmen sistemik O₂ taşıma kapasitesini artırır¹⁷⁰ ve sempatik hiperaktiviteyi azaltır. Tavsiye edilen teknik, aşamalı dilatasyon uygulanan balonlu atriyal septostomidir; bu teknik hemodinamik durumda ve semptomlarda orijinal *blade* tekniğine eşdeğer düzleme sağlanmaktadır, ancak risk daha azdır. Diğer teknikler deneysel kabul edilmelidir.¹⁷²

Girişim öncesinde dikkatli bir risk değerlendirmesi, mortalite riskini azaltmaktadır. Başlangıçta ortalama RAB değeri >20 mmHg, dinlenme halinde O₂ satürasyonu ise oda sıcaklığında <%80 olan son evre hastalarda balonlu atriyal septostomi (BAS) uygulanmamalıdır. BAS uygulamasını düşünmeden önce hastalara, i.v. inotrop ilaçlarla ön koşullamanın da dahil olabileceği optimum ilaç tedavisi uygulanıyor olmalıdır. Kanıtlar ilaç tedavisine yanıt vermeyen ya da şiddetli senkop benzeri semptomlarla seyreden DSÖ-FS IV sağ kalp yetersizliği bulunan hastaların bu işlemden yarar görebileceğini düşündürmektedir.^{170,171} Bu teknik transplantasyon bekleyen ya da ilaç tedavisi uygulama olanağı bulunmayan hastalarda da düşünülebilir. Erişkinlerde başlıca BAS endikasyonunun İPAH olduğu kabul edilmektedir, ancak diğer endikasyonlar arasında cerrahi yöntemle düzeltilen DKH ile bağlantılı PAH, BDH, distal KTEPH, PVOH ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz bulunmaktadır.

Kanıtlar KI'de sağlanan düzelmelerin sağ atriyal basıncı düşürdüğünü ve 6DYT sonucunu olumlu etkilediğini göstermektedir.^{170,171}

BAS'ın uzun süreli sağkalım üzerindeki etkileri RKÇ'lerde gösterilmemiştir.^{170,171} BAS yalnızca bu yöntemde deneyim kazanmış merkezlerde uygulanması gereken, palyatif ya da geçici bir işlem olarak ele alınmalıdır.⁴²

7.3.6 Transplantasyon

Şiddetli PAH'ta özgül tedavilerin geliştirilmesiyle, akciğer transplantasyonu programlarına sevk edilen hasta sayısı azalmıştır.⁴² İlaç tedavisi uygulanan hastalarda uzun süreli sağkalım kesin değildir ve bu tedaviyle başarılı sonuç alınamayan hastalarda transplantasyon bir seçenek olmaya devam etmelidir. Çalışmalar İPAH hastalarının %25'e yakın bir bölümünde özgül tedavinin başarısız olduğunu göstermektedir ve işlevsel sınıfları DSÖ-FS III ya da IV olmaya devam eden hastalarda prognoz kötüdür.^{79,97} Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyon Derneği tarafından sevki ve listelemeyi kolaylaştırmak amacıyla uluslararası kılavuzlar yayımlanmıştır.¹⁷³

PAH'ta prognoz etiyolojiye göre değişmektedir ve BDH ile bağlantılı PAH'ta prognoz, prostanoid tedavisi uygulansa bile İPAH'tan daha kötüdür; öte yandan DKH ile bağlantılı PAH hastalarında sağkalım daha iyidir. Etkili ilaç tedavileri bulunmaması nedeniyle en kötü prognoz PVOH ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz hastalarında gözlemlenmektedir ve bu hastalar tanı konulmaz transplantasyon listesine alınmalıdır.

Her durumda, maksimum ilaç tedavisine rağmen prognozun kötü olduğuna işaret eden özellikler saptanan hastalar (*Tablo 15*) transplantasyon listesine alınmak üzere sevk edilmelidir.

PAH için hem kalp-akciğer, hem de çifte akciğer transplantasyonu yapılmaktadır, ancak RV sistolik işlev bozukluğu ve/veya LV diyastolik işlev bozukluğu için geriye dönüşsüz eşik değerlerin ne olduğu bilinmemektedir. Bunun sonucunda, her merkez tek tek hastalarda hangi transplantasyon tipinin seçileceğini belirlemek üzere kendi stratejisini geliştirmiştir. Ancak, verici organ sayısının az olması nedeniyle hastaların çoğunda çifte akciğer transplantasyonu üzerinde durulmaktadır. Öte yandan, çifte akciğer transplantasyonundan sonra RV artyükünün hemen azalmasına karşın, RV sistolik ve LV diyastolik işlevler derhal düzelmekte ve erken postoperatif dönemde hemodinamik dengesizlik yaygın bir sorun olmaya devam etmektedir. Hem tek, hem de iki taraflı işlemler uygulanmıştır ve görüldüğü kadarıyla sağkalım benzerdir. Bununla birlikte, tek akciğer transplantasyonundan sonra allogreftte herhangi bir komplikasyon gelişmesi durumunda şiddetli hipoksemi gelişebilmektedir. Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Derneği Kayıtları'ndaki rakamların gösterdiği gibi, günümüzde tüm dünyada hastaların büyük çoğunluğuna iki taraflı akciğer transplantasyonu uygulanmaktadır.¹⁷⁴

Basit şantlara bağlı Eisenmenger sendromlu hastaların izole akciğer transplantasyonu ve kardiyak defektin onarımı yoluyla tedavi edilmesine karşın,¹⁷⁴ ventriküler septal defekt bulunan hastalarda kalp-akciğer transplantasyonu sonlanım daha iyi olabilmektedir.¹⁷⁵

PAH'ta transplantasyonun ardından toplam 5 yıllık sağkalım %45–50'dir ve kanıtlar yaşam kalitesinin iyi olmaya devam ettiğini göstermektedir.¹⁷⁴

7.3.7 Tedavi algoritması

• Şekil 2'de PAH hastalarına yönelik bir tedavi algoritması sunulmuştur.¹⁷⁶ Tablo 21'de PAH tedavisinde tavsiye sınıfları ve kanıt düzeyleri gösterilmektedir.¹⁷⁷ Tablo 22'de ise tedaviye klinik yanıt tanımları bildirilmiştir. Tablo 23'te PAH'ta uygulanan ilaç tedavilerine ilişkin ülkelere özgü ilaç ruhsatlandırma kurumu onayları ve

endikasyon bilgileri verilmiştir. Tablo 20'de ise potansiyel ilaç etkileşimleri gösterilmiştir.

- Şekil 2 ve Tablo 21 ve 23'te alfabetik sırayla ilaç sınıfları (ERA'lar, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri, prostanoidler) ve her sınıf içinde yer alan bileşikler listelendirilmiştir.
- Bu tedavi algoritması diğer klinik gruplardaki hastalarda, özellikle de 2. grup (sol kalp hastalığı) ya da 3. grup (akciğer hastalıkları) ile bağlantılı PH'de geçerli değildir. Ayrıca, İPAH, kalıtsal PAH, anoreksijen ilaç kullanımıyla bağlantılı PAH ve BDH ya da DKH (cerrahi onarım yapılan ya da yapılmayan) ile bağlantılı PAH'ta farklı tedavilerin değerlendirildiği RKÇ'ler bulunmaktadır. Diğer PAH altgruplarında tavsiye sınıfları ve kanıt düzeyleri daha düşüktür (bkz. özgül PAH altgrupları bölümü).
- PAH tanısı konulmasının ardından, önerilen ilk tedavi yaklaşımı genel önlemlerin alınması, destek tedavisinin başlatılması ve hastanın bu alanda uzmanlaşmış bir merkeze sevk edilmesidir.
- Akut pozitif yanıt olasılığı en yüksek olan ve yüksek doz KKB tedavisinden en fazla yarar görecektir hastalar İPAH, kalıtsal PAH ve anoreksijen ilaç kullanımıyla bağlantılı PAH hastaları olmakla birlikte, 1. gruptaki PAH hastalarının hepsine akut vazoreaktivite testi yapılmalıdır. Yukarıda tanımlandığı şekilde vazoreaktif olan hastalara tolere edilebilen optimum dozda KKB tedavisi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 7.3.3); yeterli yanıt olup olmadığı 3–4 aylık tedaviden sonra doğrulanmalıdır.
- Akut vazoreaktivite testine yanıt vermeyen DSÖ-FS II hastalar ERA ya da fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleriyle tedavi edilmelidir.
- Akut vazoreaktivite testine yanıt vermeyen ya da yanıt veremekte birlikte DSÖ-FS III sınıfında kalan (ya da bu sınıfa geçen) hastalar ERA ya da fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü gruplarından ilaçlarla ya da prostanoidlerle tedavi için aday kabul edilmelidir.
- Farklı bileşikler arasında birebir karşılaştırmalar bulunmadığı için, birinci sıra tedavi seçeneği konusunda kanıta dayalı öneriler yapmak mümkün değildir. Bu durumda ilaç seçiminde, onay durumu, uygu-

Tablo 21 Pulmoner arteriyel hipertansiyonda (1. grup) DSÖ fonksiyonel sınıfına (DSÖ-FS) göre özgül ilaç tedavisi, balonlu atriyal septostomi ve akciğer transplantasyonunun etkinliğine ilişkin tavsiyeler

Ölçüm/tedavi		Tavsiye sınıfı-kanıt düzeyi		
		DSÖ-FS II	DSÖ-FS III	DSÖ-FS IV
Kalsiyum kanal blokerleri		I-C ^a	I-C ^a	-
Endotelin reseptör antagonistleri	Ambrisentan	I-A	I-A	Ila-C
	Bosentan	I-A	I-A	Ila-C
	Sitaksentan	Ila-C	I-A	Ila-C
Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri	Sildenafil	I-A	I-A	Ila-C
	Tadalafil ^b	I-B	I-B	Ila-C
Prostanoidler	Beraprost	-	Ila-B	-
	Epoprostenol (intravenöz)	I-A	I-A	I-A
	İloprost (inhale)	-	I-A	Ila-C
	İloprost (intravenöz)	-	Ila-C	Ila-C
	Treprostinil (subkütan)	-	I-B	Ila-C
	Treprostinil (intravenöz)	-	Ila-C	Ila-C
	Treprostinil (inhale) ^b	-	I-B	Ila-C
Başlangıçta ilaç kombinasyon tedavisi		-	-	Ila-C
Ardışık ilaç kombinasyon tedavisi		Ila-C	Ila-B	Ila-B
Balonlu atriyal septostomi		-	I-C	I-C
Akciğer transplantasyonu		-	I-C	I-C

^aYalnızca akut vazoreaktivite testlerine yanıt veren hastalarda I, idiyopatik PAH, kalıtsal PAH ve anoreksijenlere bağlı PAH için; Ila, APAH durumları için.

^bAvrupa Birliği'nde ilaç ruhsatlandırma kurumları tarafından gözden geçirilmektedir.

Tablo 22 PAH tedavilerine yeterli yanıt tanımları (ayrıca bkz. Bölüm 7.2.5 ve 7.2.6)

Başlangıçta DSÖ-FS II ya da III olan hastalarda yetersiz klinik yanıt:
 (1) Varılan klinik durum stabil ancak tatmin edici değil şeklinde tanımlanmıştır
 (2) Varılan klinik durum stabil değil ve kötüleşiyor şeklinde tanımlanmıştır
 Başlangıçta DSÖ-FS IV olan hastalarda yetersiz klinik yanıt:
 (1) DSÖ-FS III ya da daha iyi bir aşamaya hızlı geçiş yok
 (2) Varılan klinik durum stabil ancak tatmin edici değil şeklinde tanımlanmıştır

lama yolu, yan etki profili, hastaların tercihleri ve hekimlerin deneyimleri gibi farklı birçok faktör belirleyici olacaktır. Bazı uzmanlar DSÖ-FS III hastalarda, sağkalım yararları nedeniyle birinci sıra tedavi seçeneği olarak i.v. epoprostenol kullanmaya devam etmektedir.

- DSÖ-FS IV PAH hastalarında sağlanan sağkalım yararı nedeniyle, bu hasta alt grubunda birinci sıra tedavi seçeneği olarak kesintisiz i.v. epoprostenol kullanılması tavsiye edilmektedir. ABD’de DSÖ-FS IV hastaların tedavisinde subkütan ve i.v. treprostinil uygulanması da onaylanmıştır. İloprostun i.v. yoldan uygulanmasına ilişkin RKÇ bulunmamakla birlikte, Yeni Zelanda’da bu prostasiklin ana loğu onaylanmıştır.
- ABD’de DSÖ-FS IV hastalarda ambrisentan, bosentan ve sildenafil kullanılması onaylanmış olmakla birlikte, bu ilaçlarla yapılan RKÇ’lere bu hastaların yalnızca küçük bir bölümü dahil edilmiştir. Dolayısıyla, bu tedaviler uzmanların çoğu tarafından ileri evre hastalıkta ikinci sıra tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.
- DSÖ-FS IV hastalarda kombinasyon tedavisi başlangıçta da düşünülmelidir.
- Klinik yanıtın yetersiz olması durumunda (Tablo 22, Şekil 2), ar- dışık kombinasyon tedavisi üzerinde durulmalıdır. Kombinasyon tedavisinde bir ERA artı bir fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü ya da bir prostanoid artı bir ERA ya da bir prostanoid artı bir fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü kullanılabilir. Kombinasyon tedavilerinde olası yan etkilerin azaltılması için uygun zamanlama ve doz protokolleri oluşturulması gerekmektedir. Uzmanlaşmış merkezlerde üçlü kombinasyon tedavisi de ele alınmaktadır.
- Optimum ilaç tedavisine rağmen yeterli klinik yanıt alınamayan ya da ilaç tedavisinin mümkün olmadığı PAH hastalarında BAS ve/veya akciğer transplantasyonu endikasyonu vardır (Tablo 22). Bu girişimler yalnızca deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

7.3.8 Yaşam sonu bakımı ve etik konular

Klinik PH tablosu, arada akut dekompanseasyon ataklarının yer aldığı ilerleyici bir bozulmayla seyreder. İlerleyici kalp yetersizliği nedeniyle ölüm yavaş ya da aniden gelebilir, bu yüzden hastanın ne zaman öleceğini öngörmek güçtür. Hastaların bakımından sorumlu hekimlerin prognoz konusunda aşırı iyimser olduğu ve sık sık hastalarının isteklerini yanlış anladıkları gösterilmiştir.

Hastalarla açık ve duyarlı bir yaklaşımla iletişim kurmak, kaliteli bakım açısından son derece önemli olan geleceğe ilişkin planlar yapma ve hastaların korku, kaygı ve isteklerini tartışma olanağı sağlar. İlk tanı sırasında prognozu tartışma fırsatı yaratılmalıdır. Şiddetli PH’de kardiyopulmoner resüsitasyonda sonlanımın kötü olduğunun kabul edilme-

Tablo 23 PAH’ta özgül ilaç tedavisi konusunda ilgili ülkelere özgü ruhsatlandırma kurumları onay ve sınıflandırması

Tavsiye	Ülke	Sınıflandırma	
		Etiyoloji	DSÖ-FS
Kalsiyum kanal blokerleri		-	-
Ambrisentan	ABD, Kanada	PAH	II-III-IV
	Avrupa Birliği	PAH	II-III
Bosentan ^a	Avrupa Birliği	PAH	II-III
	ABD, Kanada	PAH	II-III-IV
Sitaksentan	Avrupa Birliği	PAH	III
Sildenafil	ABD, Kanada	PAH	II-III-IV
	Avrupa Birliği	PAH	II-III
Tadalafil ^b	ABD	PAH	II-III-IV
Beraprost	Japonya, Kore	PAH	II-III-IV
Epoprostenol (intravenöz)	Avrupa ^c	PAH	III-IV
	ABD, Kanada	İPAH ve PAH-BDH	III-IV
İloprost (inhale)	Avrupa Birliği	İPAH	III
	ABD	PAH	III-IV
İloprost (intravenöz)	Yeni Zelanda	İPAH, PAH-BDH ve KTEPH	III-IV
Treprostinil (subkütan)	ABD	PAH	II-III-IV
	Kanada	PAH	III-IV
	Avrupa Birliği ^d	İPAH	III
Treprostinil (intravenöz)	ABD ^e	PAH	II-III-IV
	Kanada	PAH	III-IV
Treprostinil (inhale) ^b	ABD	PAH	III

^aÖzgül olarak doğumsal sistemik-pulmoner şantlarla bağlantılı PAH’ta ve Eisenmenger fizyolojisinde de onaylanmıştır.

^bAvrupa Birliği’nde ilaç ruhsatlandırma kurumları tarafından gözden geçirilmektedir.

^cAvrupa’da epoprostenol EMEA’nın merkezi prosedürüyle ruhsatlandırılmamıştır, ancak farklı Avrupa ülkelerinde ulusal temelde onaylanmıştır.

^dAvrupa’da treprostinil EMEA’nın merkezi prosedürüyle ruhsatlandırılmamıştır, ancak Fransa’da ve diğer bazı Avrupa ülkelerinde karşılıklı tanıma işlemiyle ulusal temelde onaylanmıştır.

^eSubkütan formun tolere edilememesi durumunda.

BDH = bağ dokusu; KTEPH = kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; EMEA = Avrupa İlaç Ajansı; İPAH = idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; DSÖ-FS = Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı.

si, “resüsitasyon uygulamayın” talimatı verilmesiyle sonuçlanabilir. Bu da hastaların yaşam sonunda tercih ettikleri yerde bakılma şanslarını artırabilir.

Yaşamın sonuna yaklaşan hastaların tüm gereksinimlerinin birden çok disiplini kapsayan bir ekip tarafından sık sık değerlendirilmesi gerekir. Solunum sıkıntısı yaratan semptomların kontrol altına alınması-

na ve gereksiz ilaçlar kesilirken, uygun ilaçların başlatılmasına dikkat edilmelidir. Kaliteli psikolojik, sosyal ve ruhsal destek de belirleyici önem taşır. Gereksinimleri PH ekibinin uzmanlık alanının dışında olan hastalarda palyatif bakım uzmanlarına danışılmalıdır.

7.4 Özgül pulmoner arteriyel hipertansiyon altgrupları

Birinci PAH grubuna dahil edilmiş bazı durumlar, İPAH ile benzerlikleri olmasına karşın, ayrıca üzerinde durmayı gerektirecek ölçüde farklılıklar da göstermektedir. Bunlar arasında pediatrik PAH ve DKH, BDH, portal hipertansiyon ve HIV enfeksiyonu ile bağlantılı APAH formları bulunmaktadır (Tablo 4). Bu farkların ayırt edilmesi belirleyici önem taşımaktadır; bu farklar yalnızca tanısalla yaklaşımı etkilemekle kalmaz, aynı zamanda PAH tedavisine genel yaklaşımı da etkileyebilir.

7.4.1 Pediatrik pulmoner arteriyel hipertansiyon

Büyüyen çocuklarda akciğerlerin gelişmesi sürse de, pediatrik PH erişkinlerdeki hastalığa benzer. En kötü prognoz çocuklarda görüldüğü ve erişkinlerde medyan sağkalım 2.8 yılken, çocuklarda bunun 10 ay olduğu⁸ doğrulanmamıştır. Çocuklarda gerçek PH insidans ve prevalansının ne olduğu bilinmemektedir. Klinik sınıflandırmaya dahil edilmiş bütün PH formları (Tablo 4) çocuklarda da tanımlanmıştır, ancak hastaların çoğunda DKH ile bağlantılı ya da idiyopatik/kalıtısal PH formları görülmektedir. Buna karşılık, BDH, portal hipertansiyon, HIV enfeksiyonu ve ilaç ve toksinlerle bağlantılı PH prevalansı daha düşüktür. Prematüriteye bağlı kronik akciğer hastalığı bulunan topluluk giderek büyümektedir. Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu da PAH içinde sınıflandırılmaktadır. Ancak bu, doğal seyir, tedavi ve sonlanım açılarından bu tartışmanın dışına çıkarılmasını haklı gösterecek ölçüde farklı olan bir tablodur.¹⁷⁸

Çocuklarda ve erişkinlerde PAH gelişmesinde rolü olan mekanizmalar arasında belirgin farklılıklar saptanmamıştır.

Tanı

Eski çalışmalara dayanılarak İPAH bulunan çocukların %40'ının vazoreaktif olduğu düşünülmekteydi, oysa yeni rakamlar bu oranın erişkin hasta topluluğuna yakın olduğunu, akut yanıt verenlerin %10–15 arasında değiştiğini, hatta daha düşük olduğunu düşündürmektedir.^{179,180}

Çocuklar genellikle erişkinlerden daha ağır bir tabloyla başvurmakta. Dispne, halsizlik ve yetersiz büyüme yaygın semptomlardır. Senkop çocuklarda daha sık görülür, ancak açık RV yetersizliği geç bir olaydır ve çocuk RV yetersizliği gelişmeden önce aniden ölebilir. Erişkinlere benzer bir tanısalla değerlendirme yapılması önerilmektedir. Bazı bağlantılar çok seyrek olsa da, bunlar kesin tanıdan önce dışlanmalıdır. Kapsamlı bir aile öyküsü ve gebelik, doğum ve postnatal döneme ilişkin ayrıntılarla hastanın özgeçmişinin bilinmesi zorunludur. 6DYT ve kardiyopulmoner egzersiz testi yapılabilir, ancak uzmanlık gerektirir ve test yaşa uyarlanmalıdır. Tanı için SKK ve vazoreaktivite testi gerekir ve bu işlemler erişkinlerdeki gibi yapılır. Çocuklarda bu işlemler genel anestezi gerektirebilir, bu da riskin artması anlamına gelmektedir.

Tedavi

Tedaviye yanıtı öngörmek güçtür ve bazı hastalarda çarpıcı yanıtlar alınırken, bazılarında bir üst tedavi basamağına çıkılması gerekmektedir. Özgül RKÇ sonuçları olmamakla birlikte, çocuklarda kullanılan tedavi algoritması erişkinlerdeki ile aynıdır. Bu alanda uzmanlaşmış bazı merkezlerde özgül tedavi algoritmaları önerilmiş olsa da, bunlar erişkin algoritmalarına çok benzemektedir.¹⁷⁹ Yeni tedavilerin çocuklarda kullanılacak dozlarını kesin olarak doğrulamak üzere pek az çalışma yapılmıştır.

Tedavi yakından izlenmelidir. Üst ya da alt solunum yolu enfeksiyonlarında tablonun hızla kötüleşmesi tehlikesi olduğundan bu hastalar derhal tedavi edilmelidir. Çocuklarda çalışma yapılmadığı için, antikoagülasyon kullanma konusu tartışmalıdır. Küçük çocuklarda risk-yarar profili sorunludur. Kumadin yerine aspirin kullanılması da tartışmalıdır. Açık sağ kalp yetersizliği bulunan hastalarda antikoagülasyon uygulanması konusunda görüş birliği bulunmaktadır.

Yanıt veren hastalarda KKB'ler kullanılmaktadır, ancak uzun süreli tedavide sonuç başarısız olabileceği için hastanın yakından izlenmesi zorunludur.

Bosentanın farmakokinetiği bir çalışmada değerlendirilmiş ve veriler elde edilmiştir.¹⁸¹ Çocuklarla ilgili kontrolsüz bazı çalışmalarda erişkinlere benzer pozitif sonuçlar alınmıştır; 1 yıllık sağkalım oranları %80–90'dır.¹⁸² Geçtiğimiz dönemde Avrupa İlaç Kurumu tarafından yeni bir pediatrik formül onaylanmıştır. Henüz seçici endotelin-A reseptör antagonistleriyle ilgili veri bulunmamaktadır.

Sildenafil belli ölçüde etkin olduğu gösterilmiştir¹⁸³ ve doz ve etkinliğin belirlenmesini amaçlayan bir RKÇ halen sürmektedir.

Epoprostenol endikasyonları erişkinlerdekine benzerdir. Olağan başlangıç dozu genellikle dakikada 2 ng/kg'dır ve doz hızla artırılır. Optimum doz açısından hastalar arasında önemli farklar vardır ve dozun her hastanın gereksinimlerine göre ayarlanması gerekmektedir.^{184,185} İntravenöz iloprost ve trepostinilin erişkinlerdeki gibi uygulandığı bildirilmiştir. Az sayıda ülkede oral beraprost kullanılmaktadır, ancak etkinlikle ilgili kanıt olmaması sorun oluşturmaktadır. Bir seçenek de subkütan trepostinil olabilir, ancak uygulama yerinde ağrı çocuklarda ciddi bir sorundur. İnhalasyon iloprost da zordur, ancak yeni bir bildiride belli ölçüde etkin olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁶

Henüz bu alanda yeterli kanıt bulunmamasına karşın, giderek artan sayıda pediatrik hastaya kombinasyon tedavisi uygulanmaktadır.¹⁸⁷ Çocuklarda atriyal septostomi ve Pott şanti¹⁸⁸ uygulanabilir ve sonuçlar iyidir. Erişkinlerde olduğu gibi, PAH'ta tam iyileşme yalnızca akciğer transplantasyonu ile sağlanmaktadır, ancak başlıca sorun uygun verici bulunamamasıdır.

Tablo 24'te pediatrik PAH konusundaki tavsiyeler özetlenmiştir.

Tablo 24 Pediatrik PAH'a ilişkin tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf	Düzye ^b
Erişkinlerde PH tanısına yönelik değerlendirme önerileri çocuklarda da göz önünde bulundurulmalıdır	Ila	C
Erişkinlerde önerilen tedavi algoritması çocuklarda da göz önünde bulundurulmalıdır	Ila	C

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

7.4.2 Doğumsal kardiyak şantlarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon

DKH ile bağlantılı PAH klinik PH sınıflandırmasında 1. grupta ele alınmaktadır (*Tablo 4*). DKH ile bağlantılı PAH bulunan her hastayı daha iyi tanımlayabilmek için, özgül bir klinik sınıflandırma (*Tablo 6*) ve anatomik-fizyopatolojik bir sınıflandırma (*Tablo 7*) yararlıdır.^{1,16}

Erişkinlerde görülen DKH olgularında PAH prevalansını değerlendiren herhangi bir çalışma yapılmadığı için pek az epidemiyolojik veri bulunmaktadır, ancak yeni bir çalışmada prevalansın %5–10 arasında değişebileceği bildirilmiştir.¹⁸⁹ Sistemik-pulmoner şantlar ve basınç artışı nedeniyle pulmoner damarların uzun süre yüksek kan akışına maruz kalması durumunda tipik bir pulmoner obstrüktif arteriyopati gelişebilir (diğer PAH formlarında olduğu gibi), bu da PVD artışına neden olur. PVD sistemik vasküler dirence yaklaşır ya da onu geçerse, şant tersine döner (Eisenmenger sendromu).¹⁹⁰

Tanı

Eisenmenger sendromundaki bulgular ve semptomların kaynağında PH, düşük arteriyel O₂ saturasyonu ve ikincil eritrositoz vardır. Semptomlar arasında başı çekenler dispne, halsizlik ve senkoptur. Şantın tersine dönmediği DKH ile bağlantılı PAH hastalarında siyanoz ve eritrositozun şiddeti hafif ya da orta düzeyde olabilir. Eisenmenger sendromlu hastalarda ise hemoptizi, serebrovasküler olaylar, beyin apseleri, pıhtılaşma anormallikleri ve ani ölüm de görülebilir. Eisenmenger sendromu bulunan kişilerde yaşam beklentisi kısalmıştır, ancak bu hastaların çoğu otuzlu kırklı yaşlara kadar, hatta bazıları yetmişli yaşlara kadar hayatta kalabilmektedir.¹⁹¹ Tıbbi tedavi olanağı bulunamayan dönemlerde akciğer ya da kalp–akciğer transplantasyonu listelerine dahil edilen hastalardan Eisenmenger sendromu bulunanlarda sağkalım İPAH'tan daha iyidir ve 3 yıllık sağkalım oranları tedavi edilmeyen İPAH'ta %35'ken, Eisenmenger sendromlu hastalarda %77'dir.¹⁹² Öte yandan, egzersiz toleransındaki azalma açısından DKH hastaları arasında en şiddetli sorun yaşayanlar Eisenmenger sendromlu hastalardır.¹⁹³

Sağkalımda düzelme RV işlevinin korunmasından kaynaklanabilir; bunun nedeni de doğumda RV'nin yeniden biçimlenmemesi ve hipertrofik olmaya devam etmesidir.¹⁹⁴ RV sağdan-sola şantla da rahatlamakta, bedeli hipoksemi ve siyanoz olmakla birlikte sistemik kalp debisi sürdürülmektedir.

DKH hastalarında (özellikle şant bulunmayanlarda) sol kalp hastalığına bağlı (2. grup, *Tablo 4*) ya da eşzamanlı akciğer hastalıklarına bağlı (3. grup, *Tablo 4*) PH de gelişebilir. Bu gibi olgularda, Bölüm 7.1.12'de belirtildiği gibi kapsamlı bir tanısal değerlendirme yapılması tavsiye edilmektedir.

Tedavi

DKH ile bağlantılı PAH'ta, özellikle de Eisenmenger sendromlu hastalarda tedavi stratejisinde kanıta dayalı formel yaklaşım değil, uzmanların klinik deneyimleri temel alınmaktadır.¹⁹⁰ Geçtiğimiz dönemde *Şekil 2*'dekine benzer özgül bir tedavi algoritması önerilmiştir.¹⁶

Eisenmenger sendromlu hastalar uzmanlaşmış merkezlerde tedavi edilmelidir. Hasta eğitimi, davranış değişiklikleri ve potansiyel tıbbi risk faktörlerinin farkına varılması tedavinin önemli boyutlarıdır.

Eisenmenger sendromlu hastaların klinik durumu, genel anestezi altında kalp dışı cerrahi girişimler, dehidratasyon, akciğer enfeksiyonları ve yüksek irtifa gibi farklı durumlarda kötüleşebilir. Zorlayıcı egzersizden kaçınılması tavsiye edilmekte, ancak hafif aktivitelerin yararlı

olduğu düşünülmektedir. Gebelik gerek anne, gerekse fetüs açısından çok risklidir. Hasta gebelikten vazgeçirilmez ve doğum kontrolü endikedir.

Evde uzun süreli O₂ tedavisiyle, semptomlarda düzelme sağlanabilir, ancak en azından yalnızca gece uygulandığında hastalarda sağkalımı değiştirdiği gösterilememiştir.¹¹¹ Tutarlı bir biçimde arteriyel oksijen saturasyonunu artırdığı ve semptomları azalttığı gösterilen olgularda O₂ destek tedavisi tavsiye edilmektedir.

Eisenmenger sendromunda oral antikoagülan tedavisi tartışmalıdır: PA tromboz ve inme insidansının yüksek olduğu bildirilmektedir, ancak kanama ve hemoptizi riskinde artış da olabilir.¹⁹⁵ Bu konuda veri yoktur, bu nedenle de kesin tavsiyeler yapılamamaktadır. Kalp yetersizliği bulguları olan ve hemoptizi gelişmeyen ya da yalnızca hafif şiddette hemoptizi bulunan PA trombozu hastalarında oral antikoagülasyon düşünülebilir.¹⁹⁵

İkincil eritrositoz kanda yeterli O₂ taşınması ve dokulara iletilmesi açısından yararlıdır ve rutin flebotomiden kaçınılmalıdır. Hiperviskozite semptomları varsa, genellikle hematokrit >%65 olduğunda izovolumik replasmanla flebotomi yapılmalıdır. Demir eksikliği düzeltilmelidir. Eisenmenger sendromlu hastalarda KKB uygulamasını destekleyen yeterli kanıt yoktur ve ampirik KKB tedavisi tehlikelidir ve uygulanmamalıdır.

Özgül ilaç tedavisine ilişkin bir RKÇ vardır: DSÖ-FS III hastalarda 16 haftalık bosentan tedavisinin 6DYT sonucunu iyileştirdiği ve PVD'yi azalttığı gösterilmiştir.¹⁴² Uzun süreli (40 haftalık) izlemede kalıcı düzelme sağlandığı görülmüştür.¹⁹⁶ Halen Avrupa'da DSÖ-FS III Eisenmenger sendromlu hastalarda bosentan kullanılması onaylanmıştır. Bu hastalarda diğer ERA'ların kullanılmasına ilişkin herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri sildenafil¹⁹⁷ ve tadalafil¹⁹⁸ ilgili anekdot niteliğindeki deneyimler, DKH ile bağlantılı PAH ve Eisenmenger sendromlu hastalarda olumlu işlevsel ve hemodinamik sonuçlar alındığını ortaya koymaktadır.

Eisenmenger sendromlu hastalarda i.v. epoprostenol kullanıldığı ve hemodinamik durum ve egzersiz kapasitesi üzerinde olumlu etkiler saptandığı bildirilmiştir, ancak santral kateterler hastaları paradoks emboli ve sepsis riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır.¹²⁰ Diğer prostanooidlerin kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Kombinasyon tedavisi konusunda yayımlanmış veri yoktur, ancak burada da İPAH'taki gerekçeler geçerlidir. Eisenmenger sendromunda hedefli tedavilerin kullanıma sunulmasından bu yana, hemodinamik değişiklikler (çok yüksek PVD) nedeniyle inoperabl sayılan Eisenmenger sendromu öncesi hastalara yönelik ilgi, pulmoner vasküler yatağı yeniden biçimlendirmek ve girişimsel ya da cerrahi onarım uygulamak açısından giderek artmaktadır. Yalnızca anekdot niteliğinde olgular bildirildiğinden bu koşullarda herhangi bir tavsiye sunma olanağı yoktur.

İlaç tedavisine yanıt vermeyen özel bazı olgularda kalp–akciğer ya da kalp cerrahisiyle birlikte akciğer transplantasyonu bir seçenek olabilir, ancak organ sayısının az olması bu yaklaşımı sınırlandırmaktadır. Kalp–akciğer transplantasyonunun ardından kısa ve uzun süreli sağkalım yüzdeleri diğer PAH formlarına benzerdir. Eisenmenger sendromlu hastalarda tahmini sağkalımın uzun olması, bu hastaların organ transplantasyonu listesine alınıp alınmayacağı ya da ne zaman alınacağı konusunda karar verilmesini güçleştirmektedir.¹⁶

Tablo 25'te pulmoner arteriyel hipertansiyon bağlantılı doğumsal kardiyak şantlarla ilişkin tavsiyeler özetlenmiştir.

Tablo 25 Doğumsal kardiyak şantlarla bağlantılı PAH'a ilişkin tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
ERA bosentan tedavisi Eisenmenger sendromlu DSÖ-FS III hastalarda endikedir	I	B
Eisenmenger sendromlu hastalarda diğer ERA'lar, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri ve prostanoidler üzerinde durulmalıdır	IIa	C
PA trombozu ya da kalp yetersizliği bulguları olan hastalarda önemli boyutlarda hemoptizi yoksa oral antikoagülasyon tedavisi düşünülmelidir	IIa	C
Arteriyel oksijen saturasyonunda sürekli bir artış ve semptomlarda azalma sağlanabilen olgularda O ₂ destek tedavisi düşünülmelidir	IIa	C
Hiperviskozite semptomları varsa, genellikle hematokrit >%65 olduğunda izovolümik replasmanla flebotomi düşünülmelidir	IIa	C
Eisenmenger sendromlu hastalarda kombinasyon tedavisi düşünülmelidir	IIb	C
Eisenmenger sendromlu hastalarda KKB tedavisi tavsiye edilmemektedir	III	C

^aTavsiye sınıfı.^bKanıt düzeyi.

7.4.3 Bağ dokusu hastalıklarıyla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon

Sistemik skleroz,¹¹⁴ sistemik lupus eritematozus, karma BDH, daha az olarak da romatoid artrit, dermatomyozit ve Sjögren sendromu gibi BDH'lerde PAH iyi bilinen bir komplikasyondur. Kayıtlarda İPAH'tan sonra en yaygın PAH tipi BDH ile bağlantılı PAH'tır.^{3,4}

Sistemik skleroz, özellikle de sınırlı varyantı (CREST sendromu), PAH ile bağlantılı başlıca BDH'yi oluşturmaktadır. Sistemik skleroz bulunan geniş çaplı hasta kohortlarında hemodinamik açıdan kanıtlanmış PAH prevalansı %7 ile %12 arasında değişmektedir.^{2,114} Bu hastalarda, PAH interstisyel fibrozis ile bağlantılı olabileceği gibi, izole pulmoner arteriyopatinin bir sonucu da olabilir. Ayrıca, bu hastalarda sol kalp hastalığına bağlı pulmoner venöz hipertansiyon da bulunabilir. Tedavi buna göre şekilleneceği için, hangi mekanizmanın söz konusu olduğunu saptamak belirleyici önem taşımaktadır.

BDH ile bağlantılı PAH'taki histopatolojik değişiklikleri klasik İPAH'tan ayırt etmek genellikle mümkün değildir, ancak bu olgularda pulmoner venlerde tutulum daha sık görülür.¹⁹⁹ BDH hastalarında PAH gelişmesine yol açan fizyopatolojik mekanizmalar bilinmemektedir. Ancak akciğer damarlarında antinükleer antikor, romatoid faktör, immünoglobülin G ve kompleman fraksiyonu birikmesi immünolojik bir mekanizmanın rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Tanı

İPAH ile karşılaştırıldığında, BDH ve PAH bulunan hastalar çoğunlukla kadındır (kadın/erkek oranı 4:1), yaşları daha ileridir (tanı sırasında ortalama yaş 66), başvuruda eşzamanlı başka bozukluklar (pulmoner fibrozis, sol kalp hastalığı) olabilir ve sağkalım süresi daha kısadır.¹¹⁴ İPAH ile karşılaştırıldığında sistemik sklerozla bağlantılı PAH'ta düzeltilmemiş ölüm riski 2.9'dur²⁰⁰ ve sonlanım açısından tahmin göstergeleri İPAH ile aynıdır (RAP, PAB ve Kİ). Semptomlar ve klinik tablo İPAH'a çok benzer ve İPAH bulunduğu düşünülen bazı hastalarda

immünolojik tarama testleriyle BDH ile bağlantılı PAH saptanabilmektedir. Eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı olup olmadığını değerlendirmede yüksek çözünürlüklü BT yararlıdır. Sistemik sklerozla bağlantılı PAH'ta izole karbon monoksit difüzyon kapasitesi azalması sık görülen bir anormalliktir.

Asemptomatik skleroderma hastalık spektrumunda yılda bir kez, diğer BDH'lerde ise yalnızca semptomlar varsa ekokardiyografik PH taraması tavsiye edilmiştir. Semptomları temel alan taramayla karşılaştırıldığında, bu stratejinin maliyet-etkinliği henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (ayrıca bkz. Bölüm 7.1.5). Diğer PAH formlarında olduğu gibi, BDH ile bağlantılı PAH'tan kuşku edilen bütün olgularda tanıyı doğrulamak, ağırlık derecesini saptamak ve sol kalp hastalığını dışlamak için SKK tavsiye edilmektedir. Hedefli tedavilerin düşünülmesi durumunda SKK zorunludur. Akut vazodilatör testine yanıt veren hasta oranı İPAH'tan daha düşüktür.⁶⁶

Tedavi

BDH ile bağlantılı PAH hastalarının tedavisi diğer İPAH hastalarından daha karmaşık olabilmektedir. Glukokortikosteroidler ve siklofosfamid kombinasyonu ile bağışıklığı baskılayıcı tedavi sistemik lupus eritematozus ya da karma BDH ile bağlantılı PAH hastalarında klinik düzelleme sağlayabilir.²⁰¹

Vazoreaktif hastalarda KKB tedavisine uzun süreli olumlu yanıt alınması genellikle İPAH'tan daha seyrek olur. Oral antikoagülasyonun risk-yarar oranı yeterince anlaşılabilmiştir.

BDH ve PAH bulunan hastaların tedavisinde İPAH'taki tedavi algoritması aynen uygulanmalıdır (Şekil 2). Bu tavsiyenin temelinde, kombinasyon tedavisi de dahil olmak üzere PAH tedavisinin onaylanması amacıyla gerçekleştirilen başlıca RKC'lere BDH hastalarının da dahil edilmiş olması yatmaktadır.

Bosentan,¹³⁹ sitaksentan,²⁰² sildenafil¹⁵⁵ ve subkütan treprostini²⁰³ ile gerçekleştirilen RKC'lere kaydedilmiş skleroderma hastalarını kapsayan altgrup analizlerinde olumlu etkiler saptanmıştır. Bu çalışmaların bir bölümünde BDH ile bağlantılı PAH altgrubundaki yanıtın boyutları İPAH grubundan daha düşüktür.

Skleroderma hastalık spektrumu bulunan hastaların 3 ay boyunca değerlendirildiği bir RKC'de kesintisiz i.v. epoprostenol tedavisinin egzersiz kapasitesi, semptomlar ve hemodinamik durumda iyileşme sağladığı gösterilmiştir.¹¹⁹ Bununla birlikte, geriye dönük analizde, i.v. epoprostenol ile İPAH hastalarında sağkalım açısından elde edilen etkinin skleroderma hastalardan daha iyi olduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir. İlaç tedavisinin başarısız olması durumunda, BDH'nin varlığı tek başına akciğer transplantasyonu için bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

Tablo 26'da BDH ile bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyona ilişkin tavsiyeler özetlenmiştir.

7.4.4 Portal hipertansiyonla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon

Kronik karaciğer hastalıklarında PAH iyi tanınan bir komplikasyondur.^{204,205} PAH gelişmesinde başlıca risk faktörünün, doğrudan karaciğer bozukluğu değil, portal hipertansiyon olduğu düşünülmektedir.²⁰⁴

PAH topluluğunun yaklaşık %10'unu portal hipertansiyonla bağlantılı PAH'ın (portopulmoner hipertansiyon adıyla da bilinmektedir)

Tablo 26 Bağ dokusu hastalıklarıyla bağlantılı PAH'a ilişkin tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
BDH ile bağlantılı PAH hastalarında İPAH hastalarına yönelik tedavi algoritmasının uygulanması tavsiye edilmektedir	I	A
Skleroderma hastalık spektrumu bulunan semptomatik hastalarda PH'nin saptanması için ekokardiyografik tarama tavsiye edilmektedir	I	B
Diğer bütün BDH'li semptomatik hastalarda PH'nin saptanması için ekokardiyografik tarama tavsiye edilmektedir	I	C
BDH ile bağlantılı PAH'tan kuşku edilen bütün olgularda, özellikle özgül ilaç tedavisi düşünülüyorsa SKK endikasyonu vardır	I	C
Bireysel temelde oral antikoagülasyon düşünülmelidir	IIa	C
Skleroderma hastalık spektrumu bulunan asemptomatik hastalarda PH'nin saptanması için ekokardiyografik tarama düşünülebilir	IIb	C

^aTavsiye sınıfı.^bKanıt düzeyi.

temsil ettiği düşünüldüğünde, bu nadir görülen bir durum değildir.³ Karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyon bulunan hastaların %1–2'sinde PAH gelişeceğine inanılmaktadır, ancak karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilen ilerlemiş karaciğer hastalığı bulunan kişilerde PAH prevalansı %5'e ulaşabilmektedir.²⁰⁶ Patogenez belirsizdir ve portosistemik şantlar nedeniyle karaciğerde elimine edilemeyen ve gastrointestinal kanaldan alınan, bu yolla akciğer endoteline zarar veren toksik maddelerin rolü olabilir. Bir başka olasılık da yüksek kalp debisinin PAH'a neden olmasıdır.

Tanı

Portopulmoner hipertansiyon bulunan hastalarda klinik tablo İPAH'tan ayırt edilemeyebileceği gibi, altta yatan karaciğer hastalığına bağlı semptom ve bulguların bir kombinasyonunu da kapsayabilir.²⁰⁴

Karaciğer hastalıkları bulunan kişilerde ekokardiyografik PH taraması semptomatik hastalarda ve/veya karaciğer transplantasyonu adaylarında yapılmalıdır. Sistolik PAB artışı saptanan bütün hastalarda SKK ile altta yatan hemodinamik değişiklikler saptanmalı ve bunların prognostik ve terapötik önemi belirlenmelidir. İPAH hastalarıyla karşılaştırıldığında, portopulmoner hipertansiyon bulunan hastalarda kalp debisi anlamlı ölçüde daha yüksek, sistemik vasküler direnç ve PVD ise anlamlı ölçüde daha düşüktür. Geriye dönük bir çalışmada,²⁰⁴ portopulmoner hipertansiyon bulunan hastalarda sağkalım yüzdesinin İPAH hastalarından daha olumlu olduğu bildirilmiştir, ancak bu konu henüz tartışmalıdır.

Tedavi

Portopulmoner hipertansiyon PAH hastalık spektrumunun bir parçasıdır ve genel olarak karaciğer hastalığının varlığı ve tedavileri açısından sonuçları göz önünde bulundurularak, diğer PAH formlarına benzer şekilde tedavi edilmelidir. Tedavi algoritması (Şekil 2) belli uyarlamalarla bu hastalar açısından da geçerlidir.

Kanama riski yüksek olan hastalarda antikoagülasyon uygulanmalıdır. Portal hipertansiyon hastalarında varis kanaması riskini azaltmak için sık sık kullanılan β -adrenoseptör blokerler, portopulmoner

Tablo 27 Portal hipertansiyonla bağlantılı PAH'a ilişkin tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
Karaciğer hastalıkları bulunan ve/veya karaciğer transplantasyonu için aday olan semptomatik hastalarda PH'nin saptanması için ekokardiyografik tarama tavsiye edilmektedir	I	B
Portal hipertansiyonla bağlantılı PAH hastalarında, eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurularak İPAH hastalarına yönelik tedavi algoritmasının uygulanması düşünülmelidir	IIa	C
Kanama riski artmış hastalarda antikoagülasyon tavsiye edilmemektedir	III	C
Ortalama PAB ≥ 35 mmHg ve/veya PVR ≥ 250 din (dyn).s.cm ⁻⁵ olduğunda önemli boyutlarda PAH bulunması karaciğer transplantasyonu için kontrendikasyon oluşturmaktadır	III	C

^aTavsiye sınıfı^bKanıt düzeyi

PAH hastalarında hemodinamik durumu ve egzersiz kapasitesini olumsuz etkilemektedir.²⁰⁷

PAH ile ilişkili hemen bütün RKÇ'lerde portopulmoner hipertansiyon bulunan hastalar dışlanmıştır. Oligu serileri, seçilmiş bazı hastalarda epoprostenol, bosentan ve sildenafilin yararlı hemodinamik ve klinik etkileri olabileceğini düşündürmektedir.^{208–210} Geriye dönük bir çalışmada bosentan tedavisinin inhale iloprosttan daha iyi olabileceği bildirilmiştir.²¹¹ ERA bileşiklerinin hepatotoksik etkileri nedeniyle, bu tedavi başlatılacaksa hasta dikkatle izlenmelidir.

PAH, karaciğer transplantasyonu ile bağlantılı riskleri önemli ölçüde artırmakta ve ortalama PAB'in ≥ 35 mmHg ve/veya PVR'nin ≥ 250 din(dyn).s.cm⁻⁵ olması durumunda, PAH karaciğer transplantasyonu için genellikle bir kontrendikasyon sayılmaktadır.^{206–212} Karaciğer transplantasyonu öncesinde hemodinamik durumu iyileştirmek için PAH'a yönelik özgül ilaç tedavisi uygulanması gerektiği ileri sürülmüştür, ancak karaciğer transplantasyonunun sonlanımı üzerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır.

Son evre karaciğer hastalığı ve şiddetli PH bulunan seçilmiş bazı hastalarda kombine karaciğer–akciğer ya da karaciğer–kalp–akciğer transplantasyonu düşünülebilir. Bugüne kadar bildirilen en geniş kapsamlı karaciğer–akciğer transplantasyonu serisinde 3 yıllık sağkalımın %62 olduğu bildirilmiştir. Bu tedavi seçeneği dünya çapında yalnızca az sayıda merkezde sunulmaktadır.²¹³

Tablo 27'de portal hipertansiyonla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyona ilişkin tavsiyeler özetlenmiştir.

7.4.5 İnsan bağışıklık eksikliği virüsüyle bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon

Yüksek aktiviteli antiretroviral tedavinin kullanılması ve fırsatçı enfeksiyonların agresif yaklaşımla tedavi edilmesi, HIV enfeksiyonlu hastalarda yaşam beklentisinin artmasını sağlamıştır. Bunun sonucunda, komplikasyon yelpazesinde, dilate kardiyomyopati, perikardiyal bozukluklar, enfeksiyöz olmayan trombotik endokardit, hızlanmış ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar ve PAH dahil, diğer uzun dönemli sorunlara doğru bir kayma olmuştur. Önceki PAH prevalansının %0.1–0.5 ve yıllık insidansın %0.1 olduğu saptanmıştır.²¹⁴

Yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavinin HIV enfeksiyonuyla bağlantılı PAH sıklığını azaltabileceği ileri sürülmüş olmakla birlikte, geçtiğimiz dönemde Fransa'da toplumda yürütülen bir çalışmada bu hipotezle çelişen sonuçlar elde edilmiş ve HIV'le ilişkili minimum PAH prevalansı yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi çağı öncesine çok benzer bir rakam olan %0.46 olarak hesaplanmıştır.⁴⁹

HIV'le ilişkili PAH'ın patogenezi bilinmemektedir. Bu hastalardan alınan kompleks pleksiform lezyon örneklerinde viral partiküllere rastlanmaması, viral enfeksiyonun enflamasyon ve büyüme faktörleri üzerinde dolaylı etkisi olabileceğini, bunun da yatkınlığı olan hastalarda tetikleyici olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir.⁴⁹

Tanı

HIV'le ilişkili PAH'ta klinik tablo İPAH'a benzer. Tanı sırasında hastaların %71–81'inde ileri evre DSÖ-FS saptanır.^{49,122} Hastalarda, karaciğer hastalığı (kronik hepatit B ya da C), ilaç ya da toksinlere maruz kalma ya da i.v. madde kötüye kullanımına bağlı pulmoner emboli gibi başka PAH risk faktörleri bulunabilir. HIV'le ilişkili PAH bulunan hastaların erkek ve i.v. madde kötüye kullananlardan olması daha olasıdır.⁴⁹ Bu hastaların %80'in üzerinde bir bölümü yüksek aktiviteli antiretroviral tedaviyle kontrol altındadır ve CD4 sayılarının PAH açısından risk faktörü olmadığı düşünülmektedir.^{49,122}

Asemptomatik HIV enfeksiyonlu kişilerde PAH taraması yapılmamalıdır. Ekokardiyografik değerlendirme nedeni açıklanamayan dispne bulunan hastalarda, miyokardit, kardiyomiyopati ya da PAH gibi HIV'le ilişkili kardiyovasküler komplikasyonları saptamak amacıyla yapılmalıdır. HIV'le ilişkili PAH tanısı koymak ve sol kalp hastalığı bulunmadığını belirlemek için SKK ile doğrulama zorunludur.

HIV enfeksiyonlu hastalarda PAH ölüm açısından bağımsız bir risk faktörüdür ve 3 yıllık sağkalım oranı hafif ölçüde semptomatik hastalarda %84'ken, en ileri olgularda (DSÖ-FS III/IV) %21'e düşmektedir.¹²² Tek bir merkezde yürütülen bir çalışmada CD4 sayısının >212 hücre/ μ L olmasının ve hastaya yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi ile epoprostenol tedavisi uygulanmasının daha iyi bir sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹²²

Tedavi

HIV'le ilişkili PAH tedavisi diğer PAH formlarına göre daha belirsizdir. HIV'le ilişkili PAH bulunan hastalarının dahil edilmesine izin verilmiş RKÇ sayısı yalnızca üçtür ve birinde oral yoldan aktif bir prostanoid olan beraprostun,¹³⁴ diğer ikisinde ise seçici endotelin reseptör antagonisti ambrisentanın incelendiği bu çalışmalarda¹⁴⁶ HIV'le ilişkili PAH olguları çalışma topluluğunun <%5'ini oluşturmuştur.

Kanama riskinin yüksek olması, tedaviye uyum sorunları olabileceğinin düşünülmesi ve ilaç etkileşimleri nedeniyle, antikoagülasyon rutin olarak tavsiye edilmemektedir. HIV'le ilişkili PAH bulunan hastalar genellikle vazoreaktivite testlerine⁶⁶ yanıt vermemektedir, dolayısıyla bu hastalara KKB uygulanmamalıdır.

Kontrol uygulanmayan birkaç çalışmada HIV'le ilişkili PAH hastalarında i.v. epoprostenol,¹²² subkütan treprostini²¹⁵ ve inhale iloprostun²¹⁶ egzersiz toleransı, hemodinamik durum ve semptomlarda iyileşme sağlayabileceğini düşündürülen sonuçlar alınmıştır.

Açık yürütülen iki çalışmada HIV'le ilişkili PAH hastalarında bosentanın etkileri araştırılmış^{217,218} ve 6DYT, DSÖ-FS, Doppler'le ölçülen hemodinamik değişkenler ve invaziv hemodinamik durumu kapsayan bütün etkinlik ölçütlerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir. Hepatik tolere edilebilirlik açısından sonuçlar daha önce diğer PAH formları

Tablo 28 HIV enfeksiyonuyla bağlantılı PAH'a ilişkin tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf	Düzye ^b
Açıklanamayan dispne bulunan hastalarda HIV ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonları saptamak için ekokardiyografi endikasyonu vardır	I	C
HIV enfeksiyonuyla bağlantılı PAH hastalarında, eşlik eden hastalıklar ve ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak İPAH hastalarına yönelik tedavi algoritmasının uygulanması düşünülmelidir	IIa	C
Kanama riski artmış hastalarda antikoagülasyon tavsiye edilmemektedir	III	C

^aTavsiye sınıfı.

^bKantit düzeyi.

konusunda bildirilen gözlemlere benzemektedir. Küçük örneklem sayısı ve açık yürütülmüş olması bu çalışmaların yorumlanmasını sınırlandırmaktadır.

Sildenafil kullanılması durumunda, eşzamanlı ritonavir ve sakonavir tedavisi gören hastalarda ilaç etkileşimlerini önlemek için dozun ayarlanması gerekmektedir (Tablo 20).

Bazı merkezler özgül bir program uygulasa bile, HIV enfeksiyonu genellikle akciğer transplantasyonu için dışlanma nedenidir.

Tablo 28'de HIV enfeksiyonuyla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyona ilişkin tavsiyeler özetlenmiştir.

8. Pulmoner venooklüzif hastalık ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz (1' grubu)

PVOH ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz seyrek görülen, ancak PAH nedeni olarak giderek daha fazla bildirilen durumlardır.²¹⁹ Birinci gruptaki diğer PAH formlarından patolojik, klinik ve terapötik açılarından farklılık göstermeleri nedeniyle, bu iki durum klinik sınıflandırmada özgül bir altgrupta (Tablo 4, 1' grubu) ele alınmaktadır. Literatürde bildirilen PVOH ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz olgu sayısı 200'ün altındadır. PVOH ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz, akciğer parankiminde daha önce tanımlanan değişiklikler başta olmak üzere bazı açılarından birbirine benzemektedir.²⁰ Ailesel PVOH oluşumu bildirilmiş ve bu hastalığın bulunduğu bir hastada kemik morfogenetik protein reseptörü-2 mutasyonu saptanmıştır.²²⁰ Bu bulgular PAH ve PVOH'un tek bir hastalık spektrumunda yer alan farklı fenotipik tablolar olabileceğini düşündürmektedir. İPAH'ın tersine, PVOH²²¹ olgularında erkekler ağır basmaktadır ve prognozun erkeklerde daha kötü olabileceği düşünülmektedir.

8.1 Pulmoner venooklüzif hastalık

8.1.1 Tanı

Klinik kuşku, fizik muayene, bronkoskopi ve radyolojik inceleme bulguları birlikte değerlendirildiğinde yüksek bir olasılıkla PVOH tanısı konulabilir.²²¹ Hastaların çoğunda invaziv olmayan bu yaklaşım akciğer

biyopsisi (PVOH tanısının doğrulanmasında altın standart) yapılmasını engelleyebilir. Birçok hasta İPAH'tan ayırt edilemeyen bir klinik tablo olan efor dispnesi ve halsizlikten yakınır. Fizik muayenede diğer PAH formlarında sıradışı bulgular olan çomak parmak ve akciğer oskültasyonunda iki taraflı bazal raller saptanabilir. Olgu serileri diğer PAH formlarından farklı olarak, PVOH hastalarında hipokseminin daha yoğun olduğunu ve karbon monoksit difüzyon kapasitesinin çok daha düşük olduğunu düşündürmektedir.^{54,221,222} Bu da tipik PVOH bulgusu olan kronik interstisyel pulmoner ödeme ve/veya kalp debisinin düşük olmasına ve/veya foramen ovale açıklığı bulunmasına bağlı olabilir.

Toraks grafisinde diğer tipik PH bulguları yanında Kerley B çizgileri ve periferik interstisyel infiltrasyon görülebilir.

Tercih edilen inceleme yöntemi yüksek çözünürlüklü BT görüntülemesidir. PVOH'u düşündürülen tipik bulgular kalınlaşmış subplevral septal çizgilerin, sentrilobüler buzlu cam opasitelerinin (İPAH'taki panlobüler dağılımın tersine) varlığı ve mediastinal lenfadenopatidir.⁵⁴ PAH olgularında bu üç bulgunun bir araya gelmesi PVOH için %100 özgül ve %66 duyarlı bir sonuca sahiptir.⁵⁴ Ayrıca, bu bulguların epoprostenol tedavisinde pulmoner ödem riskiyle yakından bağlantılı olduğu düşünülmektedir.^{223,224}

PVOH gizli alveoler kanama ile bağlantılı olabileceği için, tanısız stratejide bronkoalveoler lavajla bronkoskopi yararlı bir yöntem olabilir. Geriye dönük bir çalışmada, İPAH'tan kuskulanılan 19 hastada gerçekleştirilen bronkoalveoler lavaj sonuçları analiz edilmiştir.²²² İPAH'la karşılaştırıldığında, sekiz PVOH olgusunda hücre sayısı anlamlı ölçüde daha yüksek, hemosiderin yüklü makrofaj yüzdesi daha fazla ve Golde skoru belirgin ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Makrofaj, lenfosit ve nötrofil yüzdeleri benzer düzeydedir.

PVOH'ta hemodinamik tablo İPAH'a benzemektedir. Önemli bir bulgu olarak, patolojik değişiklikler küçük venüllerde gerçekleştiği ve daha büyük pulmoner venlerde tutulum olmadığı için, PKUB hemen her zaman normaldir. Vazoreaktivite testinde komplikasyon olarak akut pulmoner ödem gelişebilir.

8.2.2 Tedavi

PVOH için yerleşik bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. En önemlisi de, pulmoner ödem riskinin yüksek olması nedeniyle vazodilatatörler ve hele prostanoidler büyük bir dikkatle kullanılmalıdır.^{223,224} Bununla birlikte, bu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda kalıcı klinik düzelme olabileceği bildirilmektedir. PVOH ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz tedavisinde ERA'lar ya da fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri gibi daha yeni ilaç tedavilerinin kullanılmasına ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, PVOH tedavisi yalnızca PH tedavisinde kapsamlı deneyimleri olan merkezlerde yürütülmeli ve riskler konusunda hastalar tam olarak bilgilendirilmelidir. Atriyal septostomi düşünülebilir, ancak çoğu zaman hipoksemi nedeniyle bu olanak sınırlıdır. PVOH ve pulmoner kapiller hemanjiyomatozda tam iyileşme sağlayabilen yegâne tedavi akciğer transplantasyonudur ve İPAH'ta olduğu gibi, transplantasyondan sonra hastalık yinelemesi bildirilmemiştir. PVOH hastaları tanı kesinleşir kesinleşmez bir transplantasyon merkezine sevk edilmelidir.

Tablo 29'da PVOH'a ilişkin tavsiyeler özetlenmiştir.

Tablo 29 Pulmoner venooklüzif hastalıkla ilgili tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
PVOD bulunan hastalar tanı kesinleşir kesinleşmez değerlendirme için bir transplantasyon merkezine sevk edilmelidir	I	C
Özgül PAH ilaç tedavisi başlandıktan sonra akciğer ödemi riski bulunması nedeniyle, PVOD bulunan hastalar yalnızca PAH alanında kapsamlı deneyimleri olan merkezlerde tedavi edilmelidir	IIa	C

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

8.2 Pulmoner kapiller hemanjiyomatoz

Bu hastalık çok seyrek görülen ve PVOH'tan ayırt edilmesi güç, tanısız ve terapötik açılardan da ona çok benzeyen bir tablodur. Çoğu zaman, iki durumu ayırt etmek yalnızca patolojik incelemede mümkün olabilmektedir.²⁰

9. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon (2. grup)

PH tedavisinde sağlanan gelişmelerin çoğu PAH alanında gerçekleştirilmiştir. Bu süre içinde, sol kalp hastalıkları, akciğer hastalıkları ya da KTEPH bulunan hastalarda karşılaşılan çok daha yaygın PH formları konusunda hemen hiç bir ilerleme kaydedilmemiştir. Veri olmamasına karşın, PAH'ta etkinliği kanıtlanmış ilaçlar diğer PH formlarında giderek daha fazla kullanılmaktadır. Klinikte bu yaklaşım dikkatle seçilmiş bazı hastalarda yararlı sonuç verebilir; ancak hastaların büyük bir bölümünde yetersiz, hatta zararlı da olabilir. Bu durum kaygılara neden olmaktadır ve uzmanlaşmış merkezler dışında PAH ilaçlarının diğer PH formlarında uygulanması desteklenmemektedir.

Sol kalp hastalığına bağlı PH'nin patolojisi, fizyopatolojisi ve epidemiyolojisi daha önce tartışılmıştır.

Kronik kalp yetersizliği bulunan hastalarda PH olumsuz bir prognoza neden olmaktadır.²²⁵ Bir çalışmada 28 aylık izlemeden sonra mortalite orta şiddette PH hastalarında %57'yken, PH bulunmayan hastalarda %17 olmuştur. Ayrıca, PVD değeri 6–8 Wood ünitesi (480–640 din (dyn).s.cm⁻⁵) geçen hastalarda kalp transplantasyonunun ardından postoperatif RV yetersizliği riski daha yüksektir.

9.1 Tanı

Sol kalp hastalığına bağlı PH'de tanısız yaklaşım PAH'a benzer ve tarama amacıyla kullanılan en iyi yöntem Doppler ekokardiyografidir. Dilate sol atriyum, atriyal fibrilasyon, mitral akış profilinde, pulmoner venöz akış profilinde ve mitral anüler doku Doppler sinyallerinde karakteristik değişiklikler ve LV hipertrofisi varsa, LV diyastolik işlev bozukluğundan kuskulanılmalıdır.^{64,226} Doku Doppler incelemesi verileri erken mitral kapak akış hızının (E) erken diyastolik (E') uzama hızlarına bölünmesini ifade eden E/E' oranının, LV dolum basınçlarıyla yakından bağlantılı olduğunu göstermektedir: E/E' oranı 15'in üzerine çıktığında LV dolum basınçları yükselmekte, bu oran 8'in altına indiğinde ise LV dolum basınçları düşmektedir; Eğer 15 >E/E' >8 ise,

Tablo 30 Doppler ekokardiyografisinde pulmoner hipertansiyon saptanması durumunda sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu tanısını düşündürülen faktörler

Klinik özellikler
Yaş >65
Sistolik kan basıncı yüksek
Nabız basıncı yüksek
Obezite, metabolik sendrom
Hipertansiyon
Koroner arter hastalığı
Diabetes mellitus
Atriyal fibrilasyon
Ekokardiyografi
Sol atriyal genişleme
LV'de konsantrik yeniden biçimlenme (görece duvar kalınlığı >0.45)
LV hipertrofisi
Ekokardiyografide LV doluş basıncı yüksekliği göstergelerinin varlığı ^{64,226}
Ara değerlendirme (ekokardiyografiden sonra)
Diüretiklere semptomatik yanıt
Egzersiz sırasında sistolik kan basıncında aşırı artış
Kalp yetersizliğiyle uyumlu toraks grafinin yeniden değerlendirilmesi ²²⁶
Hoeper ve ark.; değiştirilerek yayımlanmıştır. LV = Sol ventrikül.

invaziv olmayan ek değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir.⁶⁴ *Tablo 30'*da LV diyastolik işlev bozukluğu ile bağlantılı PH'nin ayırt edici klinik ve ekokardiyografik özellikleri görülmektedir.²²⁷

Sol taraftaki dolmuş basınçlarındaki artış Doppler ekokardiyografisiyle hesaplanabilir,^{64,228} ancak sol kalp hastalığına bağlı PH tanısını doğrulamak için invaziv PKUB ya da LV diyastol sonu basıncı ölçümleri gerekli olabilir (ayrıca bkz. Bölüm 7.1.11).⁶⁴ PKUB ve LV diyastol sonu basıncı, özellikle diüretik tedavisi gören hastalarda "psödonormal" olabilir. Bu durumda, egzersiz sırasında saptanan hemodinamik hacim değişiklikleriyle LV işlev bozukluğunun saptanabileceği ileri sürülmüştür, ancak bu tanısal araçların daha fazla standartlaştırılması gerekmektedir. Transpulmoner gradyan (ortalama PAB eksi ortalama PKUB) artışının 12 mmHg'nin üzerinde olması, pasif PKUB artışıysa pulmoner dolaşımdaki intrinsik değişikliklerin daha önemli olduğunu düşündürür. Bazı hastalarda, özellikle de sınırda (15–18 mmHg) PKUB değerleri olanlarda PAH'ı LV işlev bozukluğu ile bağlantılı PH'den ayırt etmek güç olabilir.

PH bulunan hastalarda sol kalp hastalığı tanısında BNP plazma düzeylerinin yararı çok iyi saptanmamıştır, çünkü her iki fizyopatolojik durumda da BNP artışı gözlemlenebilmektedir. Efor ya da sıvı yüklemesiyle hemodinamik değerlendirme yapmanın yararı da tam olarak bilinmemektedir.

Sol kalp hastalığına bağlı PH'de farmakolojik testlerin rolü, anlamı ve yapıma koşulları yeterince açıklığa kavuşmamıştır, ancak akut postoperatif RV yetersizliği riski yüksek hastaları saptamak için kalp transplantasyonu adaylarında gerçekleştirilmesi tavsiye edilmektedir.²²⁹ Kalp transplantasyonu adaylarında, PVD'de >2.5 Wood ünitesi ve/veya TBG'de >15 mmHg düzeyinde ısrarcı artışlar RV yetersizliği ve erken posttransplantasyon mortalite riskinde 3 kata kadar artışla bağlantılıdır.²³⁰ PVD'nin farmakolojik yoldan (örn. i.v. nitroprusid ile) düşürülmesi durumunda, bu risk azaltılabilir.²³¹ Standartlaştırılmış

bir protokol üzerinde görüş birliğine varılamaması, pulmoner dolaşım yanıtının test edilmesinde inotrop ilaçlar, vazodilatörler, prostanoidler, NO ve fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri gibi farklı birçok maddenin kullanılmasına neden olmaktadır. Başlangıçta pulmoner hemodinamiği normal olan hastalarda akut postoperatif RV yetersizliği de gözlemlenebilir; bu da süreçte başka bazı mekanizmaların da rolü olabileceğini düşündürmektedir.

9.2 Tedavi

Günümüzde, sol kalp hastalığına bağlı PH'de özgül herhangi bir tedavi yoktur. Bir dizi ilaçla (diüretikler, nitratlar, hidralazin, ACE inhibitörleri, β -adrenoseptör blokerleri, nesiritid ve inotrop maddeler) ya da girişimlerle (LV destek cihazı implantasyonu, valvüler cerrahi, resenkrizasyon tedavisi ve kalp transplantasyonu) sol taraftaki dolmuş basınçları düşürülerek PAB hızı ya da yavaş bir biçimde azaltılabilir.¹² Dolayısıyla, sol kalp hastalığına bağlı PH tedavisinde altta yatan hastalığın optimum tedavisi hedef alınmalıdır. PH nedeniyle kontrendike olan herhangi bir kalp yetersizliği ilacı yoktur.²²⁶ Günümüzde PAH'ta tavsiye edilen ilaçların rolü pek az çalışmada araştırılmıştır. İlerlemiş kalp yetersizliğinde uzun süreli epoprostenol²³² ve bosentan^{233,234} kullanımını değerlendiren RKÇ'ler, araştırma ilacı kullanılan grupta olay sıklığının geleneksel ilaçlarla tedavi edilen gruptan daha yüksek olması nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Yeni yapılan küçük kapsamlı bir çalışmada sol kalp hastalığına bağlı PH hastalarında sildenafil ile egzersiz kapasitesinin ve yaşam kalitesinin iyileşebileceğini düşündürülen sonuçlar alınmıştır.²³⁵ Kalp yetersizliğinde ilaç tedavisinin tarihi, gösterge niteliğindeki son noktalar üzerinde pozitif etkiler yapan, ancak sonunda zararlı olduğu anlaşılan fosfodiesteraz tip-3 inhibitörleri gibi ilaç örnekleriyle doludur. Dolayısıyla, sol kalp hastalığıyla bağlantılı "orantısız" PH başta olmak üzere bu alana yönelik uzun dönemli çalışmalarda güçlü veriler elde edilene kadar, özgül PAH ilaçlarının kullanılması tavsiye edilmemektedir (*Tablo 3*). PH cerrahi girişim açısından bir risk faktörü oluştursa da, mitral kapak hastalığı nedeniyle

Tablo 31 Sol kalp hastalığına bağlı PH'ye ilişkin tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf	Düzye ^b
Sol kalp hastalığına bağlı PH bulunan hastalarda altta yatan sol kalp hastalığının optimum tedavisi tavsiye edilmektedir	I	C
Sol kalp hastalığına bağlı "orantısız" PH bulunan hastalar (<i>Tablo 3</i>) özgül PH ilaç tedavilerinin değerlendirildiği RKÇ'lere dahil edilmelidir	IIa	C
Doppler ekokardiyografisiyle sol tarafta dolmuş basınçlarındaki artış hesaplanabilir	IIb	C
Sol kalp hastalığına bağlı PH tanısının doğrulanması için invaziv PKUB ya da LV diyastol sonu basıncı ölçümleri gerekli olabilir	IIb	C
Sol kalp hastalığına bağlı şiddetli PH'yi düşündürülen ekokardiyografik bulgular saptanan hastalarda SKK düşünülebilir	IIb	C
Sol kalp hastalığına bağlı PH bulunan hastalarda özgül PAH ilaç tedavisi tavsiye edilmemektedir	III	C

^aTavsiye sınıfı.^bKanıt düzeyi.

başarıyla ameliyat edilen hastaların çoğunda birkaç hafta ya da birkaç ay içinde PH'de kalıcı bir azalma sağlanması beklenmektedir.^{33,236}

Tablo 31'de sol kalp hastalığına bağlı PH'ye ilişkin tavsiyeler özetlenmiştir.

10. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon (3. grup)

Bu durumların patolojisi, fizyopatolojisi ve epidemiyolojisi daha önce tartışılmıştır. KOAH'ta PH saptanması daha kısa sağkalımla²³⁷ ve sık sık tekrarlayan alevlenmelerle bağlantılıdır.²³⁸ PH, interstiyel akciğer hastalıklarında da olumsuz bir prognoz faktörüdür ve PAB mortalite açısından en önemli tahmin göstergesidir.³⁷

10.1 Tanı

Solunum yolu bozuklukları olan hastalarda PH'ye özgü klinik semptomları ve fizik bulguları saptamak güç olabilir. Ayrıca, KOAH'ta periferik ödem RV yetersizliğin bir belirtisi olmayabilir, çünkü hipoksemi ve hiperkapninin renin–anjyotensin–aldosteron sistemi üzerindeki etkileri sonucunda da gelişmiş olabilir. Kaldı ki, çoğu zaman kronik solunum yolu hastalıklarıyla ilişkili olan eşzamanlı sol kalp hastalığı da PAB'ın yükselmesine katkıda bulunabilir.

Diğer PH formlarında olduğu gibi, ekokardiyografi PH değerlendirilmesinde en yararlı tarama yöntemidir. Bununla birlikte, ilerlemiş solunum yolu hastalıklarında bu yöntemin tanısal yararı PAH'ta olduğundan daha azdır. Güvenilir bir sistolik PAB değerlendirilmesi olguların yalnızca sınırlı bir bölümünde gerçekleştirilebilmektedir; sistolik PAB tahminleri hatalı olabilmektedir. Sistolik PAB değerlerinin PH'nin saptanması açısından özgüllüğü düşüktür, bununla birlikte negatif tahmin değeri kabul edilebilir düzeydedir.^{239,240} KOAH'ta ve interstiyel akciğer hastalıklarında PH taraması için ekokardiyografi endikasyonları şunlardır: (i) ileri derecede PH'nin dışlanması, (ii) eşzamanlı sol kalp hastalığının değerlendirilmesi ve (iii) SKK için hasta seçimi.

Kesin PH tanısı SKK ile yapılan ölçümlerle elde edilebilir. İlerlemiş akciğer hastalığında SKK endikasyonları şunlardır: (i) cerrahi tedaviye (transplantasyon, akciğerde hacim azaltma) aday olan hastalarda doğru PH tanısı koyabilmek, (ii) özgül PAH ilaç tedavileriyle yürütülen RKC'lere kaydedilme potansiyeli taşıyabilecek "orantısız" PH'den kuşkulanması, (iii) sık gelişen RV yetersizliği atakları ve (i.v.) kuşku düzeyi yüksek olgularda ekokardiyografik değerlendirmede bir sonuçta varılmaması.

10.2 Tedavi

Halen KOAH ya da interstiyel akciğer hastalıklarıyla bağlantılı PH için özgül herhangi bir tedavi bulunmamaktadır. KOAH'ta uzun süreli O₂ uygulamasının PH'deki ilerlemeyi kısmen azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu tedaviyle PAB ender olarak normal değerlere inmekte ve pulmoner damarlardaki yapısal anormallikler değiştirilememektedir.¹¹² İnterstiyel akciğer hastalıklarında PH'deki ilerlemede

Tablo 32 Akciğer hastalıklarına bağlı PH'ye ilişkin tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
Akciğer hastalıklarına bağlı PH'nin değerlendirilmesinde tarama yöntemi olarak ekokardiyografi tavsiye edilmektedir	I	C
Akciğer hastalıklarına bağlı PH kesin tanısı için SKK tavsiye edilmektedir	I	C
Akciğer hastalıklarına bağlı PH'de, kronik hipoksemi bulunan hastalarda uzun süreli O ₂ tedavisi de dahil olmak üzere altta yatan akciğer hastalığına yönelik optimum tedavi uygulanması tavsiye edilmektedir	I	C
Akciğer hastalıklarına bağlı "orantısız" PH bulunan hastalar özgül PAH ilaçlarının değerlendirildiği RKC'lere dahil edilmelidir	IIa	C
Akciğer hastalıklarına bağlı PH bulunan hastalarda özgül PAH ilaç tedavisi tavsiye edilmemektedir	III	C

^aTavsiye sınıfı.
^bKanıt düzeyi.

uzun süreli O₂ tedavisinin rolü bu kadar açık değildir. Geleneksel vazodilatatörlerle tedavi, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon inhibisyonu sonucunda gaz değişimine zarar verebileceği^{241,242} ve uzun süre kullanıldığında etkili olmadığı için bu hastalarda tavsiye edilmemektedir.^{243,244} Özgül PAH ilaç tedavisine ilişkin yayımlanmış deneyimler azdır ve akut etkileri değerlendiren çalışmalarla^{245,246} ve kontrol uygulanmayan küçük serilerle sınırlıdır.^{247–251}

KOAH ya da interstiyel akciğer hastalığı ve bununla bağlantılı PH bulunan hastalardan hipoksemik olanlarda tercih edilecek tedavi seçeneği, uzun süreli O₂ tedavisidir. Akciğer hastalıklarına bağlı "orantısız" PH (akciğerdeki mekanik bozukluklarla yeterince açıklanamayan dispne ve dinlenme halinde ortalama PAB değerinin ≥ 40 –45 mmHg olması ile ayırt edilir) bulunan hastalar uzmanlaşmış merkezlere sevk edilmeli ve PAH'ı hedef alan özgül ilaç tedavisinin değerlendirildiği klinik çalışmalara kaydedilmelidir. Günümüzde KOAH ya da interstiyel akciğer hastalıkları bulunan ve ortalama PAB değeri < 40 mmHg olan hastalarda hedefli PAH tedavisi uygun bulunmamaktadır.

Tablo 32'de akciğer hastalıklarına bağlı PH'ye ilişkin tavsiyeler özetlenmiştir.

11. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (4. grup)

Bu durumun patolojisi, fizyopatolojisi ve epidemiyolojisi daha önce tartışılmıştır. KTEPH en yaygın PH formlarından biridir. Bununla birlikte, bütün hastalarda akut pulmoner emboli öyküsü olmadığı için, toplam KTEPH prevalansını saptamak neredeyse imkânsızdır. Akut pulmoner emboli klinikte sessiz seyrebileceği gibi,²⁵² daha önce pulmoner emboli geçirmeyen hastalarda da KTEPH gelişebileceğine işaret eden kanıtlar giderek artmaktadır.⁴⁰ Bu gibi olgularda, hastalığın kökeninde pulmoner damarlardaki trombotik ya da enflamatuvar lezyonlar olabilir. Damar tıkanmaları PAB artışına neden olacak kadar arttığında, pulmoner vasküler yeniden biçimlenme süreci başlamakta, bu da yeni tromboembolik olaylar olmasa bile PH sürecini kendiliğinden kalıcılaştırmaktadır.²⁵³ Daha önce splenektomi uygulanması, hid-

rosefali tedavisi için ventrikülo-atriyal şant, miyeloproliferatif bozukluklar ve kronik enflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi bazı durumlar KTEPH riskinde artışla bağlantılıdır. Bu gibi durumları KTEPH'e bağlayan mekanizmalar tam olarak ortaya çıkarılmamıştır, ancak kronik enflamasyon ya da kronik kan dolaşımı enfeksiyonu belirleyici bir rol oynayabilir.²⁵⁴

11.1 Tanı

Nedeni açıklanamayan PH saptanan bütün hastalarda KTEPH araştırılmalıdır. Hastada tromboemboli öyküsü varsa, kuşku daha da fazla olmalıdır. Akut pulmoner emboli sonrasında sağ kalan hastalar, akut atağın ardından KTEPH bulgu ya da semptomları açısından izlenmelidir. Akut pulmoner emboli nedeniyle hastanede yatış sırasında herhangi bir aşamada PH ya da RV işlev bozukluğu bulguları saptanmış hastalara taburcu edildikten sonra (genellikle 3–6 ay sonra) PH'nin düzeliş düzelmediğini belirlemek için bir izleme ekokardiyografisi yapılmalıdır.

Açıklanamayan PH bulunan hastalarda, KTEPH'i dışlamak üzere ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi tavsiye edilmektedir. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin normal sonuç vermesi durumunda KTEPH dışlanabilir. Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisinde belirsiz sonuç alınır ya da perfüzyon defektlere saptanırsa, çok kesitli BT anjiyografi yapılmalıdır. Modern çok kesitli BT çağında bile, BT anjiyografi sonucunun normal çıkması durumunda operabl KTEPH tanısının dışlanabileceğini düşündüren yeterli kanıt yoktur. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinde ve/veya BT anjiyografide KTEPH ile uyumlu bulgular saptanırsa, hasta bu gibi hastaların tıbbi ve cerrahi tedavisinde uzmanlaşmış bir merkeze sevk edilmelidir. Uygun tedavi stratejisini saptamak için, genellikle SKK ve geleneksel pulmoner anjiyografi gibi invaziv yöntemlere başvurulması gerekir. PEA adaylarında ve koroner arter hastalık riskinin yüksek olduğu hastalarda koroner anjiyografi endikasyonu vardır. Riskleri ve tekrarlanan girişimleri en aza indirmek için, bu araştırmalar sevk eden hastanelerde değil, bu alanda uzmanlaşmış merkezde yapılmalıdır.⁶³ Nihai KTEPH tanısında, elastik pulmoner arterlerde (ana, lobar, segmental, subsegmental) çoğul kronik/organize tıkaçıcı trombüsler/emboliler saptanan hastalarda prekapiller PH'nin (ortalama PAB ≥ 25 mmHg, PKUB ≤ 15 mmHg, PVD > 2 Wood ünitesi) varlığı temel alınır.

11.2 Tedavi

KTEPH hastalarına yaşam boyunca antikoagülasyon uygulanmalıdır; genellikle bu amaçla vitamin K antagonistleri uygulanır ve doz INR değerinin 2.0 ve 3.0 olması hedeflenerek ayarlanır.

KTEPH hastalarının nasıl tedavi edileceği konusundaki karar, iç hastalıkları uzmanları, radyologlar ve uzman cerrahların katıldığı disiplinlerarası tartışmalara dayanarak bu alanda uzmanlaşmış merkezlerde verilmelidir. Tam iyileşme potansiyeli taşıyan bir tedavi yaklaşımı olduğu için, PEA KTEPH hastalarında tercih edilen tedavi seçeneğidir. Kural olarak, deneyimli bir cerrah tarafından incelenmedikçe hasta inoperabl olarak kabul edilmemelidir. Ameliyat öncesi ayrıntılı hasta değerlendirmesi ve seçimi, cerrahi teknik ve deneyim ve ameliyat sonrası titiz bakım bu girişimin başarısı için vazgeçilmez önkoşullardır.⁵⁵

Cerrahi girişim için hasta seçiminde PH derecesiyle bağlantılı olarak ve hastanın yaşı ve eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurularak organize trombüsün boyutu ve yeri temel alınır. Proksimal organize trombüsler ideal bir endikasyon oluştururken, daha distal tıkanmalar girişimin başarılı sonuç vermesini önleyebilir. Elektif cerrahi girişimden sonra, PVD'de çarpıcı bir düşüş ve pulmoner hemodinamiğin neredeyse normalleşmesi beklenebilir. Mortalite %10'un altında olmak üzere yılda en az 20 PEA ameliyatı yapan bir merkez bu alanda yeterince deneyimli sayılabilir.

Seçilmiş bazı KTEPH hastalarında özgül PAH ilaç tedavisine yer olabilir; bu durum üç farklı senaryoda ele alınabilir: (i) hastanın cerrahi girişime aday olmadığına karar verilmesi; (ii) hemodinamik durumu iyileştirmek için ameliyat öncesi tedavinin uygun kabul edilmesi; (iii) hastanın pulmoner endarterektomi cerrahisi sonrasında semptomatik rezidüel/yineleyen PH ile başvurusu. Kontrol uygulanmamış birkaç klinik çalışmada, hastaların operabl ya da inoperabl sayılmasından bağımsız olarak KTEPH hastalarında prostanoidler, ERA'lar ve fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleriyle hemodinamik ve klinik yararlar sağlanabileceğini düşündüren sonuçlar alınmıştır.^{255–260} Bugüne kadar ilaç tedavisinin güvenlik ve etkinliğini değerlendiren yegâne rastgele yöntemli, plasebo kontrollü klinik çalışma BENEFIT çalışmasıdır; bu çalışmada, inoperabl KTEPH hastalarında 16 hafta boyunca uygulanan bosentan tedavisinin etkileri araştırılmıştır.²⁶¹ Bu çalışmada bosentan grubunda PVD'nin anlamlı ölçüde düştüğü gözlemlenmiş, ancak 6DYT, işlevsel sınıf ya da klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açısından anlamlı değişiklik olmamıştır.

Bu sınırlı veriler göz önüne alındığında, KTEPH hastalarında ilaç tedavilerinin etkilerine ilişkin yeni çalışmalar yapılarak uzun dönemli güvenilir veriler elde edilmesi ve mümkün olan her durumda bu hastaların klinik çalışmalara dahil edilmesi gerekir. Bugün için, Avrupa

Tablo 33 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona ilişkin tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf	Düzye ^b
KTEPH tanısında elastik pulmoner arterlerde (ana, lobar, segmental, subsegmental) çoğul kronik/organize tıkaçıcı trombüs/emboli bulunan hastalarda prekapiller PH (ortalama PAB ≥ 25 mmHg, PKUB ≤ 15 mmHg, PVD > 2 Wood ünitesi) saptanması temel alınır	I	C
KTEPH bulunan hastalarda yaşam boyunca antikoagülasyon uygulanması gerekir	I	C
KTEPH hastalarında tavsiye edilen tedavi cerrahi pulmoner endarterektomidir	I	C
Perfüzyon sintigrafisinde ve/veya BT anjiyografide KTEPH ile uyumlu bulgular saptanın saptanmaz, hasta cerrahi pulmoner endarterektomide deneyimli bir merkeze sevk edilmelidir	IIa	C
Cerrahi girişim için hasta seçiminde organize trombüsün boyutu ve yeri, PH derecesi ve eşlik eden hastalıklar olması temel alınmalıdır	IIa	C
Cerrahi girişime aday olmayan ya da pulmoner endarterektomi cerrahisinden sonra rezidüel PH bulunan hastalar gibi seçilmiş bazı KTEPH hastalarında özgül PAH ilaç tedavisine yer olabilir	IIIb	C

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

ya da ABD'de KTEPH için onaylanmış herhangi bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. PEA için uygun olmayan ilerlemiş olgularda iki taraflı akciğer transplantasyonu bir seçenek olabilir.

Tablo 33'te KTEPH'ye bağlı PH'ye ilişkin tavsiyeler özetlenmiştir.

12. Pulmoner arteriyel hipertansiyon sevk merkezinin tanımı

Sevk merkezlerinde bütün PH nedenlerinin değerlendirilmesi ve araştırılması, rutin olarak uygun hastalara özgül PAH ilaç tedavilerinin verilmesi, hastalarda en iyi sonuçları almak için diğer sağlık çalışanlarıyla birlikte çalışılması ve inceleme, araştırma ve eğitim yapılması amaçlanır. Genelde en iyi sonuçların hasta sayısı fazla olan merkezlerde alınması nedeniyle, bir sevk merkezinin bu duruma gelebilmesi için uzun süreli tedavi uygulanan yeterince hastası olması ve merkeze yeni sevkler yapılıyor olması gerekir. Sevk merkezlerinde en az 50 PAH ya da KTEPH hastası izlenmeli ve merkeze PAH ya da KTEPH bulunduğu belgelenmiş ayda en az iki yeni hasta sevk edilmelidir. Bu rakamlar her ülkenin özelliklerine (nüfus dağılımı, coğrafi sınırlamalar, vb.) uyarlanabilir.

Bir sevk merkezinde bulunması gereken uzmanlıklar ve olanaklar:¹⁸⁰

- (1) Sevk merkezlerinde hizmetler multiprofesyonel bir ekip tarafından sunulur ve en azından şunları kapsmalıdır:
 - Özel olarak PH ile ilgilenen iki uzman hekim (normalde biri ya da ikisi de kardiyoloji ve solunum hastalıkları uzmanı)
 - Klinik uzman hemşire
 - PH görüntülemesinde uzmanlaşmış radyolog
 - Ekokardiyografide uzmanlaşmış kardiyolog
 - Psikolojik ve sosyal danışmanlık ve destek hizmetlerine erişim olanağı
 - Telefonla başvuru yanıtlarının gereken kapsamda ve yeterlilikte olması.
- (2) Sevk merkezlerinde şu olanaklar bulunmalıdır:
 - Personelin PH konusunda uzmanlaştığı bir koğuş
 - Gerekli uzmanlığa sahip bir yoğun bakım birimi
 - Uzmanlık hizmeti verilen ayaktan başvuru servisi
 - Acil bakım
 - Tanısal inceleme olanakları arasında ekokardiyografi, BT görüntülemesi, nükleer sintigrafi, manyetik rezonans görüntülemesi, ultrason, egzersiz testi, solunum fonksiyon testleri ve kateterizasyon laboratuvarı (vazoreaktivite testini uygulamada uzmanlaşmış olmalıdır)

Tablo 34 Pulmoner hipertansiyon sevk merkezine ilişkin tavsiyeler

Tavsiye	Sınıf ^a	Düzye ^b
Sevk merkezlerinin multiprofesyonel bir ekiple (kardiyoloji ve solunum hastalıkları uzmanları, klinik uzman hemşire, radyolog, psikolojik ve sosyal danışmanlık, telefonla başvurulara yanıt uzmanlığını kapsayan) hizmet sunması gerekmektedir	I	C
Sevk merkezlerinin diğer servislerle (örn. BDH servisi, aile planlaması servisi, PEA servisi, akciğer transplantasyonu servisi, erişkin doğumsal kalp hastalığı servisi) doğrudan bağlantısının olması ve hızlı sevk yolları bulunması gerekmektedir	I	C
Bir sevk merkezinde en az 50 PAH ya da KTEPH hastası izlenmeli ve merkeze ayda en az 2 PAH ya da KTEPH bulunduğu belgelenmiş yeni hasta sevk edilmelidir	IIa	C
Sevk merkezlerinde PAH hastalarına yılda en az 20 vazoreaktivite testi yapılmalıdır	IIa	C
Sevk merkezleri PAH'a yönelik faz II ve faz III klinik çalışmaları kapsayan ortak klinik araştırmalara katılmalıdır	IIa	C

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

- Ülkede kullanıma sunulmuş bütün özgül PAH ilaç tedavilerine erişim olanakları.
- (3) Mutlaka aynı merkezde yer alma koşulu olmaksızın, diğer servislerle sağlam bağlantıları (örn. sevk ölçütleri, hastada izlenecek yol ve klinik tedavi protokolleri) olacaktır:
 - Genetik servisi (araştırma amaçlı)
 - BDH servisi
 - Aile planlaması servisi
 - PEA servisi
 - Akciğer transplantasyon servisi
 - Erişkin doğumsal kalp hastalığı servisi.
 - (4) Sevk merkezlerinde sağkalım analizini de kapsayan bir klinik sonlanım denetim programı uygulanıyor olması gerekir.
 - (5) Sevk merkezleri PAH alanında faz II ve faz III klinik çalışmaları kapsayan ortak klinik araştırmalara katılacaktır.
 - (6) Sevk merkezleri sağlık çalışanlarını PH'nin bütün klinik yönleri açısından düzenli eğitecektir.
 - (7) Sevk merkezleri ulusal ve/veya Avrupa çapındaki pulmoner hipertansiyon hastaları derneği ile bağ kuracaktır.

Tablo 34'te PH sevk merkezlerine ilişkin tavsiyeler özetlenmiştir.

Bu CME Metni 'Enfektif endokardit tanı, önleme ve tedavi kılavuzu (2009 güncellemesi)' Avrupa Kardiyoloji Akreditasyon Kurulu tarafından onaylanmıştır (EBAC, European Board for Accreditation in Cardiology). EBAC, Avrupa Tıp Uzmanları Birliği'nin (UEMS, European Union of Medical Specialists) bir kuruluşu olan Sürekli Tıbbi Eğitim İçin Avrupa Akreditasyon Konseyi'nin (EACCME, European Accreditation Council for Continuing Medical Education) kalite standartlarına göre çalışmaktadır. EBAC/EACCME kılavuzlarına uygun olarak, bu programa katılan tüm yazarlar makalede bir yanlılığa neden olabilecek olası çıkar çatışmalarını açıklamışlardır. Organizasyon Komitesi, program ile bağlantılı tüm olası çıkar çatışmalarının CME etkinliklerinden önce katılımcılara açıklanmasını güvence altına alma sorumluluğunu taşımaktadır.

Bu makale için CME soruları için: European Heart Journal http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node;ehj ve European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.

Türk Kardiyoloji Derneği'nin Türkiye'deki durum için zorunlu eki:

Pulmoner Arterial Hipertansiyon'da (PAH) hastalığın doğası gereği nadir görülmesi nedeniyle bu konuda deneyim birikimi güç ve zaman alan bir süreçtir. Türkiye'de hastalığın görülme sıklığı, gidişi ve uygulanan tedaviler ile ilgili veriler maalesef mevcut değildir. Bu hastaların konu ile özelleşmiş merkezlerde izlemi ve bu merkezler arası veri paylaşımı ülkemizdeki bu eksikliği giderecektir.

Ülkemizdeki sorunlar hastalığın "tanı" aşamasında başlamaktadır. Tanıyı koymak için ekokardiyografi yeterli olmayıp muhakkak hastalara **sağ kalp kateterizasyonu** yapılmalıdır. Kılavuz **idiopatik PAH**'ta reverzibilite testinin yapılmasını gerekli görmektedir. Bu test ile kalsiyum kanal bloker tedaviden yarar görecektir hastaların belirlenmesi amaçlanmaktadır. Dolayısıyla diğer nedenlere bağlı gelişen PAH hastalarında (örneğin bağ dokusu hastalığı veya konjenital kalp hastalığına bağlı) bu tedaviden yarar görmek söz konusu olmadığı için testin yapılması **gerekli görülmemektedir**. ESC kılavuzunda reversibilite testi için öncelikli olarak **NO (nitrik oksit)** önerilmektedir. Alternatif olarak IV epoprostenol veya IV adenosin'in kullanılacağı belirtilmektedir. Ülkemizde NO birkaç merkezde mevcut iken diğer iki ajan ülkemizde mevcut değildir ancak Eczacılar Birliği'ne başvurarak getirilmesi mümkün olmaktadır. Dolayısıyla bu testin uygulanmasında konu ile ilgilenen merkezlerin hepsi sorun yaşamaktadır. Ülkemizde mevcut olan inhale iloprost kılavuzda yer alması da vazoreaktivite testinde kullanılabilir.¹ Ancak bu ajanla yapılan testin değerinin ve prognoz belirleyici özelliğinin diğer ajanlara kıyasla nerede olduğu kesinlik kazanmamıştır. Kılavuzda kalsiyum kanal bloker grubu ilaçların vazoreaktivite testi için ASLA kullanılmaması vurgulanmaktadır. Tanı için sağ kalp kateterizasyonu ve reversibilite testinin ancak konu ile deneyim kazanmış merkezlerde yapılması desteklenmelidir.

Merkezlerimiz yalnız tanı değil tedavi ile ilgili alanda da sorunlar yaşamaktadır. Ülkemizde halen ruhsatlandırılmış üç ilaç, BOSENTAN (PO), İLOPROST* (inhalasyon formu ve parenteral formu) ve SİLDENAFİL (PO) mevcuttur. Bu ilaçların hastalarda kullanılabilmesi için bakanlık gerekli raporların her üç ayda bir yenilenmesini gerekli görmektedir. Son evre hastalarda (fonksiyonel kapasite IV) kılavuzlar IV **epoprostenol** ilk tercih edilmesi gereken ilaç olarak önermektedir. Ülkemizde bu ajanın

olmaması ileri evre olguların tedavisinde büyük bir eksiklik yaratmaktadır, evre IV'de kullanılabilecek mevcut tek iv. ajan iloprosttur. Oral kullanım içinde bosentan ve sildenafil mevcuttur.

Bu kılavuzda en önemli yeniliklerden biri fonksiyonel kapasitesi NYHA II olan hastalara tedavi önerilmesidir. Konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH olgularında ise yine ancak fonksiyonel kapasitesi III olan olgulara tedavi başlanması uygun görülmüştür. Konjenital kalp hastalığına bağlı olmayan PAH olan hasta gruplarına evre II'de BOSENTAN, AMBRİSENTAN, SİLDENAFİL, SİTEXANTAN veya TADALAFİL'in verilebileceği belirtilmektedir. Çok pahalı olan bu ilaçların ülkemizde fonksiyonel kapasitesi II olan her hastaya başlanıp başlanmamasını tartışmak yararlı olacaktır. Tüm fonksiyonel kapasitesi II olan hastalara bu ilaçları başlanmaktansa, **"daha kötü fonksiyonel kapasite II"** olan olgular tanımlanıp tedavinin bu hastalara başlanması ülkemiz masraflarını azaltmak açısından yararlı olabilir. "Daha kötü fonksiyonel kapasite II" hastalarının belirlenmesinde hastanın kliniği ve bazı diğer parametreleri değerlendirmekte yarar vardır. Genelde sağ ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonu, sağ atrium basınç yüksekliği, kardiyak debi düşüklüğü, periferik vasküler direnç 320 dyn/cm² üzeri olan hastalarda prognoz daha kötüdür.² Bunun yanısıra Skleroderma gibi hızlı ilerleyen hastalarda da prognoz daha kötüdür. Bu hastalara tedavinin Evre II'de başlanması gerekebilir.

Ülkemizde bu hastalığın tanınması, tedavisi, izlemi açısından eksikliklerin mevcut olduğu kuşkusuzdur. Konu ile ilgili merkezlerin oluşturulması, merkezler arası işbirliğinin sağlanması, yine be merkezler ile sağlık bakanlığı arasında iletişimin artırılması hastalarımızın ve doktorlarımızın yararına olacaktır.

Referans

1. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Resp J 2009;33;1354-1360.
2. ACCHF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. Circulation 2009; published online March 30, 2009

Türk Kardiyoloji Derneği adına

Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu

Prof. Dr. Serdar Küçüköğlü

Prof. Dr. Sanem Nalbantgil

Kaynaklar

- Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S43–S54.
- Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Kiet PT, Clerson P, de Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:3792–3800.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**173**:1023–1030.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JVV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;**30**:104–109.
- Duffels MGJ, Engelgriet PM, Berger RMF, van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, van der Velde ET, Bresser P, Mulder BJM. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007;**120**:198–204.
- Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Hodgkins D, Goldsmith K, Hughes RJ, Sheares K, Tsui SSL, Armstrong JJ, Torpy C, Crackett R, Carlin CM, Das C, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:1122–1127.
- Hatano S, Strasser T. *World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension*. Geneva: WHO; 1975.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;**115**:343–349.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J* 2009;doi: 10.1183/09031936.00145608.
- Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoepfer M, Loyd J, Manes A, McGoan M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S55–S56.
- Naeije R, Melot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 1993;**74**:1666–1671.
- Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;**28**:233–241.
- Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:S5–S12.
- Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, Gruenig E, Janssen B, Koehler R, Seeger W, Eickelberg O, Olschewski H, Elliott CG, Glissmeyer E, Carlquist J, Kim M, Torbicki A, Fijalkowski A, Szweczyk G, Parma J, Abramowicz MJ, Galie N, Morisaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Morisaki T, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O, Soubrier F, Coulet F, Morrell NW, Trembath RC. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;**27**:121–132.
- Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, Newman J, Phillips JA, Soubrier F, Trembath R, Chung WK. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S32–S42.
- Galiè N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Mariucci E, Danti A, Branzi A, Picchio FM. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008;**68**:1049–1066.
- Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins BC, Arakaki JS, Souza R. [Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo]. *Rev Assoc Med Bras* 2006;**52**:139–143.
- Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:886–895.
- Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO III, Schechter AN, Gladwin MT. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 2002;**8**:1383–1389.
- Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:S25–S32.
- Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, Haworth S. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S3–S9.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;**345**:1465–1472.
- Galie N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;**3**:571–576.
- Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:S13–S24.
- Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, Lloyd-Jones P, Maitland ML, Michelakis E, Morrell N, Newman B, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Voelkel N, Yuan JX, Humbert M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S10–S19.
- Morrell N, Adnot S, Archer S, Dupuis J, Jones P, MacLean MR, McMurtry IF, Stenmark KR, Thistlethwaite PA, Weissmann N, Yuan JX, Weir EK. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S20–S31.
- Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gomez de la Camara A, Cortina J, de la Calzada CS. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:1011–1016.
- Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—not so rare after all. *N Engl J Med* 2004;**350**:2236–2238.
- Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**:A713.
- Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, Montani D, Souza R, Simonneau G, Soubrier F, Humbert M. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:1377–1383.
- Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galie N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrell NW, Berg J, Manes A, McLaughlan J, Pauculo M, Wheeler L. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;**345**:325–334.
- Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:183–188.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:230–268.
- Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Darteville P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E, Adnot S. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;**108**:1839–1844.
- Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;**127**:1531–1536.
- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoleau A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:189–194.
- Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;**129**:746–752.
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognized entity. *Eur Respir J* 2005;**26**:586–593.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;**350**:2257–2264.
- Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;**113**:2011–2020.
- Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, Larrabee P, Skerl L, Klein JW, Anderson FL, Murray J, Mestroni L, Karwande SV. Beta-adrenergic neuroeffector

- abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest* 1992;**89**:803–815.
42. Keogh A, Benza RL, Corris P, Darteville P, Frost A, Kim NH, Lang IM, Pepke-Zaba J, Sandoval J, Mayer E. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S67–S77.
 43. Abraham WT, Raynolds MV, Gottschall B, Badesch DB, Wynne KM, Groves BM, Lowes BD, Bristow MR, Perryman MB, Voelkel NF. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology* 1995;**10**(Suppl. 1): 9–15.
 44. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;**107**:216–223.
 45. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension [published erratum appears in *Lancet* 1999;**353**:74]. *Lancet* 1998;**352**:719–725.
 46. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoepfer MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;**153**:127–132.
 47. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009;**179**:615–621.
 48. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;**104**:2797–2802.
 49. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De ZD, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:108–113.
 50. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004;**43**: 461–466.
 51. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, de Groote P, Remy-Jardin M, Matran R, Lambert M, Queyrel V, Morell-Dubois S, Guillevin L, Hatron PY. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007;**34**:1005–1011.
 52. Grunig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, Galie N, Ghofrani A, Harrison RE, Huez S, Humbert M, Janssen B, Kober J, Koehler R, Machado RD, Merede D, Naeije R, Olschewski H, Provencher S, Reichenberger F, Retailliau K, Rocchi G, Simonneau G, Torbicki A, Trembath R, Seeger W. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009;**119**:1747–1757.
 53. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;**48**:680–684.
 54. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004;**183**:65–70.
 55. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;**23**:637–648.
 56. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009;**71**:49–54.
 57. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**: 750–757.
 58. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007;**28**:1187–1189.
 59. Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;**8**:1307–1311.
 60. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;**122**:1668–1673.
 61. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;**353**:1579–1583.
 62. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;**133**:163–169.
 63. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2546–2552.
 64. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:2539–2550.
 65. 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.
 66. Sitbon O, Humbert M, Jais X, loos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;**111**: 3105–3111.
 67. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;**75**:55A–62A.
 68. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;**338**:273–277.
 69. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahearn GS. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;**126**:78S–92S.
 70. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989;**80**:353–360.
 71. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1214–1219.
 72. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;**9**:838–847.
 73. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;**81**: 1157–1161.
 74. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:1034–1041.
 75. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;**106**:319–324.
 76. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:S40–S47.
 77. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**:111–117.
 78. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:487–492.
 79. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**: 780–788.
 80. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;**17**:647–652.
 81. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, Wasserman K. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006;**97**:123–126.
 82. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tappin V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins I, Channick R, Badesch BD, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson K, Jeffers R, for the Beraprost Study Group.

- Beiprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**: 2125.
83. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:441–447.
84. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:1451.
85. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007;**29**: 185–209.
86. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000;**117**:19–24.
87. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;**102**:865–870.
88. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smees J, Nair D, Denton CP, Black CM, Coghlan JG. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;**27**:1485–1494.
89. Fijalkowska A, Kurzyńska M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;**129**:1313–1321.
90. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;**98**:525–529.
91. Torbicki A, Kurzyńska M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzynska L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;**108**:844–848.
92. Lankeit M, Dellas C, Panzenbock A, Skoro-Sajer N, Bonderman D, Olschewski M, Schäfer K, Puls M, Konstantinides S, Lang IM. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;**31**:1024–1029.
93. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoepfer MM, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:534–541.
94. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;**114**:1417–1431.
95. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Humbert M, Rainisio M, Rubin LJ, Simonneau G. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005;**60**:1025–1030.
96. Sun XG, Hansen JE, Oudiz R, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;**104**:429–435.
97. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;**106**:1477–1482.
98. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;**25**:244–249.
99. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;**30**:394–403.
100. Loewe B, Graefe K, Ufer C, Kroenke K, Grünig E, Herzog W, Borst MM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004;**66**: 831–836.
101. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzappel N, Opitz C, Winkler J, Herth FJ, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grünig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;**114**:1482–1489.
102. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;**24**: 761–781.
103. 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.
104. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M, Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;**32**:75–81.
105. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;**106**:1206–1210.
106. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jais X, Humbert M, Audibert F, Frydman R, Simonneau G, Benhamou D. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005;**102**:1133–1137.
107. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;**70**:580–587.
108. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, Garcia G, Simonneau G. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;**22**:451–458.
109. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;**12**:1446–1449.
110. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**150**:929–933.
111. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, Rosas M, Bautista E. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:1682–1687.
112. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;**131**:493–498.
113. Rich S, Seidnitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;**114**:787–792.
114. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**: 1088–1093.
115. 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.
116. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;**2**:123–137.
117. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;**112**:485–491.
118. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH. 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.
119. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Gargis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;**132**: 425–434.
120. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;**99**: 1858–1865.
121. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;**30**:641–648.
122. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:1433–1439.
123. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, Darteville P, Simonneau G, Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;**26**:357–362.
124. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL. 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.

125. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoepfer M, Behr J, Winkler J, Seeger W, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;**347**:322–329.
126. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:1257–1263.
127. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;**80**:151–155.
128. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:800–804.
129. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, Rubin LJ. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006;**28**:1195–1203.
130. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, Vachiery JL. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;**129**:1636–1643.
131. Tapson VF, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, Barst RJ. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-Week trial. *Chest* 2006;**129**:683–688.
132. Sitbon O, Manes A, Jais X, Palladini M, Humbert M, Presotto L, Paillette L, Zaccardelli D, Davis G, Jeffs R, Simonneau G, Galie N. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;**49**:1–5.
133. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, Channick R, Vosswinkel R, Tapson V, Robbins I, Olschewski H, Seeger W. TRIUMPH I: efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**177**:A965.
134. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoepfer M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1496–1502.
135. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;**328**:1732–1739.
136. 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.
137. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;**61**:227–237.
138. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;**358**:1119–1123.
139. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;**346**:896–903.
140. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;**24**:353–359.
141. Galie N, Rubin LJ, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiassi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**371**:2093–2100.
142. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiassi E, Landzberg M, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;**114**:48–54.
143. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, Naeije R, Galie N. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:2049–2056.
144. Benza RL, Barst RJ, Galie N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, Strange C, Black CM, Badesch DB, Rubin L, Fleming TR, Naeije R. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a one year, prospective, open label, observation of outcome and survival. *Chest* 2008;**134**:775–782.
145. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:529–535.
146. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;**117**:3010–3019.
147. McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galie N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despain DJ, Rubin LJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009;**135**:122–129.
148. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, Phillips SC, Wilkins MR. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:105–113.
149. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri G, Zannoli R, Branzi A, Galie N. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;**100**:131–138.
150. Ghofrani HA, Voswinkel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadaş B, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. 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.
151. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, Durst LA, McGoon MD. Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc* 2003;**78**:1207–1213.
152. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, Wang SH, Modry D, Archer SL. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;**108**:2066–2069.
153. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, Olschewski H, Weissmann N, Enke B, Ghofrani S, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:1139–1141.
154. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2005;**353**:2148–2157.
155. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galie N, Simonneau G. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007;**34**:2417–2422.
156. Simonneau G, Rubin L, Galie N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch DB, for the Pulmonary Arterial Hypertension combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES) Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008;**149**:521–530.
157. Galie N, Brundage B, Ghofrani A, Oudiz R, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro RS, White J, Chan M, Beardsworth A, Frumkin LR, Barst R. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;**119**:2894–2903.
158. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, Weissmann N, Ghofrani S, Enke B, Seeger W, Grimminger F. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:158–164.
159. Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;**24**:1007–1010.
160. Hoepfer M, Taha N, Bekjarova A, Spiekeroetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003;**22**:330–334.
161. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Hosten-Harris T, Zaiman A, Hassoun PM. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;**29**:469–475.
162. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekeroetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;**26**:858–863.
163. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:1257–1263.

164. Hoepfer M, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, Hoeffken G, Behr J. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;**4**:691–694.
165. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005;**60**:107–112.
166. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoepfer MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;**30**:338–344.
167. Wrisshko RE, Dingemans J, Yu A, Darstein C, Phillips DL, Mitchell MI. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008;**48**:610–618.
168. Hoepfer MM, Galie N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, Farber HW, McLaughlin V, Shapiro S, Pepke-Zaba J, Winkler J, Ewert R, Opitz C, Westerkamp V, Vachieri JL, Torbicki A, Behr J, Barst RJ. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:341–344.
169. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986;**55**:449–458.
170. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez Guerra ML, Zeballos M, Palomar A, Gómez A. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:297–304.
171. Kurzyrna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijałkowska A, Pruszczyk P, Opoliski G, Burakowski J, Florczyk M, Tomkowski WZ, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Torbicki A. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;**131**:977–983.
172. Althoff TF, Knebel F, Panda A, McArdle J, Gliuch V, Franke I, Witt C, Baumann G, Borges AC. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008;**133**:283–285.
173. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachieri JL, Glanville AR; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;**25**:745–755.
174. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI; International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty third official adult lung and heart lung transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;**25**:880–892.
175. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heart–lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2002;**21**:731–737.
176. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galie N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S78–S84.
177. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. Recommendations for Task Force Creation and Report Production. A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Website. <http://www.escardio.org/scinfo/Recommendations.pdf>
178. Konduri GG. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin Perinatol* 2004;**31**:591–611.
179. Rosenzweig EB, Widlitz A, Barst R. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004;**38**:2–22.
180. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart* 2008;**94**:i1–i41.
181. Barst R, Ivy D, Widlitz AC, Moore K, Doran A, Nguyen N, Gaitonde M. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;**73**:372–382.
182. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N, Barst RJ. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:697–704.
183. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005;**111**:3274–3280.
184. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;**99**:1197–1208.
185. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007;**93**:739–743.
186. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, Brady D, Law Y, Parker D, Claussen L, Abman SH. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:161–169.
187. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, Bonhoeffer P, Derrick G, Rees P, Haworth SG. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006;**92**:969–972.
188. Blanc J, Vouhe P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2004;**350**:623.
189. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T, Boersma E, Tijssen JGP, Thaulow E, Gatzoulis MA, Mulder BJM. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007;**93**:682–687.
190. Beghetti M, Galie N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:733–740.
191. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;**19**:1845–1855.
192. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;**15**:100–105.
193. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007;**115**:1039–1050.
194. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 2005;**16**:19–25.
195. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, Davidson SJ, Bouzas B, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:634–642.
196. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2007;**127**:27–32.
197. Palazzini M, Manes A, Romanazzi S, Gambetti S, Leci E, Grossi M, Negro L, Ionico T, Branzi A, Galie N. Effects of sildenafil treatment in patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac shunts. *Eur Heart J* 2007;**28**:308.
198. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, Trehan V, Tyagi S. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation* 2006;**114**:1807–1810.
199. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Muller KM, Capron F. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol* 2007;**38**:893–902.
200. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;**123**:344–350.
201. Jais X, Launay D, Yaici A, Le PJ, Tcherakian C, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. 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.
202. Girgis RE, Frost AE, Hill NS, Horn EM, Langleben D, McLaughlin VV, Oudiz RJ, Robbins IM, Seibold JR, Shapiro S, Tapson VF, Barst RJ. Selective endothelinA receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2007;**66**:1467–1472.
203. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galie N, Rich S, Rubin LJ, Simonneau G. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004;**126**:420–427.
204. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;**11**:1153–1166.
205. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;**363**:1461–1468.
206. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoan MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;**44**:1502–1510.
207. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;**130**:120–126.

208. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, Niedermeyer J, Winkler J. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;**25**:502–508.
209. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;**28**:563–567.
210. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997;**63**:604–606.
211. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, Welte T, Halank M. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;**30**:1096–1102.
212. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;**6**:443–450.
213. Grannas G, Neipp M, Hoeper MM, Gottlieb J, Luck R, Becker T, Simon A, Strassburg CP, Manns MP, Welte T, Haverich A, Klempnauer J, Nashan B, Strueber M. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008;**85**:524–531.
214. Opravil M, Pechère M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Hirschel B, Lüthy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**:990–995.
215. Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Meneses R, Lazaro Salvador M, Gomez Sanchez MA, Delgado Jimenez JF, Pindado Rodriguez C, Ruiz Cano MJ, Saenz de la Calzada C. Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol* 2003;**56**:421–425.
216. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F, Lohmeyer J. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;**23**:321–326.
217. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, Fourme T, Humbert M, Delfraissy JF, Simonneau G. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:1212–1217.
218. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006;**92**:1164–1166.
219. Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000;**118**:1671–1679.
220. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, Loyd JE, Wheeler L, Robbins IM, Lane KB, Newman JH, Johnson J, Nichols WC, Phillips JA. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:889–894.
221. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:1964–1973.
222. Rabiller A, Jais X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, Capron F, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006;**27**:108–113.
223. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;**33**:189–200.
224. Humbert M, Maître S, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:1681–1685.
225. Grigioni F, Potena L, Galie N, Fallani F, Bigliardi M, Coccolo F, Magnani G, Manes A, Barbieri A, Fucili A, Magelli C, Branzi A. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;**25**:1241–1246.
226. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;**29**:2388–2442.
227. Hoeper M, Barbera JA, Channick R, Hassoun PM, Lang I, Manes A, Martinez F, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Redfield M, Robbins I, Souza R, Torbicki A, McGoon M. Diagnosis, assessment, and treatment of non-PAH pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:S85–S96.
228. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004;**351**:1097–1105.
229. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, Rose E. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995;**92**:3593–3612.
230. Chang PP, Longenecker JC, Wang NY, Baughman KL, Conte JV, Hare JM, Kasper EK. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J Heart Lung Transplant* 2005;**24**:998–1007.
231. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**:48–54.
232. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghide M, Uretsky BF, McNulty SE, Darius H, Schulman K, Zannad F, Handberg-Thurmond E, Harrell FE Jr, Wheeler W, Soler-Soler J, Swedberg K. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;**134**:44–54.
233. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, Kiowski W, Kostuk W, Krum H, Levine B, Rizzon P, Soler J, Swedberg K, Anderson S, Demets DL. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005;**11**:12–20.
234. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002;**85**:195–197.
235. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;**116**:1555–1562.
236. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;**15**:816–822.
237. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;**107**:1193–1198.
238. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**:158–164.
239. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, St John SM, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:735–740.
240. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, Fessler AH. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007;**30**:914–921.
241. Agusti AG, Barbera JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodriguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;**97**:268–275.
242. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;**347**:436–440.
243. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005;**6**:88–95.
244. Saadjan AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J* 1988;**1**:716–720.
245. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:895–900.
246. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and

- iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:600–607.
247. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD—an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;**19**:386–390.
248. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;**131**:897–899.
249. Gunther A, Enke B, Markart P, Hammerl P, Morr H, Behr J, Stahler G, Seeger W, Grimminger F, Leconte I, Roux S, Ghofrani HA. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J* 2007;**29**:713–719.
250. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006;**44**:372–376.
251. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008;**31**:759–764.
252. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJB, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Document Review, Zamorano JL, Andreotti F, Ascherman M, Athanassopoulos G, De Sutter J, Fitzmaurice D, Forster T, Heras M, Jondeau G, Kjeldsen K, Knuuti J, Lang I, Lenzen M, Lopez-Sendon J, Nihoyannopoulos P, Perez Isla L, Schwehr U, Torraca L, Vachiery JL. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;**29**:2276–2315.
253. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006;**3**:601–607.
254. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischinig AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;**33**:325–331.
255. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, Jamieson SW, Rubin LJ. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;**23**:595–600.
256. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003;**123**:338–343.
257. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers HJ, Welte T, Mayer E. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;**128**:2363–2367.
258. Hughes R, George P, Parameshwar J, Cafferty F, Dunning J, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;**60**:707.
259. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, Lang IM. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;**128**:2599–2603.
260. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, Fechtali EE, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;**30**:922–927.
261. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:2127–2134.