



# 2015 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu

**Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Görev Grubu tarafından birlikte oluşturulmuştur**

**Avrupa Pediatrik ve Konjenital Kardiyoloji Derneği (AEPC) ve Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Derneği (ISHLT) tarafından onaylanmıştır**

**Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Nazzareno Galiè\* (ESC Başkanı) (İtalya), Marc Humbert<sup>a</sup> (ERS Başkanı) (Fransa), Jean-Luc Vachier<sup>c</sup> (Belçika), Simon Gibbs (İngiltere), Irene Lang (Avusturya), Adam Torbicki (Polonya), Gèrald Simonneau<sup>a</sup> (Fransa), Andrew Peacock<sup>a</sup> (İngiltere), Anton Vonk Noordegraaf<sup>a</sup> (Hollanda), Maurice Beghetti<sup>b</sup> (İsviçre), Ardeschir Ghofrani<sup>a</sup> (Almanya), Miguel Angel Gomez Sanchez (İspanya), Georg Hansmann<sup>b</sup> (Almanya), Walter Klepetko<sup>c</sup> (Avusturya), Patrizio Lancellotti (Belçika), Marco Matucci<sup>d</sup> (İtalya), Theresa McDonagh (İngiltere), Luc A. Pierard (Belçika), Pedro T. Trindade (İsviçre), Maurizio Zompatori<sup>e</sup> (İtalya) ve Marius Hoepfer<sup>a</sup> (Almanya)**

\*Sorumlu yazarlar: Nazzareno Galiè, Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine—DIMES, University of Bologna, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, İtalya, Tel: +39 051 349 858, Faks: +39 051 344 859, E-posta: [nazzareno.galie@unibo.it](mailto:nazzareno.galie@unibo.it)

Marc Humbert, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Université Paris-Sud, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, Fransa, Tel: +33 145217972, Faks: +33 145217971, E-posta: [marc.humbert@aphp.fr](mailto:marc.humbert@aphp.fr)

ESC Uygulama Kılavuzu Komitesi (CPG) ve Ulusal Kardiyoloji Dernekleri'nde Belgeyi Gözden Geçirenler: Ek'te listelenmiştir.

**<sup>a</sup>Avrupa Solunum Derneği'ni temsil etmektedir; <sup>b</sup>Avrupa Pediatrik ve Konjenital Kardiyoloji Derneği'ni temsil etmektedir; <sup>c</sup>Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Derneği'ni temsil etmektedir; <sup>d</sup>Avrupa Romatizma Birliği'ni temsil etmektedir ve <sup>e</sup>Avrupa Radyoloji Derneği'ni temsil etmektedir.**

**Bu belgenin geliştirilmesine katkıda bulunan ESC kuruluşları:**

**ESC Dernekleri:** Avrupa Akut Kardiyak Bakım Birliği (ACCA), Avrupa Kardiyovasküler Profilaksi ve Rehabilitasyon Derneği (EACPR), Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği (EACVI), Avrupa Perkütan Kardiyovasküler Girişimler Birliği (EAPCI), Avrupa Kalp Ritmi Derneği (EHRA), Avrupa Kalp Yetersizliği Birliği (HFA).

**ESC Konseyleri:** Kardiyoloji Uygulamaları Konseyi (CCP), Kardiyovasküler Hemşirelik ve Bağlı Meslekler Konseyi (CCNAP), Kardiyovasküler Birinci Basamak Tedavi Konseyi (CCPC).

**ESC Çalışma Grupları:** Kardiyovasküler Farmakoterapi, Kardiyovasküler Cerrahi, Erişkin Doğuştan Kalp Hastalığı, Pulmoner Dolaşım ve Sağ Ventrikül Fonksiyonu, Kalp Kapağı Hastalığı.

Bu, Avrupa Kardiyoloji Derneği [European Society of Cardiology (ESC)] ve Avrupa Solunum Derneği [European Respiratory Society (ERS)] Kılavuzu'nun içeriği yalnızca bireysel ve eğitim amaçlı kullanım için yayınlanmıştır. Ticari kullanıma izin verilmemektedir. ESC/ERS Kılavuzu'nun hiçbir bölümü ESC ve/veya ERS'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez ya da hiçbir şekilde çoğaltılamaz. European Heart Journal yayıncısı Oxford University Press'e ya da European Respiratory Journal'a ve ESC ve ERS adına bu tür izinler konusunda yetkili olan üçüncü kişilere yazılı başvuruyla izin alınabilir.

**Uyarı:** ESC/ERS Kılavuzu, yayınlandığı dönemde mevcut olan bilimsel ve tıbbi bilginin ve kanıtların dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesinden sonra hazırlanmıştır ve ESC ve ERS'nin vardığı görüşleri yansıtmaktadır. ESC ve ERS, ESC/ERS Kılavuzu ile ilgili halk sağlığı yetkilileri tarafından tebliğ edilen, özellikle sağlık hizmeti ya da tedavi stratejilerinin iyi kullanımına ilişkin, herhangi bir resmi öneri ya da kılavuz arasındaki herhangi bir çelişki, tutarsızlık ve/veya belirsizlik durumundan sorumlu değildir. Sağlık çalışanlarının hem klinik kararlar verirken hem de koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici tıbbi stratejilerinin belirlenmesi ve uygulanmasında ESC/ERS Kılavuzu'nu tam olarak dikkate almaları teşvik edilir. Bununla birlikte, ESC/ERS Kılavuzu, her ne şekilde olursa olsun, sağlık çalışanlarının her bir hastanın sağlık durumunu göz önüne alarak, hastaya ve uygun ve/veya gerekli olduğunda hastanın yakınına danışarak, uygun ve doğru kararlar alma konusundaki bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Ne de ESC/ERS Kılavuzu, sağlık çalışanlarını, her hastanın durumuna ilgili etik ve mesleki mükellefiyetleri uyarınca bilimsel olarak kabul görmüş verilerin ışığında yaklaşmak için yetkili halk sağlığı makam ve mercileri tarafından tebliğ edilen ilgili resmi güncel öneri ya da kılavuzu tam olarak ve dikkatle göz önüne almaktan muaf tutmaz. Reçete edilen ilaç ve tıbbi cihazlarla ilgili uygulanan kural ve yasal hükümlerin geçerliliğini kontrol etmek de sağlık çalışanlarının sorumluluğundadır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği adına yayınlanmıştır. Bütün hakları saklıdır. © 2015 European Society of Cardiology & European Respiratory Society.

Bu makale, European Heart Journal (10.1093/eurheartj/ehv317) ve European Respiratory Journal (10.1183/13993003.01032-2015)'da eş zamanlı yayınlanmaktadır. Makaleler her iki derginin tarzını korumak amaçlı küçük üslup ve yazım farklılıkları haricinde aynıdır. Atıf yapılırken her iki kaynağa da kullanılabilir.

**Belgeyi Gözden Geçirenler:** Victor Aboyans (UKK İnceleme Koordinatörü) (Fransa), Antonio Vaz Carneiro (UKK İnceleme Koordinatörü) (Portekiz), Stephan Achenbach (Almanya), Stefan Agewall (Norveç), Yannick Allanore<sup>d</sup> (Fransa), Riccardo Asteggiano (İtalya), Luigi Paolo Badano (İtalya), Joan Albert Barberá<sup>a</sup> (İspanya), Hélène Bouvaist (Fransa), Héctor Bueno (İspanya), Robert A. Byrne (Almanya), Scipione Carerj (İtalya), Graça Castro (Portekiz), Çetin Erol (Türkiye), Volkmar Falk (Almanya), Christian Funck-Brentano (Fransa), Matthias Gorenflo<sup>b</sup> (Almanya), John Grantonc (Kanada), Bernard Jung (Fransa), David G. Kiely (İngiltere), Paulus Kirchhof (Almanya/İngiltere), Barbro Kjellstrom (İsveç), Ulf Landmesser (İsveç), John Lekakis (Yunanistan), Christos Lionis (Yunanistan), Gregory Y. H. Lip (İngiltere), Stylianos E. Orfanos<sup>a</sup> (Yunanistan), Myung H. Park<sup>c</sup> (ABD), Massimo F. Piepoli (İtalya), Piotr Ponikowski (Polonya), Marie-Pierre Revel<sup>e</sup> (Fransa), David Rigau<sup>a</sup> (ERS metodolojisti) (İsveç), Stephan Rosenkranz (Almanya), Heinz Völler (Almanya) ve Jose Luis Zamorano (İspanya)

**Bu kılavuzun hazırlanmasına katkıda bulunan tüm uzmanların çıkar çatışması beyan formlarına ESC web sitesinden erişim olanağı bulunmaktadır:** <http://www.escardio.org/guidelines>

Bu kılavuz Türk Kardiyoloji Derneği Pulmoner Vasküler Hastalık Proje Grubu ve Türk Toraks Derneği'nin ortak çalışmasıyla Türkçe'ye çevrilmiş ve yayına hazırlanmıştır.

## ÇEVİRİ EDİTÖRLERİ:

### Türk Kardiyoloji Derneği

Doç. Dr. Cihangir Kaymaz

Türk Kardiyoloji Derneği adına PH Kılavuzu Hakemi

Prof. Dr. Serdar Küçükkoğlu

Türk Kardiyoloji Derneği adına PH Kılavuzu Çeviri Editörü

Prof. Dr. Aylin Yıldırım

ESC Kılavuzları Ulusal Koordinatörü

### Türk Toraks Derneği

Prof. Dr. H. Gül Öngen

Türk Toraks Derneği adına PH Kılavuzu Çeviri Editörü

Doç. Dr. N. Gülfer Okumuş

Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu Başkanı

Doç. Dr. Zeynep Pınar Önen

Türk Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubu Sekreteri

## Anahtar Kelimeler

Kılavuz • Pulmoner hipertansiyon • Pulmoner arteriyel hipertansiyon • Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon • Doğuştan kalp hastalığı • Bağ dokusu hastalığı • Kalp yetersizliği • Solunum yetersizliği • Endotelin reseptör antagonistleri • Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri • Prostatiklin analogları • Akciğer hastalığı • Sol kalp hastalığı

## İçindekiler

Kısaltmalar . . . . .	3
1. Önsöz . . . . .	4
2. Giriş . . . . .	5
3. Tanımlar ve sınıflamalar . . . . .	6
3.1 Tanımlar . . . . .	6
3.2 Sınıflamalar . . . . .	6
4. Pulmoner hipertansiyonun epidemiyolojisi ve genetiği . . . . .	8
4.1 Epidemiyoloji ve risk faktörleri . . . . .	8
4.2 Genetik . . . . .	9
5. Pulmoner hipertansiyon tanısı . . . . .	9
5.1 Tanı . . . . .	9
5.1.1 Klinik Tablo . . . . .	9
5.1.2 Elektrokardiyogram . . . . .	9
5.1.3 Akciğer grafisi . . . . .	10
5.1.4 Solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazları . . . . .	10
5.1.5 Ekokardiyografi . . . . .	10
5.1.6 Akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi . . . . .	12
5.1.7 Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi . . . . .	12
5.1.8 Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi . . . . .	12
5.1.9 Kan testleri ve immünoloji . . . . .	12
5.1.10 Batın ultrasonografisi . . . . .	13
5.1.11 Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite . . . . .	13
5.1.12 Genetik testler . . . . .	14
5.2 Tanısal algoritma . . . . .	15
6. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (I. grup) . . . . .	16
6.1 Klinik özellikler . . . . .	16
6.2 Ağırılık derecesinin değerlendirilmesi . . . . .	16
6.2.1 Klinik parametreler, görüntüleme ve hemodinami . . . . .	16
6.2.2 Egzersiz kapasitesi . . . . .	17
6.2.3 Biyokimyasal belirteçler . . . . .	17

6.2.4 Kapsamlı prognoz tahmini ve risk değerlendirmesi . . . . .	18
6.2.5 Hastanın durumunun tanımlanması . . . . .	19
6.2.6 Tedavi hedefleri ve izleme stratejisi . . . . .	19
6.3 Tedavi . . . . .	20
6.3.1 Genel önlemler . . . . .	20
6.3.1.1 Fiziksel aktivite ve gözetim altında rehabilitasyon . . . . .	20
6.3.1.2 Gebelik, doğum kontrolü ve menopoz sonrası hormon tedavisi . . . . .	21
6.3.1.3 Elektif cerrahi . . . . .	21
6.3.1.4 Enfeksiyonların önlenmesi . . . . .	21
6.3.1.5 Psikososyal destek . . . . .	21
6.3.1.6 Tedavilere uyum . . . . .	21
6.3.1.7 Seyahat . . . . .	21
6.3.1.8 Genetik danışmanlık . . . . .	21
6.3.2 Destek tedavisi . . . . .	21
6.3.2.1 Oral antikoagülanlar . . . . .	21
6.3.2.2 Diüretikler . . . . .	22
6.3.2.3 Oksijen . . . . .	22
6.3.2.4 Digoksin ve diğer kardiyovasküler ilaçlar . . . . .	22
6.3.2.5 Anemi ve demir durumu . . . . .	22
6.3.3 Özgül ilaç tedavisi . . . . .	22
6.3.3.1 Kalsiyum kanal blokerleri . . . . .	22
6.3.3.2 Endotelin reseptör antagonistleri . . . . .	23
6.3.3.3 Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri ve guanilat siklaz uyarıcıları . . . . .	23
6.3.3.4 Prostatiklin analogları ve prostatiklin reseptör agonistleri . . . . .	24
6.3.3.5 Deneysel aşamadaki ilaçlar ve stratejiler . . . . .	26
6.3.4 Kombinasyon tedavisi . . . . .	26
6.3.5 İlaç etkileşimleri . . . . .	27
6.3.6 Balonlu atriyal septostomi . . . . .	28

6.3.7 İlerlemiş sağ ventrikül yetersizliği . . . . .	28
6.3.7.1 Yoğun bakım ünitesi tedavisi . . . . .	28
6.3.7.2 Sağ ventrikül destek tedavisi . . . . .	28
6.3.8 Transplantasyon . . . . .	28
6.3.9 Tedavi algoritması . . . . .	29
6.3.10 Pulmoner arteriyel hipertansiyon komplikasyonlarının tanı ve tedavisi . . . . .	31
6.3.10.1 Aritmiler . . . . .	31
6.3.10.2 Hemoptizi . . . . .	31
6.3.10.3 Mekanik komplikasyonlar . . . . .	31
6.3.11 Yaşam sonu bakımı ve etik konular . . . . .	31
<b>7. Özgül pulmoner (arteriyel) hipertansiyon alt tipleri . . . . .</b>	<b>31</b>
7.1 Pediatrik pulmoner arteriyel hipertansiyon . . . . .	31
7.1.1 Tanı . . . . .	32
7.1.2 Tedavi . . . . .	32
7.2 Erişkin doğuştan kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon . . . . .	33
7.2.1 Tanı . . . . .	33
7.2.2 Tedavi . . . . .	33
7.3 Bağ dokusu hastalığıyla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon . . . . .	34
7.3.1 Tanı . . . . .	35
7.3.2 Tedavi . . . . .	35
7.4 Portal hipertansiyonla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon . . . . .	35
7.4.1 Tanı . . . . .	36
7.4.2 Tedavi . . . . .	36
7.5 İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon . . . . .	36
7.5.1 Tanı . . . . .	37
7.5.2 Tedavi . . . . .	37
7.6 Pulmoner venooklüzif hastalık ve pulmoner kapiller hemanjiyomatozis . . . . .	37
7.6.1 Tanı . . . . .	38
7.6.2 Tedavi . . . . .	38
<b>8. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon (2. grup) . . . . .</b>	<b>38</b>
8.1 Tanı . . . . .	39
8.2 Tedavi . . . . .	40
<b>9. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon (3. grup) . . . . .</b>	<b>40</b>
9.1 Tanı . . . . .	41
9.2 Tedavi . . . . .	41
<b>10. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (4. grup) . . . . .</b>	<b>42</b>
10.1 Tanı . . . . .	42
10.2 Tedavi . . . . .	43
10.2.1 Cerrahi . . . . .	43
10.2.2 Tıbbi . . . . .	44
10.2.3 Girişimsel . . . . .	44
<b>11. Mekanizması belirsiz ve/veya çok faktörlü olan pulmoner hipertansiyon (5. grup) . . . . .</b>	<b>45</b>
<b>12. Bir pulmoner arteriyel hipertansiyon sevk merkezinin tanımı . . . . .</b>	<b>45</b>
12.1 Bir sevk merkezinde bulunması gereken uzmanlıklar ve olanaklar . . . . .	45
13. Kılavuzun yönlendirme mesajları . . . . .	46
14. Web eki . . . . .	47
15. Ek . . . . .	47
16. Kaynaklar . . . . .	47

## Kısaltmalar

6DYM/6DYT	6 dakikalık yürüme mesafesi /6 dakikalık yürüme testi
ALAT	alanin aminotransferaz
APAH	diğer hastalıklarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
ASAT	aspartat aminotransferaz
BAS	balonlu atriyal septostomi
BDH	bağ dokusu hastalığı
BMPR2	kemik morfogenetik protein reseptörü 2
BNP	beyin natriüretik peptidi
BPA	balonlu pulmoner anjiyoplasti
BREATHE	Bosentan ile Rastgele Yöntemli Endotelin Antagonisti Tedavisi Çalışması (Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist Therapy)
BT	bilgisayarlı tomografi
BTPA	bilgisayarlı tomografili pulmoner anjiyografi
cGMP	siklik guanozin monofosfat
DBG	diyastolik basınç gradiyenti (diyastolik PAB - ortalama PAUB)
DKH	doğuştan kalp hastalığı
DLCO	karbon monoksit difüzyon kapasitesi
DSÖ-FS	Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı
EACVI	Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği
EIF2AK4	ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 4
EKG	elektrokardiyografi
EKMO	ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
ERA	endotelin reseptör antagonisti
FDA US	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FS	fonksiyonel sınıf
HAART	yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi
HF-pEF	korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
INR	uluslararası normalleştirilmiş oran
İVK	inferior vena kava
İPAH	idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
İPF	idiyopatik pulmoner fibrozis
İpk-PH	izole postkapiller pulmoner hipertansiyon
iv	intravenöz
KAVI	kaveolin-I
KD	kalp debisi
Kİ	kardiyak indeks
KKB	kalsiyum kanal blokleri
KMR	kardiyak manyetik rezonans
KOAH	kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPAH	kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon
KPET	kardiyopulmoner egzersiz testleri
KPFA	kombine pulmoner fibrozis ve amfizem
KpK-PH	kombine postkapiller ve prekapiller pulmoner hipertansiyon
KTEPH	kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
MR	manyetik rezonans

NO	nitrik oksit
NT-proBNP	N-terminal pro-beyin natriüretik peptid
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
oPAB	ortalama pulmoner arter basıncı
PA	pulmoner arter
PAB	pulmoner arter basıncı
PaCO <sub>2</sub>	parsiyel arteriyel karbondiyoksit basıncı
PAH	pulmoner arteriyel hipertansiyon
PaO <sub>2</sub>	parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PAUB	pulmoner arter uç basıncı
PDE-5i	fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü
PE	pulmoner emboli
PEA	pulmoner endarterektomi
PH	pulmoner hipertansiyon
PKH	pulmoner kapiller hemanjiyomatosis
PoPH	portopulmoner hipertansiyon
PPHN	yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
PVD	pulmoner vasküler direnç
PVOH	pulmoner venooklüzif hastalık
RKÇ	rastgele yöntemli kontrollü çalışma
SA	sol atriyum
SCD	orak hücreli anemi
SFT	solunum fonksiyon testleri
sGC	çözünebilir guanilat siklaz
SğA	sağ atriyum
SğAB	sağ atriyum basıncı
SğV	sağ ventrikül
SKH	sol kalp hastalığı
SKK	sağ kalp kateterizasyonu
sPAB	sistolik pulmoner arter basıncı
SSc	sistemik skleroz
SV	sol ventrikül
SVD	sistemik vasküler direnç
SvO <sub>2</sub>	mikst venöz oksijen saturasyonu
TAPSE	triküspit anüler planının sistolik hareket mesafesi
TBG	transpulmoner basınç gradiyenti (ortalama PAB-ortalama PAUB)
TGF-β	transforme edici büyüme faktörü β
TYAH	triküspit yetersizlik akımı hızı
V/Q	ventilasyon/perfüzyon
VE/VCO <sub>2</sub>	dakika ventilasyonu-karbondiyoksit üretim ilişkisi
WU	Wood ünitesi
YBÜ	yoğun bakım ünitesi
YÇBT	yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

## I. Önsöz

Kılavuzlar, sağlık çalışanlarının belirli bir hastalığı bulunan tipik hastalar için en iyi tedavi stratejilerini seçebilmelerine yardım etmek amacıyla, sonlanım üzerindeki etkiyi ve belirli tanı ya da tedavi yöntemlerinin risk-yarar oranlarını da dikkate alarak, yazım sürecinde, belli bir konudaki bütün güncel kanıtları özetleyen ve değerlendiren belgelerdir. Kılavuzlar ve öneriler

sağlık çalışanlarının günlük uygulamalarına ilişkin kararlar almasına yardım etmelidir. Bununla birlikte, tek tek hastaların tedavisine ilişkin son kararlar, sorumlu sağlık çalışanları ya da uzmanları tarafından, hasta ve hasta yakınları ile birlikte verilmelidir.

Son yıllarda Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve diğer dernek ve örgütler tarafından çok sayıda Kılavuz yayımlanmıştır. Klinik uygulama üzerindeki etkisi nedeniyle, bütün kararları kullanıcı açısından şeffaf kılmak için kılavuz geliştirme konusunda kalite ölçütleri belirlenmiştir. ESC Kılavuzları'nın oluşturulmasına ve yayımlanmasına ilişkin öneriler, ESC web sitesinde bulunabilir (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). ESC Kılavuzları, ESC'nin belirli bir konuyla ilgili resmi görüşünü belirtir ve düzenli olarak güncellenir.

Bu Görev Grubu'nun üyeleri, ESC ve ERS tarafından, bu patolojisi bulunan hastaların tıbbi bakımıyla ilgilenen uzmanları temsil etmek üzere seçilmiştir. Çalışma alanlarından seçilen uzmanlar, ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (UKK) ilkesine göre ve ERS tarafından onaylandığı şekilde (tanı, tedavi, önleme ve rehabilitasyonu içeren) belirli bir durumun yönetimine yönelik olarak yayınlanmış kanıtları kapsamlı olarak gözden geçirmiştir. Risk-yarar oranının değerlendirilmesi de dahil olmak üzere, tanı ve tedaviye ilişkin işlemler eleştirel yaklaşımla ele alınmıştır. Veriler mevcut olduğunda, daha geniş topluluklara ilişkin beklenen sağlık sonlanımı tahminleri de dahil edilmiştir. *Tablo 1* ve *2*'de özetlendiği gibi, önceden tanımlanmış ölçekler temelinde belirli yaklaşım seçeneklerine ilişkin kanıt düzeyi ve önerilerin gücü tartışılmış ve derecelendirilmiştir.

Metinleri kaleme alan ve inceleyen kurullardaki uzmanlar, gerçek ya da potansiyel çıkar çatışması olarak algılanabilecek bütün ilişkiler için bildirim formları sağlamıştır. Bu formlar, bir dosyada birleştirilmiştir ve ESC web sitesinde bulunabilir (<http://www.escardio.org/guidelines>). Metnin yazımı sırasında çıkar açıklamaları açısından meydana gelebilecek bütün değişikliklerin ESC ile ERS'ye bildirilmesi ve güncellenmesi zorunludur. Görev Grubu, bütün mali desteğini, sağlık hizmeti sektörünün bir katkısı olmaksızın, ESC ve ERS'den almıştır.

ESC UKK, Görev Grupları'nın, uzman gruplarının ya da görüş birliği panellerinin oluşturduğu yeni kılavuzların hazırlanmasını yönlendirir ve koordine eder. Komite ayrıca bu kılavuzların onaylanması sürecinden de sorumludur. ESC Kılavuzları, UKK ile dışarıdaki uzmanlar tarafından ve bu durumda ERS tarafından atanan uzmanlar tarafından kapsamlı incelemeden geçer. Uygun düzeltmeler yapıldıktan sonra Kılavuzlar, Görev Grubu'nda yer alan tüm uzmanlar tarafından onaylanır. Kesinlik kazanmış belge, UKK ve ERS tarafından, *European Heart Journal* ve *European Respiratory Journal*'da yayımlanmak üzere onaylanır. Kılavuzlar, bilimsel ve tıbbi bilgiler ile o tarihte mevcut olan kanıtlar dikkatlice değerlendirildikten sonra geliştirilmiştir.

ESC/ERS Kılavuzları'nın geliştirilmesi görevi, yalnızca en yeni araştırma sonuçlarını bir araya getirmekten ibaret değildir; öneriler için eğitim araçları ve uygulama programları geliştirmeyi de kapsar. Kılavuzları yürürlüğe koymak için, yoğunlaştırılmış cep kılavuzu versiyonları, özet slaytlar, temel mesajların yer aldığı kitapçıklar, uzman olmayanlar için özet kartları ve dijital uygulamalar (akıllı telefonlar, vb.) için bir elektronik versiyon üretilir.

**Tablo 1 Öneri sınıfları**

Öneri sınıfları	Tanım	Kullanılması önerilen ifadeler
<b>Sınıf I</b>	Belli bir tedavi ya da işlemin kullanışlı, yararlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıt ve/veya genel görüş birliği.	<b>Önerilir/endikedir</b>
<b>Sınıf II</b>	Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya farklı görüşler.	
<b>Sınıf IIa</b>	<i>Kanıtların/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkililik yönünde.</i>	<b>Düşünülmelidir</b>
<b>Sınıf IIb</b>	<i>Kanıtlar/görüşler yararlılık/etkililiği daha az destekliyor.</i>	<b>Düşünülebilir</b>
<b>Sınıf III</b>	Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olmadığı, bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıt ya da genel görüş birliği.	<b>Önerilmemektedir</b>

**Tablo 2 Kanıt düzeyi**

<b>Kanıt düzeyi A</b>	Veriler birden çok rastgele yöntemli klinik çalışmadan ya da meta-analizden elde edilmiştir.
<b>Kanıt düzeyi B</b>	Veriler tek bir rastgele yöntemli klinik çalışmadan ya da rastgele yöntem kullanılmayan büyük boyutlu çalışmalardan elde edilmiştir.
<b>Kanıt düzeyi C</b>	Uzmanların ve/veya küçük boyutlu çalışmaların görüş birliği, geriye yönelik çalışmalar, kayıt çalışmaları.

Bu versiyonlar özet halindedir; bundan dolayı gerektiği durumlarda daima, ESC web sitesinden ücretsiz edinilebilecek tam metin versiyonuna başvurulmalıdır. ESC Ulusal Dernekleri, tüm ESC Kılavuzlarını onaylamaya, tercüme etmeye ve uygulamaya teşvik edilmektedir. Klinik önerilerin tam olarak uygulanması durumunda hastalığın sonlanımının olumlu etkilenebileceği gösterildiğinden, uygulama programlarına ihtiyaç vardır. Gerçek zamanlı günlük uygulamanın kılavuzlarda önerilenlere uygun olduğunu doğrulamak, böylelikle klinik araştırma, kılavuz yazımı, kılavuzların yayılması ve klinik pratikte uygulama döngüsünü tamamlamak için, anket çalışmaları ve kayıt çalışmaları gerekmektedir.

Sağlık çalışanları, klinik kararlarını oluştururken ve önleyici, tanısız ya da tedaviye ilişkin tıbbi stratejilerin saptanması ve uygulanmasında, ESC/ERS Kılavuzu'nu tam olarak dikkate almaya teşvik edilmektedir. Bununla birlikte, ESC/ERS Kılavuzu, her ne şekilde olursa olsun, sağlık çalışanlarının her bir hastanın sağlık durumunu göz önüne alarak, hastaya, uygun ve/veya gerekli olduğunda da hastanın bakımını üstlenen kişiye danışarak, yerinde ve doğru kararlar alma konusundaki bireysel yükümlülüklerini

ortadan kaldırmaz. Reçete edilen ilaç ve cihazlara uygulanabilecek kural ve yasal düzenlemelerin geçerliliğini doğrulamak da sağlık çalışanlarının sorumluluğundadır.

## 2. Giriş

Pulmoner hipertansiyon (PH), birden fazla klinik durumu içerebilecek, kalp ve damar hastalıklarının ve solunum hastalıklarının çoğunu daha da karmaşık hale getirebilecek fizyopatolojik bir bozukluktur. Kılavuz görev grubunun yapısı, farklı tıbbi kurumları, dernekleri ve çalışma gruplarını içererek PH'nin çok disiplinli doğasını yansıtmaktadır. Mevcut belge, PH'ye klinik yaklaşıma odaklanan, 2004 ve 2009 yıllarında yayınlanan önceki iki ESC ve ERS Kılavuzu'nu izlemektedir. MEDLINE®'da, PH konusuyla ilgili olarak 2009 yılından bu yana yayınlanmış yeni çalışmaları belirlemek için sistematik bir literatür incelemesi yapılmıştır. Görev grubu üyeleri çalışmaları ilişkililik ve uygunluk durumuna göre seçmiştir. 2009 ESC ve ERS PH kılavuzuna kıyasla temel değişiklikler ve uyarlamalar aşağıdaki gibidir:

- İçindekiler kısmının yapısı sınıflamalar, temel bakış açıları ve ayırıcı tanı olmak üzere başlangıçtaki üç genel bölümü, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) için iki bölümü ve sol kalp hastalığı (SKH), akciğer hastalığı ve/veya hipoksi, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ve belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalar için ayrı ayrı bölümleri içerecek biçimde basitleştirilmiştir.
- Postkapiller PH alt gruplarının hemodinamik tanımı için yeni ifade biçimleri ve parametreler benimsenmiştir. Pulmoner vasküler direnç (PVD), PAH'nin hemodinamik tanımına dahil edilmiştir.
- Erişkin ve çocuk hastalar için, güncellenmiş genel bir klinik sınıflama sunulmuştur.

- Patoloji, patobiyoloji, genetik, epidemiyoloji ve risk faktörlerindeki yeni gelişmeler sunulmuştur.
- Ayrı bir bölümde, güncellenmiş bir tanı algoritması verilmiş ve web ekinde yeni tarama stratejileri önerilmiştir.
- PH hastalarının yönetiminde uzman sevk merkezlerinin önemi, hem tanılarda hem de tedaviye ilişkin algoritmalarda vurgulanmıştır.
- PAH ağırlık derecesi değerlendirmesi, tedavi ve tedavi hedefleriyle ilgili yeni gelişmeler, kombinasyon tedavisiyle iki yeni onaylanmış ilacı da içerecek şekilde sunulmuştur. Tedavi algoritması bu doğrultuda güncellenmiştir.
- SKH'ye ve akciğer hastalıklarına bağlı PH ile ilgili bölümler güncellenmiştir. Her iki durum için de, 'orantısız PH' ifadesi kullanımı terkedilmiştir.
- KTEPH bölümünde yeni tanı ve tedaviye ilişkin algoritmalar, genel operasyona uygunluk ve balonlu pulmoner anjiyoplasti (BPA) kriterleri ile yeni onaylanmış bir ilaç da dahil olmak üzere tanımlanmıştır.
- Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalara bağlı PH ile ilgili kısa bir bölüm eklenmiştir.

## 3. Tanımlar ve sınıflamalar

### 3.1 Tanımlar

Pulmoner hipertansiyon, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile belirlenen, dinlenme konumundaki ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB)  $\geq 25$  mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Mevcut veriler, dinlenme konumunda normal oPAB değerinin  $14 \pm 3$  mmHg, normalin üst sınırının ise yaklaşık 20 mmHg olduğunu göstermektedir.<sup>1,2</sup> 21 ve 24 mmHg arasındaki oPAB değerinin klinik anlamlılığı belirsizdir. Pulmoner arter basıncı (PAB) değerleri bu aralıkta olan hastalar, PAH geliştirme riski taşıyorlarsa dikkatlice izlenmelidir [örn. bağ dokusu hastalığı

(BDH) olan hastalar ya da kalıtsal PAH (KPAH) hastalarının aile üyeleri].<sup>1</sup>

oPAB ya da PVD'de hangi düzeyde egzersize bağlı değişikliklerin prognostik önemi olduğunu tanımlayan güvenilir veriler olmadığından, 'egzersiz sırasında PH' şeklinde bir hastalığın varlığı tanımlanamamaktadır ve kullanılmamalıdır.<sup>1</sup> Geriye yönelik yapılmış yeni bir çalışmada, oPAB ve toplam PVD verilerinin birleşimiyle egzersize dayalı bir PH tanımı önerilmiş, ancak sonlanımın ileriye yönelik doğrulanması sağlanamamıştır.<sup>3</sup>

PAH terimi, akciğer hastalıkları, KTEPH ya da nadir hastalıklar gibi diğer prekapiller PH nedenleri olmaksızın,  $\leq 15$  mmHg pulmoner arter uç basıncı (PAUB) ve  $>3$  Wood ünitesi (WU) PVD ile tanımlanan prekapiller PH varlığıyla hemodinamik olarak ayırt edilen bir grup PH hastasını ifade etmektedir.<sup>1</sup>

Stabil klinik durumlarda değerlendirilen, farklı PAB, PAUB, kalp debisi (KD), diyastolik basınç gradiyenti (DBG) ve PVD kombinasyonlarına göre, farklı hemodinamik PH tanımları *Tablo 3*'te, ilgili klinik sınıflamalarıyla birlikte gösterilmiştir (*Tablo 4*).<sup>4</sup> Postkapiller PH'nin güncellenmiş tanımlarının yapılma nedenleri, ilgili bölümde (**8.0**) bildirilmiştir.

### 3.2 Sınıflamalar

PH klinik sınıflamasının amacı, çok sayıda klinik durumu, benzer klinik tablolarına, patolojik bulgularına, hemodinamik özelliklerine ve tedavi stratejilerine göre beş grupta kategorize etmektir.<sup>5</sup> Klinik sınıflama, yukarıdaki özelliklerle ilgili yeni veriler mevcut olduğunda ya da ek klinik tablolar değerlendirildiğinde güncellenebilir. *Tablo 4*'te klinik sınıflamanın kapsamlı bir versiyonu sunulmuştur.<sup>6</sup> Kısaltılmış bir versiyonu, web ekinde görülebilir (*Web Tablosu 1*).

Yeni bulgular aşağıdaki gibidir:

- Sıklıkla çocuklarda bulunan yeni durumlar, hem erişkin hem de pediyatrik hastalara uygun kapsamlı bir sınıflama sağlamak amacıyla, farklı klinik gruplara dahil edilmiştir.

**Tablo 3 Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımları<sup>a</sup>**

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

KD = kalp debisi; DBG = diyastolik basınç gradiyenti (diyastolik PAB - ortalama PAUB); oPAB = ortalama pulmoner arter basıncı; PAUB = pulmoner arter uç basıncı; PH = pulmoner hipertansiyon; PVD = pulmoner vasküler direnç; WU = Wood ünitesi.

<sup>a</sup>Bütün değerler dinlenme konumunda ölçülmüştür; ayrıca bkz. 7. Bölüm.

<sup>b</sup>Tablo 4'e göre.

<sup>c</sup>Wood Ünitesi dynes.s.cm<sup>-5</sup>'e tercih edilmektedir.

**Tablo 4 Pulmoner hipertansiyonun kapsamlı klinik sınıflaması (Simonneau ve ark.'dan güncellenmiştir:5)**

<b>1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon</b>
1.1 İdiyopatik 1.2 Kalıtsal 1.2.1 <i>BMPR2</i> mutasyonu 1.2.2 Diğer mutasyonlar 1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı 1.4 Diğer hastalıklarla ilişkili: 1.4.1 Bağ dokusu hastalığı 1.4.2 İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu 1.4.3 Portal hipertansiyon 1.4.4 Doğuştan kalp hastalığı (Tablo 6) 1.4.5 Şistozomiyazis
<b>1'. Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozis</b>
1'.1 İdiyopatik 1'.2 Kalıtsal 1'.2.1 <i>EIF2AK4</i> mutasyonu 1'.2.2 Diğer mutasyonlar 1'.3 İlaçlara, toksinlere ve radyasyona bağlı 1'.4 Diğer hastalıklarla ilişkili: 1'.4.1 Bağ dokusu hastalığı 1'.4.2 HIV enfeksiyonu
<b>1''. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu</b>
<b>2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon</b>
2.1 Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu 2.2 Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu 2.3 Kapak hastalığı 2.4 Doğuştan/edinsel sol kalp giriş/çıkış yolu tıkanmaları ve doğuştan kardiyomyopati 2.5 Doğuştan/edinsel pulmoner ven darlığı
<b>3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon</b>
3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı 3.3 Mikst restriktif ve obstrüktif yapıda diğer akciğer hastalıkları 3.4 Uykuda solunum bozuklukları 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları 3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak 3.7 Gelişimsel akciğer hastalıkları (Web Tablosu III) <sup>a</sup>
<b>4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve diğer pulmoner arter tıkanmaları</b>
4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon 4.2 Diğer pulmoner arter tıkanmaları 4.2.1 Anjiyosarkom 4.2.2 Diğer intravasküler tümörler 4.2.3 Arteritler 4.2.4 Doğuştan pulmoner arter darlıkları 4.2.5 Parazitler (hidatidoz)
<b>5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon</b>
5.1 Hematolojik bozukluklar: kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi 5.2 Sistemik bozukluklar, sarkoidoz, pulmoner histiyositozis, lenfanjiyoleiomyomatozis 5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları 5.4 Diğerleri: pulmoner tümöral trombotik mikroanjiyopati, fibröz mediyastinit, kronik böbrek yetersizliği (diyalize bağımlı olan/ olmayan), segmentel pulmoner hipertansiyon

*BMPR2* = kemik morfogenetik protein reseptörü 2; *EIF2AK4* = ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 4; HIV=insan immün yetmezlik virüsü

- Yeni tanımlanan gen mutasyonları, klinik I. grubun (PAH) KPAH alt grubuna dahil edilmiştir. Yeni mutasyonlar, geleneksel kemik morfogenetik protein reseptörü 2 (*BMPR2*) mutasyonlarına kıyasla daha nadirdir (Tablo 4).
- Kronik hemolitik anemiyle ilişkili prekapiller PH, patolojik bulgular (pleksiform lezyonların olmaması), hemodinamik özellikler (düşük PVD ve yüksek KD) ve PAH'a özel tedavilere yanıt (gösterilmiş etkinliğin bulunmaması) bakımından, diğer PAH biçimlerinden anlamlı ölçüde farklı görünmektedir. Böylelikle, bu klinik durumlar, I. gruptan (PAH) 5. gruba (belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalar) taşınmıştır.
- I'. Grup [pulmoner venooklüzif hastalık (PVOH) ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz (PKH)] genişletilmiştir ve idiyopatik, kalıtsal, ilaç, toksin ve radyasyona bağlı ve bunlarla ilişkili formları içermektedir.

**Tablo 5 Önemli fizyopatolojik ve klinik tanımlar**

1. Pulmoner hipertansiyon (PH) dinlenme konumunda sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncında $\geq 25$ mmHg'lik artış şeklinde tanımlanan hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur (Tablo 3). PH çok sayıda klinik durumda görülebilir (Tablo 4).
2. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH, I. grup), akciğer hastalıklarına bağlı PH, kronik tromboembolik PH ya da nadir görülen diğer hastalıklar (Tablo 4) gibi başka prekapiller PH nedenleri olmaksızın prekapiller PH ve $>3$ Wood ünitesi değerinde pulmoner vasküler direnç ile ayırt edilen bir klinik durumdur (Tablo 3). PAH'nin benzer klinik Tablolara ve akciğer mikro dolaşımında neredeyse aynı patolojik değişikliklerle seyreden farklı formları bulunmaktadır (Tablo 4).
3. 'Egzersiz sırasında PH'nin tanımını destekleyecek yeterli veri yoktur.

**Tablo 6 Doğuştan kalp hastalığıyla (DKH) ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonun klinik sınıflaması (Simonneau ve ark.'dan güncellenmiştir:5)**

<b>1. Eisenmenger sendromu</b> Sistemik-pulmoner şantlarla başlayan ve zaman içinde şiddetli PVD artışına ve akımın tersine dönüşüne (pulmoner-sistemik) ya da iki yönlü şanta ilerleyen tüm geniş kalp içi ve dışı defektleri içerir. Tabloda genellikle, siyanoz, ikincil eritrositoz ve çoklu organ tutulumu vardır.
<b>2. Süregelen sistemik-pulmoner şantlarla ilişkili PAH</b> • Düzeltilebilir <sup>a</sup> • Düzeltilemez Orta genişlikte ya da geniş defektleri içerir. PVD hafif-orta düzeyde artmıştır; sistemik-pulmoner şant hala devam ederken, dinlenme sırasında siyanoz görülmez.
<b>3. Küçük/rastlantısal defektlerle birlikte olan PAH<sup>b</sup></b> PVD artışını açıklamayan küçük kalp defektlerinin varlığında (EKO değerlendirmesinde efektif defekt çapı genellikle ventriküler septal defektlerde $<1$ cm, atriyal septal defektlerde ise $<2$ cm'dir) PVD'de belirgin artış. Klinik Tablo, idiyopatik PAH'ye çok benzer. Defektlerin kapatılması kontrendikedir.
<b>4. Defekt onarımı sonrasında PAH</b> Doğuştan kalp hastalığı onarılmıştır; ancak PAH, onarımdan hemen sonra devam etmektedir ya da postoperatif anlamlı hemodinamik lezyonlar olmaksızın, onarımdan aylar ya da yıllar sonra tekrarlar/gelişir.

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

<sup>a</sup>Cerrahi ya da intravasküler perkütan girişimle.

<sup>b</sup>Bu değerler erişkin hastalar içindir. Bununla birlikte, yine erişkinlerde, basit çap, defektin hemodinamik özelliğini tanımlamak için yeterli olmayabilir ve basınç gradiyenti, şant boyutu ve yönü ve pulmoner-sistemik akım hızları da değerlendirilmelidir (Web Tablosu II).

- Yenidoğanın persistan PH'si (PPHN), klasik PAH'den farklı olabilecek durumları içeren heterojen bir gruptur. Sonuç olarak, PPHN grup I" olarak bir alt kategoriye yerleştirilmiştir.<sup>7-9</sup>
- Doğuştan ya da edinsel sol kalp giriş/çıkış yolu tıkanması ve doğuştan kardiyomyopatiler gibi çocukluk çağı kalp hastalıkları, 2. gruba dahil edilmiştir (SKH'ye bağlı PH).
- 3. grup için değişiklik önerilmemiştir (akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH).
- 4. grup, 'KTEPH ve diğer pulmoner arter (PA) tıkanıklıkları' olarak yeniden adlandırılmış ve KTEPH, pulmoner anjiyosarkom, diğer intravasküler tümörler, arterit, doğuştan pulmoner arter darlıkları ve parazitleri içermektedir (Tablo 4)
- Segmentel PH, pulmoner atrezi ya da triküspit atrezisi gibi doğuştan kalp hastalıklarında aortopulmoner kolateraller ile perfüzyonu sağlanmış belirli akciğer bölgelerinde gözlenmiştir. Oldukça sıradışı olan bu hemodinamik durum, 5. gruba dahil edilmiştir (belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalar)
- Klinik gruplarla ilgili bazı patolojik ve fizyopatolojik bilgiler, web ekinde sunulmuştur.

Tablo 5'te önemli fizyopatolojik ve klinik tanımlar bildirilmiştir. Tablo 6'da doğuştan kalp hastalığına (DKH) bağlı PAH'ın klinik sınıflaması sunulmuştur.

Web Tablosu II'de PAH ile ilişkili doğuştan sistemik-pulmoner şantların anatomik-fizyopatolojik sınıflaması sunulmuştur. Web Tablosu III'te PH ile ilişkili gelişimsel akciğer hastalıklarının bir listesi verilmiştir.

## 4. Pulmoner hipertansiyonun epidemiyolojisi ve genetiği

### 4.1 Epidemiyoloji ve risk faktörleri

Global düzeyde, literatürde PH insidansına yönelik veri yetersizdir. İngiltere'de prevalansın milyonda 97, kadın:erkek oranının ise 1,8 olduğu bildirilmiştir. ABD'deki yaşa göre standartlaştırılmış ölüm oranı, 100.000'de 4,5 ve 12,3 aralığındadır. Farklı PH gruplarının prevalansına ilişkin karşılaştırmalı epidemiyolojik veriler yoktur; ancak ağır PH'nin göreceli olarak daha seyrek görüldüğü, SKH'lerin (2. grup), PH'nin en sık rastlanan nedeni olduğu düşünülmektedir. İkinci ve 3. gruplardaki hastalar, klinik uygulamanın önemli bir bölümünü temsil etse de, bu PH hastalarının demografik ve klinik seyri hakkında orantısız şekilde az bilgi vardır ve bu da, kayıt veritabanı yöntemlerinin bu gruplar için kullanışlı olabileceğini göstermektedir. Global olarak, şistozomiyazis ile ilişkili PAH ve yüksek irtifaya bağlı PH, insanlık için önemli bir yüküdür.

- 1. Grup (PAH): Çeşitli kayıt çalışmalarında PAH'nin epidemiyolojisi tanımlanmaktadır.<sup>10-12</sup> Erişkin nüfusta hesaplanan en düşük PAH ve idiyopatik PAH (İPAH) prevalans tahmini, sırasıyla, her bir milyonluk nüfusta 15 ve 5,9 olgudur. En düşük PAH insidans tahmini ise erişkin nüfusta yıl başına milyonda 2,4 olgudur. Avrupa'da, PAH prevalansı ve insidansı, sırasıyla, bir milyonluk popülasyonda 15-60 hasta ve yıl başına milyonda 5-10 olgu aralığındadır.<sup>11</sup> Kayıtlarda, PAH hastalarının yaklaşık yarısında, idiyopatik, kalıtsal ya da ilaca bağlı PAH vardır. Diğer hastalıklarla ilişkili PAH (APAH) alt grubunda, başlıca neden, BDH, esas olarak sistemik

sklerozdur (SSc).<sup>10</sup> İlişkili klinik durumlara bağlı olarak PAH farklı ortamlarda gelişebilir.<sup>13</sup>

İPAH, aile öyküsünde PAH ya da bilinen bir tetikleyici faktör bulunmaksızın ortaya çıkan sporadik bir hastalıktır. 1981 yılında oluşturulan ilk ABD Ulusal Sağlık Kurumları kaydında İPAH'lı hastaların ortalama yaşı 36 olsa da, artık yaşlı hastalarda daha sık PAH tanısı konması nedeniyle mevcut kayıtlarda, tanı sırasındaki ortalama yaş 50 ila 65 aralığındadır. Ayrıca, kayıtlarda kadın cinsiyeti hakimiyeti oldukça değişkendir ve yaşlı hastalarda geçerli olmayabilir; sağkalım zaman içinde iyileşmiş görünmektedir.

PAH gelişmesiyle ilişkili bir dizi risk faktörü saptanmış ve bunlar, hastalık gelişmesinde rolü olduğundan kuşkuyla ilgili yatkinlik oluşturan ya da kolaylaştırıcı herhangi bir faktör ya da durum olarak tanımlanmıştır. Risk faktörleri PH ile ilişkilerinin gücü ve muhtemel nedensel rolleri göz önünde tutularak, kesin, olası ya da mümkün olarak sınıflandırılmıştır.<sup>13</sup> İştah baskılayıcı ilaçlarla oluşana benzer bir salgın olması ya da geniş kapsamlı, çok merkezli epidemiyolojik çalışmalarda klinik durumla ya da ilaçla PAH arasında bir bağlantı gösterilmesi durumunda kesin bir ilişkiden söz edilir. Tek merkezli bir olgu-kontrol çalışmasında ya da birden çok olgu serisinde bu ilişkinin gösterilmesi durumunda ya da dasatinibe bağlı PAH'de gerçekleştiği gibi, ilaç kesildikten sonra klinik ve hemodinamik iyileşme gerçekleşirse, bir ilişkinin olası olduğu kabul edilir. Örneğin, dikkat eksikliği bozukluğunun tedavisinde kullanılan ilaçlar gibi, etki mekanizmaları kesin ya da olası kategorilerindekilere benzeyen ancak henüz araştırılmamış ilaçlar söz konusu olduğunda, bir ilişkinin mümkün olduğundan kuşkuyla ilgili olabilir. Kesin klinik ilişkiler, Tablo 4'te APAH'ler arasında sıralanmış, farklı ilaç ve toksinlerin risk düzeyleri ise Tablo 7'de verilmiştir.<sup>6,14-16</sup>

- 2. Grup (SKH'ye bağlı PH): Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda işlevsel bozukluk sınıfı yükseldikçe PH prevalansı da artmaktadır. Ağır sol ventrikül (LV) sistolik işlev bozukluğu olan hastaların %60'a yakın bir bölümü ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastaların da

**Tablo 7 Pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olduğu bilinen ilaç ve toksinlerin güncelleştirilmiş risk düzeyleri**

Kesin	Olası	Mümkün
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminoreks</li> <li>• Fenfluramin</li> <li>• Deksfenfluramin</li> <li>• Toksik kolza yağı</li> <li>• Benfluoreks</li> <li>• Seçici serotonin gerilim inhibitörleri<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amfetaminler</li> <li>• Dasatinib</li> <li>• L-triptofan</li> <li>• Metamfetaminler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kokain</li> <li>• Fenilpropanolamin</li> <li>• Sarı kantaron (St. John's Wort)</li> <li>• Amfetamin benzeri ilaçlar</li> <li>• İnterferon α ve β</li> <li>• Alkilleyici ajanlar gibi bazı kemoterapi ilaçları (mitomisin C, siklofosfamid)<sup>b</sup></li> </ul>

<sup>a</sup>Annelerin selektif serotonin gerilim inhibitörlerinin alımıyla, yenidoğanlarda persistan pulmoner hipertansiyon riskinde artış.

<sup>b</sup>Alkilleyici ajanlar, pulmoner venooklüzif hastalığın olası nedenleridir.



%70'e varan bir kısmı PH ile başvurabilir. Sol taraftaki kapak hastalıklarında, defektin ve semptomların şiddeti arttıkça PH prevalansı da artmaktadır. Ağır semptomatik mitral kapak hastalığı bulunanların hemen hepsinde ve semptomatik aort darlığı bulunan hastaların da %65'e yakın bir bölümünde PH saptanabilmektedir.<sup>17-19</sup>

- 3. Grup (akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksemiye bağlı PH): Hafif PH, hem ağır interstisyel akciğer hastalığında hem de ağır kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) yaygın, <sup>20</sup> ağır PH nadirdir. <sup>21</sup> PH prevalansı yüksek olan kombine amfizem/fibrosis sendromunda ağır PH görülebilir. <sup>22</sup>
- 4. Grup [KTEPH ve diğer PA tıkanmaları]: İspanyol PH kayıt çalışmasında, KTEPH prevalansı ve insidansı, sırasıyla, milyonda 3,2 olgu ve yıl başına milyonda 0,9 olgudur. <sup>23</sup> Her ne kadar, akut pulmoner emboli (PE) sonrasında sağ kalanlarda %3,8'lik bir KTEPH prevalansı bildirilmiş olsa da, akut PE'den sonra gerçek KTEPH insidansı daha düşük olup, %0,5-2 arasındadır. <sup>24</sup> Uluslararası KTEPH kayıt çalışmasında hastaların %74,8'i için akut PE öyküsü bildirilmiştir. <sup>25</sup> İlişkili durumlar arasında hastaların %31,9'unda trombofilik bozukluklar (lupus antikoagülanı/ antifosfolipid antikorları, S ve C proteini eksikliği, faktör V Leiden mutasyonunu da içeren aktive protein C direnci, protrombin gen mutasyonu, antitrombin III eksikliği ve yüksek faktör VIII) ve %3,4'ünde splenektomi yer alır.

## 4.2 Genetik

- 1. Grup (PAH): Heterozigot *BMPR2* mutasyonları, ailesel PAH'nin yaklaşık %75'inin ve görünürde sporadik olan PAH olgularının %25'e varan nedenidir. <sup>26</sup> *BMPR2*, vasküler hücre proliferasyonunun kontrolüyle ilişkili kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2'yi kodlar. Kişisel ya da aile öyküsünde kalıtsal hemorajik telenjiyektazi bulunan PAH hastalarında, *BMPR1B* ve *SMAD9* genlerinin yanı sıra, aktivin reseptörü benzeri kinaz tip I ve endoglini kodlayan gen mutasyonlarının da saptanması, PAH'da dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ailesi üyelerinin önemli rolünü desteklemektedir. <sup>26</sup> Tüm ekzon dizilemesinde, kaveolin I (*CAVI*) ve potasyum kanalı alt ailesi K üyesi 3 (*KCNK3*) gibi proteinleri kodlayan genlerde nadir heterozigot mutasyonlar belirlenmiştir. <sup>26,27</sup>
- 1. Grup: Kalıtsal PVOH/PKH'nin, aile üyelerinde de tanımlanması resesif geçişi akla getirmektedir. Tüm genom dizilemesi, ökaryotik transkripsiyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 4'teki (*EIF2AK4*) bi-alelik mutasyonların, ailesel PVOH/PKH'nin hepsinde ve histolojik olarak doğrulanmış sporadik PVOH/PKH'nin %25'inde olduğunu göstermiştir. <sup>28</sup> *EIF2AK4*, tüm ökaryotlarda bulunan, aminoasit kaybına yanıt olarak gen ekspresyonunda değişikliklere yol açabilecek bir serin-treonin kinazı kodlamaktadır.
- 2. Grup (SKH'ye bağlı PH): Özgül genetik bağlantılar kurulamamıştır. <sup>18</sup>
- 3. Grup (akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksemiye bağlı PH): Gen polimorfizmi, KOAH'li hipoksemik hastalarda PH'nin ağırlık derecesinin belirlenmesine katkıda bulunabilir. <sup>29</sup>
- 4. Grup (KTEPH ve diğer PA obstrüksiyonları): KTEPH gelişmesiyle özgül genetik mutasyonlar arasında herhangi bir bağ kurulamamıştır.
- 5. Grup (mekanizması belirsiz ve/veya çok faktörlü PH): Bu grubun heterojen olması, bu kılavuzda genetik ve epidemiyolojik özelliklerinin ve risk faktörlerinin uygun bir tanımının yapılmasını engellemektedir.

## 5. Pulmoner hipertansiyon tanısı

### 5.1 Tanı

PH tanısı, semptomlara ve fizik muayeneye dayalı klinikkuşku gerektirir. Bu kuşkunun hemodinamik kriterlere uygunluğunu, hastalığın etyolojisini, fonksiyonel ve hemodinamik ağırlık derecesini belirlemek amacı ile bir dizi incelemenin yapılması gerekir. Bu incelemeler en azından kardiyoloji, radyoloji ve göğüs hastalıkları uzmanlarından oluşan, çok disiplinli bir ekip tarafından yorumlanmalıdır. Bu özellikle birden fazla PH nedeni olan hastaların belirlenmesi için önemlidir. PH'nin başlıca nedeni, *Tablo 4*'teki klinik sınıflamaya göre belirlenmelidir. Tanıya ulaşmaya yarayacak bir algoritma, *Şekil 1*'de yer almaktadır.

#### 5.1.1 Klinik Tablo

PH semptomları özgül olmayıp, esas olarak ilerleyici sağ ventrikül (SğV) işlev bozukluğuna bağlıdır. Başlangıç semptomları genellikle efora bağlıdır. Hastalarda, nefes darlığı, halsizlik, bitkinlik, angina ve senkop görülebilir. Daha seyrek olarak, hastalar kuru öksürük ve egzersizle ortaya çıkan mide bulantısı ve kusmadan da yakınabilir. Yalnızca ağır olgularda, dinlenme konumunda semptom görülmektedir. SğV yetersizliğinin ilerlemesiyle karında şişlik ve ayak bileğinde ödem gelişir. PH Tablosu, PH'ye yol açan ya da PH ile ilişkili hastalıkların yanı sıra, diğer eş zamanlı hastalıklarla da değişebilir.

Bazı hastalarda, klinik Tablo, PH'nin mekanik komplikasyonlarına ve kan akımının pulmoner damar yatağındaki anormal dağılımına bağlı olabilir. Semptomlar arasında, hipertrofik bronşiyal arterlerin yırtılmasına bağlı hemoptizinin yanı sıra pulmoner arter genişlemesine bağlı sol rekürren laringeal sinire bası sonucu oluşan ses kısıklığı, büyük hava yollarına bası sonucu oluşan hırıltılı solunum ve sol ana koroner artere bası sonucu oluşan miyokard iskemisinin yol açtığı angina da yer alır. PA'nın önemli düzeyde genişlemesi, yırtılma ya da diseksiyona yol açarak, kalp tamponadı semptom ve bulgularına sebep olabilir.

PH'nin fizik muayene bulguları arasında sol parasternal yukarıya kalkış, ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde şiddetlenme, SğV'ye ait üçüncü bir kalp sesi, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm ve pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm bulunur. Daha ileri evrelerdeki hastalar ise artmış jüğüler venöz basınç, hepatomegali, asit, periferik ödem ve soğuk ekstremitelerle ayırt edilir. Genellikle wheezing ve ral yoktur.

Klinik muayene, PH'nin altta yatan bir nedeni olduğunu akla getirebilir. Sklerodermada telenjiyektazi, parmak uçlarında ülserler ve sklerodaktili görülür; inspiratuar raller interstisyel akciğer hastalığına işaret edebilir ve spider nevuslar, testiküler atrofi ve palmar eritem karaciğer hastalığının göstergesi olabilir. Parmak uçlarında çomaklaşma ile karşılaşırsa, PVOH, siyanotik DKH, interstisyel akciğer hastalığı ya da karaciğer hastalığı göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 5.1.2 Elektrokardiyogram

Elektrokardiyogram (EKG), PH'yi destekleyen kanıtlar sağlayabilir, ancak normal bir EKG, tanıyı dışlamaz. Anormal bir EKG hafif PH'de değil, ağır PH'de daha olasıdır. EKG anormallikleri arasında, P pulmonale, sağ eksen sapması, SğV hipertrofisi, SğV zorlanması (strain), sağ dal bloğu ve QTc uzaması

yer alabilir. SğV hipertrofinin duyarlılığı (%55) ve özgüllüğü (%70) bir tarama yöntemi olmasına olanak vermeyecek ölçüde düşüken, SğV zorlanması daha duyarlıdır.<sup>30</sup> QRS kompleksinin ve QTc'nin uzaması, ağır hastalığı akla getirir.<sup>31,32</sup> EKG ayırıcı tanısı, anterolateral miyokard iskemisini içerir. PH'nin tersine, iskemi olgularında EKG değişiklikleri lateral ve inferior derivasyonları daha yaygın bir şekilde etkiler; anterior göğüs derivasyonlarında mevcut olduğunda çoğu zaman bu değişikliklere VI'den V3'e kadar Q dalgası eşlik eder ve nadiren sağ eksen sapmasına neden olur.

İleri evre hastalıkta supraventriküler aritmiler, özellikle atriyal flutter görülebilir. Ayrıca bu hastalarda 5 yıldan sonra atriyal fibrilasyonun birikimsel insidansı %25'e ulaşabilir.<sup>33</sup> Atriyal aritmiler KD'yi düşürür ve kaçınılmaz bir biçimde klinik tablonun ağırlaşmasına yol açar. Ventriküler aritmiler nadirdir.

### 5.1.3 Akciğer grafisi

İPAH hastalarının %90'ında tanı sırasında akciğer grafisi anormaldir.<sup>34</sup> PAH'li hastalardaki bulgular arasında ana pulmoner arterde genişleme, buna karşılık periferik kan damarlarında silikleşme (budanma) gözlemlenir. Daha ileri olgularda sağ atriyum (SğA) ve SğV'de genişleme görülebilir. Akciğer grafisi, akciğer hastalığına (3. Grup, Tablo 4) ya da SKH'ye bağlı pulmoner venöz konjesyonu akla getiren bulgular ortaya koyarak (2. Grup, Tablo 4) PH'nin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Akciğer grafisi, sırasıyla artan ve azalan arter:ven oranlarını göstererek arteriyel ve venöz PH arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir.<sup>35</sup>

Genel olarak, herhangi bir hastadaki PH'nin derecesi radyografik anormalliklerin boyutuyla bağıntılı değildir. EKG için olduğu gibi, normal bir akciğer grafisi PH'yi dışlamaz.

### 5.1.4 Solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları

Solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları, altta yatan hava yolu ya da akciğer parankim hastalığının tabloya katkısını gösterir. PAH hastalarında genellikle, hastalığın ağırlık derecesine bağlı olarak akciğer volümlerinde hafif ila orta derecede azalma vardır.<sup>36,37</sup> PAH'de difüzyon kapasitesi normal olabilese de, çoğu hastanın akciğer karbon monoksit difüzyon (DLCO) kapasitesi düşüktür. Beklenenin <%45'i olarak tanımlanan anormal derecede düşük bir DLCO, kötü sonlanım ile ilişkilidir.<sup>36,37</sup> PAH'da DLCO düşük olarak saptandığında ayırıcı tanıda PVOH, skleroderma ile ilişkili PAH ve akciğer parankim hastalığı yer almalıdır. Hava yolu obstrüksiyonu sık görülmez ancak periferik hava yolu obstrüksiyonu saptanabilir. Dinlenme konumunda alveolar hiperventilasyon nedeniyle, arteriyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) normal ya da normalden hafifçe düşüktür ve arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>) azalmıştır.<sup>38</sup>

Bir hipoksik PH nedeni olan KOAH tanısı, geri dönüşsüz hava yolu obstrüksiyonunun yanı sıra, rezidüel volümde artma ve DLCO'da azalma bulguları ile konur.<sup>39</sup> KOAH hastalarının arter kan gazlarında PaO<sub>2</sub> azalır, PaCO<sub>2</sub> normal ya da azalmış olabilir.<sup>40</sup> Karbon monoksit difüzyon kapasitesinde azalmayla birlikte akciğer volümlerinde azalma olması interstisyel akciğer hastalığını işaret edebilir.<sup>39</sup> Amfizem ve interstisyel akciğer hastalığının ağırlık derecesi yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ile belirlenebilir. Amfizem ve akciğer fibrozunun birlikte olduğu durumlarda spirometri bulguları yalancı olarak normal olabilir ancak DLCO hemen her zaman düşüktür. Bu durum hastalarda solunum testi verilerinin akciğer görüntüleri ile birlikte yorumlanması gereğini vurgular.

PAH'de noktürnal hipoksemi ve santral uyku apne prevalansı yüksektir (%70-80).<sup>41,42</sup> Obstrüktif uyku apne sendromu ya da hipoventilasyon düşünüldüğünde gece boyunca oksimetri ya da polisomnografi yapılmalıdır.

### 5.1.5 Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi, PH'nin kalp üzerindeki etkilerini görüntülemek ve sürekli dalga Doppler ölçümlerinden PAB'yi tahmin etmek için kullanılır. PH şüphesi olduğunda, ekokardiyografi mutlaka yapılmalıdır ve birden fazla ekokardiyografik ölçümü bu tanıyla tutarlı olan hastalarda PH tanısı sonucuna varmak için kullanılabilir. PH tedavisi söz konusu olduğunda, tedavi kararını desteklemek için ekokardiyografi tek başına yeterli değildir ve kardiyak kateterizasyon gerekir. Sağ kalbin ekokardiyografi ile değerlendirilmesini açıklayan ayrıntılı kılavuzlar, ESC'nin kayıtlı bir şubesi olan Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği

**Tablo 8A Pulmoner hipertansiyon kuşkusunu taşıyan semptomatik hastalarda ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon olasılığı**

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

PH = pulmoner hipertansiyon.

<sup>a</sup>Bkz. Tablo 8B.

**Tablo 8B Tablo 8A'daki triküspit yetersizlik akımı hızı ölçümüne ek olarak pulmoner hipertansiyon olasılığını değerlendirmek için kullanılan ve PH'yi düşündüren EKO bulguları**

A: Ventriküller <sup>a</sup>	B: Pulmoner arter <sup>a</sup>	C: İnferior vena kava ve sağ atriyum <sup>a</sup>
Sağ ventrikül/sol ventrikül bazal çap oranı >1,0	Sağ ventrikül çıkış akımı Doppler hızlanma zamanı <105 m/sn ve/veya midsistolik çentiklenme	Azalmış inspiratuar kolapsla birlikte inferior kava çapı >21 mm, (bir burun çekmeyle <%50 ya da sessiz solunumla <%20)
İntraventriküler septumun düzleşmesi (sol ventrikül eksantriste indeksi sistol ve/veya diyastolde >1,1)	Erken diyastolik pulmoner yetersizlik akımı hızı >2,2 m/sn	Sağ atriyum alanı (sistol sonu) >18 cm <sup>2</sup>
	PA çapı >25 mm.	

PA=pulmoner arter.

<sup>a</sup>EKO bulgularına göre olasılık düzeyini değiştirmek için, listedeki en az iki farklı kategoriden (A/B/C) ekokardiyografik bulgular mevcut olmalıdır.

(EACVI) tarafından oluşturulmuş ve/veya onaylanmış belgelerde bulunabilir ve daha fazla bilgi için bunlara başvurulması önerilir.<sup>43,44</sup>

Sistolik PAB hesaplamasında, basitleştirilmiş Bernoulli denklemiyle açıklandığı şekilde, sağ atriyum basıncı (SğAB) göz önünde bulundurularak, zirve triküspit yetersizlik akımı hızı (TYAH) esas alınır. SğAB, inferior vena kavanın (İVK) çapı ve çaptaki solunum sırasındaki değişkenlik temelinde ekokardiyografik olarak tahmin edilebilir: bir burun çekmeyle >%50 daralan <2,1 cm'lik İVK çapı, 3 mmHg'lik (0-5 mmHg aralığı) normal bir SğA basıncına işaret ederken, bir burun çekmeyle <%50 ya da sessiz solunumla <%20 daralan >2,1 cm'lik bir İVK çapı, 15 mmHg'lik (10-20 mmHg aralığı) yüksek bir SğA basıncına işaret eder. İVK çapının ve daralmanın bu paradigmaya uymadığı senaryolarda, 8 mmHg'lik (5-10 mmHg aralığı) bir ara değer kullanılabilir. EACVI, PA sistolik basınç (sPAB) tahminleri için 5 ya da 10 mmHg'lik sabit bir değer kullanılmasından çok böyle bir yaklaşımı tavsiye etmektedir. Bununla birlikte, SğAB tahmininin hatalı olması ve türetilen değişkenler kullanılarak ölçüm yanlışlarının daha da artıyor olması göz önüne alındığında, ekokardiyografik olarak PH ihtimalinin belirlenmesi için ana değişken olarak (tahmin edilen sPAB değil de) zirve TYAH'nin sürekli dalga Doppler ile ölçümünün kullanılmasını öneririz.

Zirve TYAH'yi ölçmenin teknik olarak güç olduğu olgularda (önemsiz ya da hafif triküspit kaçığı), bazı laboratuvarların, kontrast ekokardiyografi kullanması [örn. intravenöz (iv) enjeksiyonla uygulanan çalkalanmış salin] Doppler sinyalini iyileştirerek zirve TYAH'nin ölçülmesine olanak vermektedir. Ne var ki, TYAH ile triküspit yetersizlik akımı basınç gradiyenti arasında güçlü bir bağıntı olmasına karşın, tek tek hastalarda Doppler'den türetilen basınç tahmini yanlış sonuç verebilmektedir. Şiddetli triküspit yetersizlik akımı olan hastalarda, TYAH, önemli ölçüde olduğundan daha düşük tahmin edilebilir ve PH'yi dışlamak için kullanılamaz. Aşırı tahmin de yapılmış olabilir.<sup>44</sup> PH'yi bir TYAH normal düzeyi (cut-off) kullanılarak güvenilir bir şekilde tanımlamak

mümkün değildir. Sonuç olarak, hafif ve asemptomatik PH taramasında PAB değerlerinin yalnızca Doppler transtorasik ekokardiyografi ölçümleri temelinde tahmin edilmesi uygun değildir. TYAH'den bağımsız olarak PH kuşkusu doğurabilecek ya da kuvvetlendirebilecek diğer ekokardiyografik değişkenler her zaman aranmalıdır.

Ekokardiyografik incelemeden elde edilen sonuçlar, PH olasılık düzeyini belirlemeyi amaçlamalıdır. Bu ESC Kılavuzu, PH olasılığının, dinlenme konumunda TYAH'ye ve PH'yi akla getiren önceden tanımlanmış diğer ek ekokardiyografik değişkenlerin varlığına dayanılarak derecelendirilmesini önerir (Tablo 8A). Böylece, PH olasılığının yüksek, orta ya da düşük olduğuna karar verilebilir. Klinik bağlamda yorumlandığında, her bir hastada kalp kateterizasyonu ihtiyacına karar vermek için ekokardiyografik sonuç gerekir. İş, PH olasılık düzeyinin belirlenmesi şeklinde tanımlayarak kolaylaştırmak ve standart hale getirmek için, TYAH'ye dayanan kriterlerin yanı sıra çeşitli ek ekokardiyografik bulgular önerilmektedir (Tablo 8B). Bu bulgular, SğV boyutunu ve basınç aşırı yükünü, SğV'den dışarı kan akım hızı paternini, PA çapını ve SğAB tahminini içerir.<sup>43-45</sup> Bunların ölçümleri, EACVI tarafından onaylanan önerilerde tanımlanmıştır.<sup>43,44</sup>

Semptomatik hastalarda, ekokardiyografik olarak PH olasılığını temel alan daha ileri incelemeler için önerilen plan, Tablo 9'da gösterilmiştir. Web ekinde, PAH için risk faktörü taşıyan asemptomatik hastaların taranması ya da EKG/akciğer görüntüleme teknikleriyle rastlantısal olarak PH'yi düşündüren bulgular saptanan hastalar için benzer bir Tablo (Web Tablosu IX) verilmiştir.

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 Doppler'i incelemesinde hızlı pulmoner kan akışı ya da yalnızca orta derecede PH olmasına karşın proksimal PA'da önemli düzeyde genişleme belirlenmesi durumunda, sinus venozus atriyal septal defekt ve/veya pulmoner venöz dönüş anomalisini dışlamak için kontrastlı transözofageal

**Tablo 9 PH ile uyumlu semptomları olan, PAH ya da KTEPH risk faktörü taşıyan ya da taşımayan hastalarda ekokardiyografik olarak PH olasılığına göre önerilen tanı yaklaşımı**

Ekokardiyografik olarak PH olasılığı	PAH ya da KTEPH'le ilişkili durum ya da risk faktörleri olmaksızın <sup>d</sup>	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	PAH ya da KTEPH için ilişkili durum ya da risk faktörleri ile <sup>e</sup>	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
Düşük	Alternatif tanı düşünülmelidir	IIa	C	EKO ile izlem düşünülmelidir	IIa	C	
Orta	Alternatif tanı, EKO ile izlem düşünülmelidir	IIa	C	SKK dahil PH'nin ileri incelemesi düşünülmelidir <sup>c</sup>	IIa	B	45, 46
	PH için ileri inceleme düşünülebilir <sup>d</sup>	IIb					
Yüksek	PH için ileri inceleme (SKK dahil <sup>d</sup> ) önerilir	I	C	SKK dahil PH'nin ileri incelemesi <sup>d</sup> önerilir	I	C	

KTEPH = kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; EKO = ekokardiyografi; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PH = pulmoner hipertansiyon; SKK = sağ kalp kateterizasyonu.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

<sup>d</sup>Bu öneriler, difüz parankim akciğer hastalığı ya da sol kalp hastalığı olan hastalar için geçerli değildir.

<sup>e</sup>2., 3. ya da 5. PH grubu için risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak.

Ek araştırma stratejisi, risk faktörlerinin/ilikili durumların, daha yüksek PAH ya da KTEPH olasılığına işaret etmesine bağlı olarak farklılık gösterebilir – bkz. tanı algoritması.

inceleme ya da kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR) gerekli olabilir. SV diyastolik işlev bozukluğundan kuşku edilen olgularda, Doppler ekokardiyografik bulgular, güvenilirliklerinin az olduğu düşünülse bile değerlendirilmelidir. İnvaziv olmayan araştırmalardan sonra tanı belirsiz kalırsa SKK dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 8.1). Doğrulanmış kriterler ve ileriye yönelik doğrulayıcı veriler bulunmadığı için, egzersizle sınırlı PH olgularının saptanmasında egzersiz sırasında Doppler ekokardiyografinin uygulamadaki klinik değeri belirsizdir.

### 5.1.6 Akciğer ventilasyon /perfüzyon sintigrafisi

KTEPH'yi araştırmak amacıyla, PH hastalarında akciğer ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi yapılmalıdır. V/Q sintigrafisi, özellikle deneyimsiz merkezlerde, BT pulmoner anjiyografisine (BTPA) kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle, tercih edilen tarama yöntemi olmuştur.<sup>47</sup> V/Q akciğer sintigrafisi "normal" ya da "düşük olasılık" gibi bir sonuç verdiğinde, KTEPH tanısı %90-100 duyarlılık ve %94-100 özgüllükle dışlanabilir; ancak birçok V/Q sintigrafisi sonucu tanı koydurucu değildir. PAH'de V/Q akciğer sintigrafisi normal olabileceği gibi, öte yandan küçük periferik uyumsuz ve non-segmentel perfüzyon defektlerini gösterebilir. Ancak uyumsuz perfüzyon defektlerinin aynı zamanda PVOH gibi diğer vasküler hastalıklarda da görülebileceği unutulmamalıdır. V/Q sintigrafisi, halen tercih edilmesi gereken tarama testi olarak önerilmekteyse de, ventilasyon sintigrafisinin yerine, yeni çekilmiş bir akciğer grafisi ya da YÇBT de kullanılabilir. Ancak bu uygulamalar aslında kanıta dayalı değildir. Ayrıca, birçok merkezde, daha kolay ulaşıldığından, BT tercih edilmektedir. Birkaç çalışmada, yine bir nükleer tıp tekniği olan tek foton emisyonlu BT'nin, V/Q düzlemsel sintigrafisinden ve BTPA'dan üstün olabileceği ileri sürülmektedir, ancak bu sonuçların daha kapsamlı değerlendirilmesi gerekmektedir.<sup>48</sup> Son yıllarda, üç boyutlu manyetik rezonans (MR) perfüzyon haritalama gibi daha yeni tekniklerin, KTEPH taramasında geleneksel perfüzyon sintigrafisi kadar duyarlı olduğu ortaya konulmuştur; radyasyonsuz bir yöntem olan MR da, KTEPH'de hem ventilasyonu hem de perfüzyonu değerlendirmek için kullanılabilir.<sup>49</sup>

### 5.1.7 Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi

BT görüntüleme, vasküler, kardiyak, parankimal ve mediastinal anormallikler hakkında önemli bilgiler sağlayan ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. PH tanısını akla getirebilir (PA ya da SğV'de genişleme); KTEPH ya da PH yapabilecek akciğer hastalıklarını gösterebilir; PAH tipleri hakkında ipuçları sağlayabilir (örn. SSC'de özofagusun dilatasyonu ya da pulmoner venöz dönüş anomalisi gibi doğuştan kalp defektleri) ve ayrıca prognostik bilgiler verebilir.<sup>50</sup>

BT, semptomatik hastalarda ve farklı endikasyonlar için incelenen hastalarda PA çapı ( $\geq 29$  mm) ve pulmoner arter:çıkın aort çapı oranındaki ( $\geq 1,0$ ) artışı göstererek PH kuşkusuna ortaya koyabilir. Üç ya da dört lobda, segmentel arter:bronş oranının  $>1:1$  olması PH için özgüllüğü yüksek bir bulgu olarak bildirilmiştir.<sup>51,52</sup>

Yüksek çözünürlüklü BT, akciğer parankimini ayrıntılı olarak görüntülerken interstisyel akciğer hastalığı ve amfizem tanısını kolaylaştırır. Yüksek çözünürlüklü BT ayrıca, klinik olarak PVOH kuşkusuna bulunan olgularda da çok yararlı olabilir. Yaygın santral buzlu cam görünümü ve interlobüler septumlarda kalınlaşmayla tipik interstisyel ödem değişiklikleri PVOH tanısını destekler; ek olarak, lenfadenopati, plevral gölgeler ve efüzyon bulguları gözlemlenebilir.<sup>53</sup> İki taraflı yaygın interlobüler septum kalınlaşması ve sınırları belirsiz, küçük, sentrilobüler, nodüler opasiteler

pulmoner kapiller hemanjiyomatozu düşündürür. Bununla birlikte, PAH'de de hastaların üçte birinden fazlasında buzlu cam görünümü bulguları vardır.<sup>50</sup>

Cerrahi yoldan ulaşılabilecek KTEPH kanıtları bulunup bulunmadığını belirlemede PA'nın kontrastlı BT anjiyografisi yararlıdır. Bu yöntemle tam tıkanıklık, bantlar ve ağlar (web) gibi tipik anjiyografik KTEPH bulguları ve intimal düzensizlikler dijital subtraksiyon anjiyografisindeki kadar doğru ve güvenilir biçimde ortaya konabilir.<sup>54,55</sup> Bu teknikle, bronşiyal arter kaynaklı kollateraller de saptanabilir.

Çoğu hastada, KTEPH tetkikleri sırasında, pulmoner endarterektomiden (PEA) ya da BPA'dan yararlanabilecek hastaların saptanması amacıyla geleneksel pulmoner anjiyografi gerekmektedir.<sup>56,57</sup> Ağır PH'si bulunan hastalarda en yeni kontrast maddeler ve seçilmiş enjeksiyon yöntemleri kullanılarak deneyimli personel tarafından güvenli bir biçimde anjiyografi uygulanabilir. Anjiyografi olası vaskülit ya da pulmoner arteriyovenöz malformasyonların değerlendirmesinde de yararlı olabilir; ancak BT anjiyografisi, her iki tanı için benzer ya da hatta daha yüksek doğruluk düzeyine ulaşır ve daha az girişimsel bir yöntemdir.<sup>58,59</sup>

### 5.1.8 Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi

Kardiyak MR görüntülemesi (KMR), SğV boyutları, şekli ve işlevinin değerlendirmesinde kesin ve tekrarlanabilir bir yöntemdir ve kan akışıyla ilgili atım hacmi, KD, pulmoner arter esneyebilirliği ve SğV kütlesi gibi özelliklerin girişimsel olmayan yoldan saptanmasına olanak tanır.

PH kuşkusuna bulunan hastalarda, geç gadolinyum tutulumu, düşük pulmoner arteriyel esneyebilirliği ve geriye doğru akım varlığının, PH'nin tespiti için yüksek tahmin değeri vardır; ancak tek başına KMR ölçümü PH'yi dışlayamaz.<sup>60-62</sup> PH'li hastalarda, KMR, DKH kuşkusuna bulunan olgularda ekokardiyografiye kesin karar verilemeyen durumlarda da faydalı olabilir.

Kontrastlı ve kontrastsız MR anjiyografisi, KTEPH kuşkusuna bulunan hastalarda, özellikle gebe kadınlarda kronik emboli kuşkusuna gibi klinik senaryolarda, genç hastalarda ya da iyotlu kontrast madde enjeksiyonunun kontrendike olduğu durumlarda pulmoner damarlanmanın incelenmesine yardımcı olur.<sup>63</sup>

KMR, PAH'li hastalarda, hem başlangıçta hem de takipte faydalı prognostik bilgiler sağlamaktadır.<sup>64-66</sup>

### 5.1.9 Kan testleri ve immünoloji

Kan testleri PH tanısında yararlı değildir; ancak bazı PH tiplerinin etiyojisinin ve uç organ hasarının tanımlanması için gereklidir. Bütün hastalarda rutin biyokimya, hematoloji ve tiroid fonksiyon testleri, ayrıca bir dizi diğer özgül kan testi yapılmalıdır. Hepatik ven basıncının yüksek olması, karaciğer hastalığı ve/veya endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ile tedavi nedenlerinden ötürü karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir. Klinik bulgular varsa, hepatit seroloji testleri yapılmalıdır. PAH'de tiroid hastalığı yaygındır ve hastalığın seyri esnasında gelişebilir. Bu durum aniden kötüleşmenin görüldüğü olgularda mutlaka dikkate alınmalıdır.

Alta yatan BDH, hepatit ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) olup olmadığını belirlemede serolojik testler önemlidir. İPAH hastalarının %40'a yakın bir bölümünde, genellikle düşük bir titrede (1:80) olmakla birlikte, antinükleer antikorlar yükselmiştir. SSC'de PAH prevalansı yüksek olduğundan, bu hastalığın varlığının aranması önemlidir. Sınırlı sklerodermanın genellikle, antisentromer, dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To ve UI-RNP gibi antinükleer antikorları vardır. Yaygın sklerodermada

U3RNP'nin pozitif olması tipiktir. Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda antikardiyolipin antikorlar bulunabilir.

KTEPH'li hastalarda, antifosfolipid antikorlar dahil olmak üzere, trombofil taraması yapılmalı, lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorlarının varlığı taranmalıdır. PAH'de HIV testi gereklidir. N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP), PH hastalarında yükselmiş olabilir ve bu hastalarda bağımsız bir risk öngörü aracıdır.

### 5.1.10 Batın ultrasonografisi

Kan testlerine benzer şekilde, batın ultrasonografisi, PAH ile ilişkili bazı klinik tabloların tanımlanması için yararlı olabilir. Batın ultrasonografisi portal hipertansiyonu doğrulayabilir ancak tamamen dışlayamaz. Kontrast madde kullanılması ve renkli-Doppler incelemesiyle tanının doğruluğu artırılabilir.<sup>67</sup> Portal hipertansiyon, SKK sırasında serbest ve tıkalı (uç) hepatik venöz basınç arasındaki gradiyent ölçümüyle güvenilir şekilde doğrulanabilir ya da dışlanabilir.<sup>68</sup>

### 5.1.11 Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite

Seçili hastalarda PAH ve KTEPH tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluk derecesini değerlendirmek ve pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini test etmek için SKK yapılması gerekir (*Tablo 10*). Deneyimli merkezlerde yapıldığında, bu işlemlerde morbidite (%1,1) ve mortalite (%0,055) oranları düşüktür.<sup>69</sup> SKK'ye ek olarak sol kalp kateterizasyonu uygulama eşiği, koroner arter hastalığı ya da korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği için klinik risk faktörleri olan hastaların yanı sıra sistolik ve/veya diyastolik SV işlev bozukluğuna dair ekokardiyografik bulguları olan hastalarda düşük olmalıdır. *Tablo 10*'a ek olarak, SKH'li ya da akciğer hastalığı olan hastaların kateterizasyonu için özgül öneriler sırasıyla, *Tablo 31* ve *33*'te açıklanmıştır. Yüksek PAUB değeri olan hastalarda, bu yüksek değer beklenmedik ya da hatalı olma ihtimali olduğunda [korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği için risk faktörleri yokluğu, normal sol atriyum (SA) boyutu ve yüksek SV dolum basınçlarının ekokardiyografik göstergelerinin olmaması], SV diyastol sonu basıncı ölçümü yapılması yanlış sınıflamanın önüne geçmek açısından ayrıca önem taşır.

İnvaziv hemodinamik incelemelerin yorumlanması, klinik tablo ve görüntüleme, özellikle de ekokardiyografi bağlamında yapılmalıdır. Kalp kateterizasyonu, diğer araştırmalar tamamlandıktan sonra yapılmalıdır; böylelikle bu incelemelerle ortaya çıkabilecek özgül soruları yanıtlayabilir ve alternatif bir tanı ortaya çıkarsa gereksiz bir işlemin önüne geçilmiş olur.

SKK, klinik olarak faydalı bilgiler elde etmek için ayrıntılara büyük özen gösterilmesi gereken, teknik açıdan zorlu bir işlemdir. Yüksek kaliteli sonuçlar elde etmek ve bunu hastalar açısından düşük risk taşıyarak yapmak için, işlem yalnızca deneyimli merkezler tarafından yapılmalıdır. Aşağıdaki konulara özellikle dikkat edilmelidir:

- Harici basınç transdüseri, sırtüstü yatan hastada orta koltuk çizgisi, anterior sternum ve yatak yüzeyinin orta noktasında sıfırlanmalıdır.<sup>70</sup> Bu, SA düzeyini temsil eder.
- Basınç ölçümleri, PA, PA uç konumu, SğV ve SğA'da yapılmalıdır. Balonlu kateter kullanıldığında, balon SğA'da, yani kateterin PAUB pozisyonuna ulaşana dek ilerletilmeye başlanacağı noktada şişirilmelidir. Uç pulmoner arterlerde balonun tekrar tekrar söndürülüp şişirilmesinden kaçınılmalıdır; çünkü bu pulmoner arterlerin yırtılmasına yol açabilir. PAUB, SA basıncının göstergesi niteliğindedir ve üç ölçümün ortalaması olarak kaydedilmelidir. Doğru

bir PAUB ölçümünün alındığını doğrulamak için, balon uç pozisyonunda şişirilmiş durumdayken kan örneği alınması düşünülmelidir; çünkü bu kan sistemik kanla aynı satürasyona sahiptir. Tüm basınç ölçümleri, normal soluk alıp vermenin sonunda yapılmalıdır (nefesi tutmak gerekli değildir). Alternatif olarak, negatif inspiratuar ve pozitif ekspiratuar intratorasik basınçların birbirini iptal ettiğini varsayarak, pulmoner vasküler basınçların birkaç solunumsal döngüde ortalamasının alınması da kabul edilebilir bir işlemdir; tek istisna, dinamik hiperinflasyon durumlarıdır.<sup>70</sup> İdeal olarak, kardiyak monitördeki küçük, hareketli izler yerine, kağıda yazdırılabilecek, yüksek doğruluğa sahip traseler kullanılmalıdır. Sol kalp kateterizasyonu yapılmamışsa, işlem sırasında invaziv olmayan kan basıncı kaydedilmelidir.

- Oksimetri için kan örnekleri, en azından yüksek superior vena kava, İVK ve PA'dan alınmalıdır. Sistemik arter kanlarında oksijen (O<sub>2</sub>) satürasyonu da belirlenmelidir. Pulmoner arter kanlarında O<sub>2</sub> satürasyonu >%75 olan her hastada ve soldan sağa şant kuşkusu olduğunda, O<sub>2</sub> satürasyonunun basamaklı olarak değerlendirmesi yapılmalıdır.
- KD, termodilüsyon ya da doğrudan Fick yöntemi kullanılarak ölçülmelidir. Düşük KD'li ve/veya şiddetli triküspit geri kaçıışı olan hastalarda bile güvenilir ölçümler sağlayabildiğinden, üç tekrarlı termodilüsyon ölçümü tercih edilen yöntemdir.<sup>71</sup> İntrakardiyak şantlı hastalarda, enjektatın erken dönemde yeniden dolaşıma girmesi nedeniyle termodilüsyon hatalı olabilir. Doğrudan Fick yöntemi, yaygın olarak kullanıma uygun bir teknik olmayan, O<sub>2</sub> alımının doğrudan ölçümünü gerektirir. O<sub>2</sub> alımının tahmini değerlerini kullanan dolaylı Fick yöntemi kabul edilebilir bir yöntemdir; ancak güvenilirlikten yoksundur.
- Yüksek dozlu kalsiyum kanal blokleri (KKB) tedavisine uygun hastaların belirlenmesi için pulmoner vazoreaktivite testi, yalnızca İPAH, KPAH ya da ilaca bağlı PAH'li hastalar için önerilir. SKK sırasında yapılmalıdır. Diğer tüm PAH ve PH tiplerinde, sonuçlar yanıltıcı olabilir ve yanıt veren nadirdir. Milyonda 10-20 birim'lik (ppm) inhale nitrik oksit (NO), vazoreaktivite testi için uygulama standardıdır; ancak iv epoprostenol, iv adenozin ya da inhale iloprost da alternatif olarak kullanılabilir (*Web Tablosu IV*). Pozitif akut yanıt, kalp debisinin arttığı ya da değişmediği durumda, ortalama PAB'nin  $\geq 10$  mmHg azalarak, mutlak ortalama PAB'nin  $\leq 40$  mmHg değerine ulaşması olarak tanımlanır. İPAH'lı hastaların yalnızca %10 kadarı bu kriterleri karşılayacaktır. Akut vazoreaktivite testi için, KKB'ler, O<sub>2</sub>, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ya da diğer vazodilatörlerin kullanılması teşvik edilmez.
- Tek bir PAUB yorumlamasının klinik bağlamda yapılması gerekir. SKH'li birçok hastada, PAUB, diüretiklerle  $< 15$  mmHg'ye düşürülebilir.<sup>72-74</sup> Bu nedenle, sol kalp dolum basınçları üzerindeki akut bir hacim yüklenmesinin etkisi dikkate alınmaktadır.<sup>75</sup> Sınırlı sayıda veri, 500 ml'lik bir sıvı bolusun güvenli olduğunu ve PAH'li hastaları SV diyastolik işlev bozukluğu olanlardan ayırt edebileceğini ileri sürmektedir.<sup>76,77</sup> Bunun rutin klinik uygulamada kullanılmasının düşünülebilmesi için, önce sıvı yüklenmesi uygulamasına dair başka değerlendirmeler yapılması gerekir. Benzer şekilde, SV diyastolik işlev bozukluğu olan hastaların belirlenmesi için egzersiz hemodinamiğinin faydalı olması olasıdır;<sup>2,78,79</sup> ancak standardizasyon eksikliği söz konusudur ve başka değerlendirmelerin yapılması gerekir.<sup>17</sup> Üstelik, PAUB, SV diyastol sonu basıncını olduğundan düşük tahmin edebilir.<sup>80</sup>

- SKK ölçümlerinden hesaplanan türetilmiş değişkenler, transpulmoner basınç gradientini (TBG) ve PVD'yi içermelidir. PAH tanısı için, >3 WU'luk bir PVD gerekir.<sup>1</sup> PVD yaygın şekilde kullanılmaktadır; ancak hem akım hem de dolun basıncındaki değişikliklere yüksek derecede duyarlı bir birleşik değişken olmanın kusurlarına sahiptir ve dinlenme konumundaki pulmoner dolaşım değişikliklerini yansıtmayabilir.<sup>81,82</sup> Ortalama PAUB ve diyastolik PAB arasındaki farka karşılık gelen DPG, akım ve dolun basınçlarından daha az etkilenir;<sup>81</sup> ancak prognostik değeri olmayabilir.<sup>83</sup> DPG'nin -8. bölümde ele alındığı gibi- SKH ile ilişkili PH kuşkusunu bulanan hastalarda bir rolü olabilir.<sup>4</sup>
- Angina, koroner arter hastalığı risk faktörleri ve PEA ya da akciğer transplantasyonu listesinde yer alma söz konusuysa koroner anjiyografi gerekebilir. Koroner anjiyografi, genişlemiş bir PA tarafından sol ana dal koroner arter basısının yanı sıra koroner arter hastalığını saptayabilir.

Sağ ve sol kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite testine ilişkin öneriler *Tablo 10* ve *11*'de özetlenmiştir.

**Tablo 10 Pulmoner hipertansiyonda sağ kalp kateterizasyonu için öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
SKK, pulmoner arteriyel hipertansiyon (1. Grup) tanısını doğrulamak ve tedavi kararlarını desteklemek için önerilir.	I	C	
SKK PH'li hastalarda, teknik açıdan zorlu bir yöntem olduğundan ve ciddi komplikasyonlarla ilişkili olabileceğinden, deneyimli merkezlerde (bkz. bölüm 12) yapılması önerilir.	I	B	69
SKK'nin pulmoner arteriyel hipertansiyonda (1. Grup) ilaçların tedavi etkisini değerlendirmek amacıyla kullanımı düşünülmelidir ( <i>Tablo 16</i> ).	Ila	C	
SKK, doğuştan kardiyak şantları olan hastalarda, cerrahi onarım kararlarını desteklemek amacıyla önerilir ( <i>Tablo 24</i> ).	I	C	
Sol kalp hastalığı (2. Grup) ya da akciğer hastalığına (3. Grup) bağlı PH'li hastalarda, eğer organ nakli düşünülüyorsa SKK önerilir.	I	C	
PAUB ölçümü güvenilir değilse, SVEDB ölçümü için sol kalp kateterizasyonu düşünülmelidir.	Ila	C	
SKK, PH kuşkusunu bulanan ve sol kalp ya da akciğer hastalığı olan hastalarda, ayıncı taniye yardımcı olmak ve tedavi kararlarını desteklemek amacıyla düşünülebilir.	Ilb	C	
SKK, KTEPH'li hastalarda (4. Grup), tanıyı doğrulamak ve tedavi kararlarını desteklemek için endikedir.	I	C	

KTEPH = kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; SVEDB = sol ventrikül diyastolik sonu basıncı; PAUB = pulmoner arter uç basıncı; PH = pulmoner hipertansiyon; SKK = sağ kalp kateterizasyonu.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

**Tablo 11 Vazoreaktivite testi için öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
Vazoreaktivite testi yalnızca uzmanlaşmış merkezlerde yapılmalıdır.	I	C	69
Vazoreaktivite testi, İPAH, KPAH ve ilaç kullanımıyla ilişkili PAH'li hastalarda, yüksek doz KBB tedavisi uygulanabilecek hastaların belirlenmesi için önerilir.	I	C	84,85
Vazoreaktivite testine pozitif yanıt, kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda oPAB değerinde $\geq 10$ mmHg azalmayla mutlak oPAB değerinin $\leq 40$ mmHg'ye düşmesi biçiminde tanımlanmaktadır.	I	C	85,86
Vazoreaktivite testi yaparken nitrik oksit kullanılması önerilir.	I	C	85,86
Vazoreaktivite testi yaparken, seçenek olarak, intravenöz epoprostenol kullanılması önerilir.	I	C	85,86
Vazoreaktivite testi yaparken, seçenek olarak, adenozin kullanılması düşünülmelidir.	Ila	C	87,88
Vazoreaktivite testi yaparken, seçenek olarak, inhale iloprost kullanılması düşünülebilir.	Ilb	C	89,90
Akut vazoreaktivite testinde oral ya da intravenöz KKB'lerin kullanılması önerilmez.	III	C	
İPAH, KPAH ve ilaç kullanımına bağlı PAH dışındaki PAH'li hastalarda ve 2., 3., 4. ve 5. PH gruplarında, güvenli bir biçimde yüksek doz KBB tedavisi uygulanabilecek hastaları saptamak amacıyla vazoreaktivite testi yapılması önerilmez.	III	C	

KBB = kalsiyum kanal blokeri; KPAH = kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon; İPAH = idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; PAB = pulmoner arteriyel basınç; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

### 5.1.12 Genetik testler

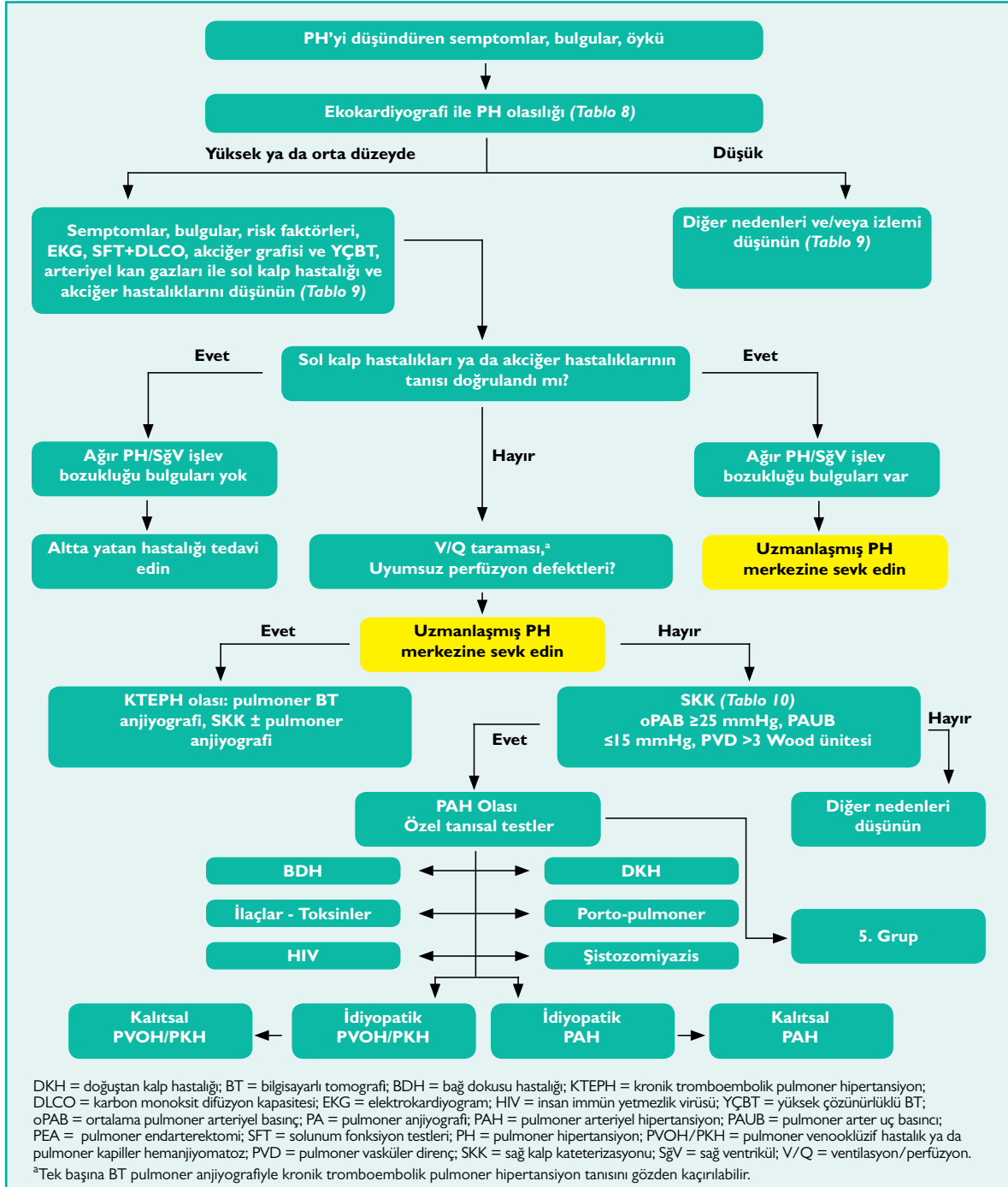
Moleküler genetik tanının erişilebilir olması, hasta bakımı için, PAH'de genetik danışmanlık da dahil olmak üzere yeni bir alan açmıştır (bölüm 6.3.1.8'de ele alınmıştır).<sup>26</sup> Genetik testler ve danışmanlık, ilaç tedavisi verme ve bir hastanın genetik özelliklerinin değerlendirilmesinin iletilmesi için koşulları belirleyen katı yerel düzenlemelere göre yürütülür. Etik ilkeler, zarardan kaçınılması amacıyla hastaların uygun şekilde bilgilendirilmesini, hastaların otonomilerini korumalarına izin verilmesini (dış baskılar olmaksızın genetik testin süreci, riskleri ve yararları hakkında aydınlatıcı açıklama) ve genetik danışmanlık ve testlere eşit erişim olanağı sağlanmasını içerir. Sporadik ya da ailesel PAH ya da PVOH/PKH'li hastalara, hastalığa yol açan bir mutasyon taşıma olasılıklarının yüksek olması nedeniyle, genetik testler ve danışmanlığın mümkün olduğu konusunda bilgi verilmelidir. Eğitimli uzmanlar hastaya danışmanlık yapmalı ve testleri uygulamalıdır. Genetik danışmanlık ve *BMPR2* mutasyon taraması (nokta mutasyonlar ve büyük

yeniden düzenlemeler), sporadik ya da iştah kesicilere bağlı olduğu düşünülen İPAH'li hastalar ve ailesel PAH öyküsü olan hastalara, uzman merkezler tarafından sunulmalıdır. Ailesel PAH'li hastalarda ya da <40 yaşındaki İPAH hastalarında hiçbir *BMPR2* mutasyonu tanımlanmadığında ya da kişisel ya da ailesel kalıtsal hemorajik telenjiektazi öyküsü olan hastalarda PAH görüldüğünde, *ACVRL1* ve *ENG* genlerinin taraması yapılabilir. Eğer, *BMPR2*, *ACVRL1* ve *ENG* genlerinde hiçbir mutasyon tanımlanmamışsa, nadir mutasyonların taranması düşünülebilir (*KCNK3*, *CAVI* vb.).

Sporadik ya da ailesel PVOH/PKH'li hastalarda, *EIF2AK4* mutasyonları için test yapılmalıdır.<sup>28</sup> Bi-allelik *EIF2AK4* mutasyonunun varlığı, histolojik doğrulama için tehlikeli bir akciğer biyopsisi gerçekleştirmeye gerek kalmadan, bir PVOH/PKH tanısının doğrulanması için yeterlidir.

## 5.2 Tanısal algoritma

Şekil 1'de tanısal algoritma görülmektedir: tanı koyma süreci, PH kuşkusu ve PH ile uyumlu ekokardiyografiden sonra başlamakta (Tablo 8 ve 9'da bildirilen farklı PH olasılık düzeylerine göre) ve



Şekil 1 Tanısal algoritma.

PH'nin daha sık rastlanan klinik gruplarının tanımlanmasıyla devam etmektedir [2. grup (SKH) ve 3. grup (akciğer hastalıkları)], daha sonra 4. Grup (KTEPH) ayırt edilmekte, son olarak tanı konmakta ve 1. gruptaki (PAH) farklı tipler ve 5. gruptaki daha nadir görülen durumlar ayırt edilmektedir.

Kardiyovasküler ya da solunumsal hastalığa ilişkin belirgin bir risk ya da semptomu olmayan hastalar başta olmak üzere, eforla nefes darlığı, senkop, angina ve/veya egzersiz kapasitesinde ilerleyici kısıtlaması olan hastalarda ayırıcı tanıda PAH düşünülmelidir. Aile öyküsü, BDH, DKH, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon ya da PAH'ye neden olabileceği bilinen ilaç ve toksin kullanma öyküsü (Tablo 7) gibi PAH gelişmesiyle ilişkili eşlik eden durumlar ve/veya risk faktörleri bulunan hastalarda PAH farkındalığı yüksek olmalıdır. Günlük klinik uygulamada bu farkındalık düşük olabilir. Genellikle, PH bir başka endikasyon için talep edilen transtorasik ekokardiyografide, rastlantısal olarak saptanmaktadır.

Transtorasik ekokardiyografi, yüksek ya da orta olasılıklı olarak PH'yi düşündürüyorsa (Tablo 9), 2. grup (SKH) veya 3. grup (akciğer hastalıkları) PH varlığını belirlemek için, klinik öykü, semptomlar, bulgular, EKG, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri (SFT'ler, gerekirse DLCO, arter kan gazı analizi ve gece oksimetri takibi de dahil) ve YÇBT'si istenir. Ekokardiyografi ile PH olasılığının düşük olması durumunda (Tablo 9), ek araştırma gerekmez; semptomlar için diğer nedenler göz önüne alınmalı, bir yandan da takip düşünülmelidir. Sol kalp ya da akciğer hastalıkları tanısı doğrulandıysa, bu hastalıklar için uygun tedavi düşünülmelidir. Ağır PH ve/veya SğV işlev bozukluğu olması halinde, hasta, ek PH nedenlerinin araştırılabileceği deneyimli PH merkezine sevk edilmelidir. Sol kalp ya da akciğer hastalıkları tanısının doğrulanmadığı durumda, KTEPH ve PAH arasında ayırıcı tanı için akciğer V/Q sintigrafisi yapılmalıdır. Hasta eş zamanlı olarak deneyimli bir PH merkezine sevk edilmelidir.

V/Q sintigrafisinde çok sayıda segmentel perfüzyon defektleri saptanırsa, 4. grup (KTEPH) PH tanısından kuşkuhanılmalıdır.<sup>91</sup> KTEPH'nin kesin tanısı (ve PEA'ya uygunluk değerlendirmesi) pulmoner BT anjiyografi, SKK ve seçilmiş olgularda pulmoner anjiyografi gerektirecektir. BT görüntülemesinde I' grubunu (PVOH) düşündüren bulgulara da rastlanabilir. V/Q sintigrafisinde normal sonuç alınır ya da yalnızca subsegmentel "yama tarzında" perfüzyon defektleri görülürse, 1. grup tanısı (PAH) ya da 5. gruptaki daha nadir durumlara yönelik bir tanı düşünülmelidir. Tablo 9'da, PH olasılığına göre atılabilecek diğer adımlar ve SKK endikasyonları görülmektedir. Hematoloji, biyokimya, immünoloji, seroloji, ultrasonografi ve genetik gibi daha özgül ek tanı testleri kesin tanının konulmasına olanak sağlayacaktır.

Açık veya torakoskopik akciğer biyopsisinde önemli ölçüde morbidite ve mortalite riski bulunmaktadır.<sup>92</sup> Tanı ve tedavide değişikliğe neden olma olasılığı düşük olduğu için, PAH hastalarında rutin olarak biyopsi yapılması önerilmemektedir.

Tablo 12'de tanısal stratejiye yönelik öneriler bildirilmiştir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tarama programı Web Eki'nde verilmiştir.

**Tablo 12 Tanı stratejisine yönelik öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
PH'den kuşkuhanılması durumunda, ilk seçenek, girişimsel olmayan tanı incelemesi olarak ekokardiyografi önerilmektedir.	I	C	
Nedeni açıklanamayan PH hastalarında KTEPH'yi dışlamak için akciğer ventilasyon/perfüzyon ya da perfüzyon sintigrafisi önerilmektedir.	I	C	47
KTEPH hastalarının değerlendirilmesinde PA'nın kontrastlı BT anjiyografisi önerilmektedir.	I	C	93
Bütün PAH hastalarında ilişkili özgül hastalıkları saptamak için rutin biyokimya, hematoloji, immünoloji HIV testi ve tiroid fonksiyon testlerinin yapılması önerilmektedir.	I	C	
Portal hipertansiyon taraması için batin ultrasonografisi yapılması önerilmektedir.	I	C	67
PH hastalarının başlangıç değerlendirmesinde, DLCO ile birlikte akciğer fonksiyon testi önerilmektedir.	I	C	36
Bütün PH hastalarında yüksek çözünürlüklü BT düşünülmelidir.	Ila	C	94
KTEPH hastalarının değerlendirilmesinde pulmoner anjiyografi düşünülmelidir.	Ila	C	
PAH hastalarında açık ya da torakoskopik akciğer biyopsisi önerilmemektedir.	III	C	

BT = bilgisayarlı tomografi; KTEPH = kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; DLCO = karbon monoksit difüzyon kapasitesi; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PH = pulmoner hipertansiyon.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

## 6. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (I. grup)

### 6.1 Klinik özellikler

PAH'nin klinik özellikleri özgül değildir ve bölüm 5.1.1'de verilen genel tanımdan çıkarım yapılabilir. Tek tek PAH alt gruplarının daha ayrıntılı tanımları 7. bölümde verilmiştir.

### 6.2 Ağırlık derecesinin değerlendirilmesi

#### 6.2.1 Klinik parametreler, görüntüleme ve hemodinami

Klinik değerlendirme, hastalığın ağırlık derecesinin, iyileşmenin, kötüleşmenin ya da stabilitenin belirlenmesi için değerli bilgiler sağladığından, PH hastalarının değerlendirilmesinin önemli bir parçası olmaya devam etmektedir. İzlem sürecinde anamnezde, egzersiz kapasitesindeki değişimler, göğüs ağrısı atakları, aritmi,



hemoptizi ya da senkop ve ilaç değişiklikleri yanısıra reçetelenen ilaçlara uyum sorgulanmalıdır. Fizik muayene, periferik ya da santral siyanoz, jüğüler venlerde dolgunluk, ödem, asit ya da plevral sıvının bulunup bulunmadığı ve kalp atım hızı, ritmi ve kan basıncı ile ilgili bilgiler sağlar.

Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflaması (DSÖ-FS) (Web Tablosu V), değerlendirilenler arası farklılığa karşın,<sup>95</sup> yalnızca tanıda değil, izlem sırasında da sağkalımı öngören en güçlü göstergelerden biri olmaya devam etmektedir.<sup>96-98</sup> FS'deki kötüleşme, hastalığın ilerlediğini gösteren en dikkat çekici göstergedir ve klinik kötüleşme nedenlerini belirlemek için ek tanısıl çalışmaların gerekliliğine işaret eder.<sup>97,99</sup>

SğV işlevi, PH hastalarında egzersiz kapasitesi ve klinik sonuçların temel belirleyicilerinden biri olduğu için ekokardiyografi önemli bir izleme aracı olmaya devam etmektedir. Yaygın kanının aksine, dinlenme konumunda tahmini sistolik PAB'nin (sPAB) genellikle prognostik değeri yoktur ve tedaviye yönelik karar almaya uygun değildir.<sup>96,99,100</sup> sPAB'lerdeki artış her zaman hastalık ilerlemesini yansıtmaz ve sPAB'lerdeki düşüş her zaman iyileşmeyi göstermez. Kapsamlı bir ekokardiyografik değerlendirme, özellikle SğA ve SğV bölgesi odacık boyutları, triküspit yetersizlik akımı büyüklüğü, SV eksantrite indeksi ve boylamsal sistolik SğV zorlanması/zorlanma oranı ve SğV fraksiyonel alan değişikliği, Tei indeksi ve triküspit anüler plan sistolik hareket mesafesi (TAPSE) gibi çeşitli değişkenlerle belirlenebilecek SğV kontraktilesinin bir tanımını içerir.<sup>101-108</sup>

Üç boyutlu ekokardiyografi ile standart iki boyutlu değerlendirmeden daha iyi bir tahmin elde edilebilir; ancak hacim ve ejeksiyon fraksiyonlarının tahmininde eksik kaldığı bildirilmiştir.<sup>109</sup>

Benek izleme, SğV işlevi kantifikasyonunu iyileştirir.<sup>110</sup> SğV'nin karmaşık geometrisi düşünüldüğünde, bu değişkenlerin hiçbiri tek başına SğV işlevini tanımlamaya yeterli değildir ve genellikle, deneyimli bir hekimin genel izlenimi, tek bir değişkenden daha önemlidir. Egzersiz sırasında ekokardiyografi, SğV işlevi ile ilgili ek bilgiler sağlar. Egzersiz sırasında sPAB'deki belirgin bir artış (>30 mmHg) daha iyi bir SğV işlevini yansıtır ve orta derecede artış ya da hiç artış olmamasına kıyasla daha iyi bir uzun dönem sonlanımla ilişkili olması dikkate değerdir.<sup>111</sup> Son dönemde, kontraktil rezerv adı verilen parametrenin ağır PH'li hastalarda bağımsız bir prognostik gösterge olduğu ortaya konmuştur.<sup>111</sup>

KMR görüntülemesi, SğV morfolojisi ve işlevinin değerlendirmesinde ekokardiyografiden daha kesin bilgi verir ve ayrıca atım hacmi ile kalp debisinin ölçümüne de olanak sağlar. Artmış SğV hacmi, azalmış SV hacmi, azalmış SğV ejeksiyon fraksiyonu ve azalmış atım hacmi de dahil olmak üzere çeşitli KMR prognostik göstergeleri tanımlanmıştır. KMR izlem incelemelerinin, klinik özelliklerin gelişmesinden önce SğV yetersizliğinin tanımlanmasıyla, uzun süreli PAH tedavisinde yararlı olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır.<sup>64,66,112,113</sup>

SKK ile değerlendirilen hemodinamik durum, hem tanı hem de izleme sırasında, önemli prognostik bilgiler sağlamaktadır. SğA basıncı, kardiyak indeks (Kİ) ve mikst venöz oksijen saturasyonu (SvO<sub>2</sub>), SğV işlevi ve prognoz en sağlam göstergeleridir, oPAB ise, çok az prognostik bilgi sağlamaktadır (KKB'ye yanıt verenler hariç).<sup>96,97,99,100,114</sup> Yeniden soluma teknikleri<sup>71</sup> ya da biyoreaktans<sup>15</sup> ile kalp debisinin girişimsel olmayan değerlendirilmesi henüz rutin klinik kullanım ve tedaviye yönelik karar almaya yetecek ölçüde geçerli sayılmamaktadır.

İzleme SKK'sinin optimum zamanlamasıyla ilgili belirsizlikler devam etmektedir. Merkezlerin stratejileri, düzenli aralıklarla yapılan girişimsel hemodinamik değerlendirmelerden ağırlıklı olarak girişimsel olmayan bir izleme stratejisine kadar farklılık

göstermektedir. Düzenli aralıklarla yapılan SKK'yi kapsayan bir yaklaşımın, ağırlıklı olarak girişimsel olmayan bir izleme stratejisinden daha iyi sonlanımla ilişkili olduğuna dair hiçbir bulgu yoktur. Bununla birlikte, uzmanlar arasında SSK'de elde edilecek sonuçlara dayalı, ilaç değişiklikleri ve/veya transplantasyon listelerine yönelik kararlar gibi tedavi kararlarının alınması söz konusu olduğunda, bu işlemin gerçekleştirilmesi yolunda bir görüş birliği bulunmaktadır.

### 6.2.2 Egzersiz kapasitesi

Submaksimal bir egzersiz testi olan 6 dakika yürüme testi (6DYT), PH merkezlerinde en yaygın şekilde kullanılan egzersiz testi olmaya devam etmektedir. Bu, ucuz, uygulaması kolay ve hastalarla merkezler tarafından da bilinen bir testtir. Tüm PH değerlendirmelerinde olduğu gibi, 6DYT sonuçları her zaman klinik bağlamda yorumlanmalıdır. 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM), cinsiyet, yaş, boy, kilo, eşlik eden hastalıklar, O<sub>2</sub> ihtiyacı, öğrenme eğrisi ve motivasyon gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Yine de, test sonuçları genellikle, tahmin edilen yüzde yerine mutlak rakamlarda verilmektedir. 6DYM'deki değişiklikler değil ama mutlak değerler, prognostik bilgiler sağlamaktadır; ancak tüm hastalar için geçerli tek bir eşik değeri yoktur (aşağıya bakın).<sup>96,99,116-118</sup> Efor seviyesini belirlemek için, 6DYT sonunda Borg skoru kullanılması önerilir. Ayrıca, bazı çalışmalarda periferik O<sub>2</sub> ölçümleri ve kalp atış hızı yanıtı eklenmesinin prognostik anlamlılığı artırabileceği ileri sürülmektedir; ancak bu bulguların bağımsız olarak doğrulanması beklenmektedir.<sup>119,120</sup>

Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) genelde maksimum egzersiz testi olarak yapılmaktadır ve egzersiz kapasitesinin yanı sıra egzersiz sırasındaki gaz değişimi, ventilasyon etkinliği ve kardiyak işlev ile ilgili önemli bilgiler sağlamaktadır. Test, bu hasta popülasyonu için henüz standardize edilmiş olmasa da, çoğu PH merkezinde, kademeli eğitim protokolü kullanılmaktadır. PAH hastalarında, düşük soluk sonu karbondiyoksit (pCO<sub>2</sub>) parsiyel basıncı, yüksek karbondiyoksitin ventilatuar eşdeğeri (VE/VCO<sub>2</sub>), düşük oksijen nabızı (VO<sub>2</sub>/HR) ve düşük zirve oksijen tüketimi (zirve VO<sub>2</sub>) gibi tipik bir patern görülmektedir.<sup>121</sup> KPET ile belirlenen çeşitli değişkenlerden prognostik bilgiler sağlansa da, tedavi kararları alınırken en yaygın olarak zirve VO<sub>2</sub> kullanılmaktadır.<sup>106,122-125</sup> KPET ile sağlanan tanısıl ve prognostik bilgiler, 6DYT'nin sağladıklarına katkıda bulunur.<sup>122</sup>

### 6.2.3 Biyokimyasal belirteçler

Bu alanda, araştırılmış pek çok biyolojik göstergeler olmasına rağmen, PAH ya da pulmoner vasküler yeniden biçimlenme için hala hiçbir özgül belirteç yoktur. Bu belirteçler vasküler işlev bozukluğu göstergeleri [asimetrik dimetilarginin (ADMA), endotelin-1, anjiopoeitinler, von Willebrand faktörü],<sup>126-131</sup> enflamasyon belirteçleri (C-reaktif protein, interlökin 6, kemokinler),<sup>132-135</sup> miyokardiyal stres belirteçleri (atriyal natriüretik peptid, beyin natriüretik peptid (BNP)/ NT-proBNP, troponinler),<sup>97,118,136-139</sup> düşük kalp debisi ve/veya doku hipoksisi belirteçleri [pCO<sub>2</sub>, ürik asit, büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF15), osteopontin]<sup>38,140-142</sup> ve ikincil organ hasar belirteçleri (kreatinin, bilirubin)<sup>97,137</sup> olarak gruplanabilir. Bu liste sürekli uzamaktadır; ancak yalnızca BNP ve NT-proBNP halen PH merkezlerinin rutin uygulamasında ve klinik çalışmalarda yaygın şekilde kullanılan biyolojik belirteçler olmaya devam etmektedir. BNP/NT-proBNP düzeyleri, miyokardiyal işlev bozukluğuyla ilişkili olup tanı ve izleme değerlendirmeleri sırasında prognostik bilgiler sağlamaktadır.<sup>143</sup> Bu göstergeler PH'ye

özgül değildir ve herhangi bir kalp hastalığında yükselebilirler. BNP/NT-proBNP düzeylerinin, yüksek değişkenliğe sahip olma eğilimi vardır ve klinik bağlamda yorumlanmalıdır. NT-proBNP ya da BNP'nin birbirine göre bir üstünlüğü yoktur. BNP, pulmoner hemodinamik durumla biraz daha yakın ilişkili gibi görünmektedir ve böbrek işlevinden daha az etkilenmektedir; NT-proBNP ise daha güçlü bir prognoz belirteci gibi görünmektedir.<sup>137</sup>

#### 6.2.4 Kapsamlı prognoz tahmini ve risk değerlendirmesi

Uzmanlaşmış PH merkezlerinde PAH hastalarının düzenli aralıklarla değerlendirilmesi önemle tavsiye edilir. Yeterli tanıl ve prognostik bilgi sağlayan tek bir değişken olmadığından, kapsamlı bir değerlendirme gerekmektedir. Her kontrolde yöneltilen en önemli sorular şunlardır: (i) son değerlendirmeden bu yana klinik kötüleşmeye dair kanıt var mı?; (ii) eğer varsa, klinik kötüleşme, PH'nin ilerlemesine mi, yoksa eşlik eden bir hastalığa mı bağlı?; (iii) SğV işlevi stabil ve yeterli mi?; ve (iv) mevcut durum, uzun süreli iyi bir prognozla uyumlu mu; yani hasta düşük risk kriterini karşılıyor mu (aşağıya bakın)?

Bu soruları yanıtlayabilmek için, çok boyutlu bir yaklaşım ihtiyacı vardır. Tablo 13'te, PH merkezlerinde en sık kullanılan değişkenler listelenmektedir. Her kontrolde tümünün değerlendirilmesine gerek yoktur. Ancak, temel program, FS saptamasını ve en az bir egzersiz kapasitesi ölçümünü, örn. 6DYM ya da KPET'yi içermelidir. Ayrıca, BNP/NT-proBNP ölçülerek ya da ekokardiyografi yapılarak SğV işleviyle ilgili bazı bilgiler elde edilmesi tavsiye edilir. Önerilen değişkenlerin ve sınır değerlerinin çoğu, uzman görüşlerine dayanmaktadır. Bunlar, prognostik bilgiler sağlayabilirler ve tedavi kararını yönlendirmek için kullanılabilirler; ancak tek tek hastalara uygulanması dikkatlice

yapılmalıdır. İşaret edilen mortalite oranları, kaba tahminlerdir ve tarif edilen değişkenler çoğunlukla İPAH hastalarında incelenmiştir. Tüm değişkenler aynı risk grubunda olmayabilir ve tedavi kararı, her hastanın bireysel olarak kapsamlı değerlendirmesi sonucunda yönlendirilmelidir. Bireysel riskleri belirleyen birçok faktör vardır; hastalığın ilerleme hızı ve sağ kalp yetersizliği bulguları ya da senkop bulunup bulunmaması gibi diğer faktörlerle ve aynı zamanda eşlik eden hastalıklar, yaş, cinsiyet, daha önce uygulanan tedavi ve PAH alt tiplerine göre de değişir.

Son olarak, PAH hastalarının değerlendirmesi, eşlik eden hastalıklar ve hastalık komplikasyonları hakkında bilgi sağlamalıdır. EKG'ler düzenli aralıklarla yapılarak, bu hasta popülasyonunda sıklıkla ortaya çıkan klinik açıdan anlamlı aritmiler saptanmalıdır.<sup>33</sup> PAH hastalarında bazen ilerleyen hipoksemi görülebilir ve bu hastalar uzun süreli O<sub>2</sub> tedavisi için aday olabilir. Ayrıca, düşük bir PaCO<sub>2</sub> düşük pulmoner kan akışıyla bağlantılıdır ve prognostik öneme sahiptir.<sup>38</sup> Dolayısıyla, arteriyel ya da kapiller kan gazları önemli bilgiler sağlamaktadır ve en azından klinik olarak kötüleşen olgularda, düzenli aralıklarla yapılan klinik değerlendirmenin parçası olmalıdır. Alternatif olarak, periferik O<sub>2</sub> satürasyonu kullanılabilir, ancak daha az güvenilirdir ve PaCO<sub>2</sub> hakkında bilgi sağlamaz. Önerilen temel laboratuvar değerlendirmeleri arasında (BNP/NT-proBNP'ye ek olarak) serum sodyum, potasyum, kreatinin, ürik asit, aspartat aminotransferaz (ASAT), alanin aminotransferaz (ALAT) (ERA'ların kullanıldığı hastalarda) ve bilirubin yanı sıra kan sayımları, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) (K vitamini antagonistleri alan hastalarda) yer almaktadır. Ayrıca, troponin, ürik asit, demir durumu ve tiroid işlevi en azından yılda bir, ya da hasta klinik kötüleşme ile başvurduğunda kontrol edilmelidir. Tablo 14 ve 15'te PAH hastalarının kontrol değerlendirmesi üzerine ayrıntılı öneriler sunulmaktadır.

**Tablo 13 Pulmoner arteriyel hipertansiyonda risk değerlendirmesi**

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

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

<sup>a</sup>Önerilen değişkenlerin ve sınır değerlerinin çoğu, uzman görüşlerine dayanmaktadır. Prognostik bilgiler sağlayabilirler ve tedavi kararlarını yönlendirmek için kullanılabilirler, ancak bunların tek tek hastalara uygulanması dikkatlice yapılmalıdır. Bu değişkenlerinin çoğunun, çoğunlukla İPAH için onaylandığı ve yukarıda kullanılan sınır değerlerinin diğer PAH tipleri için geçerli olmayacağı unutulmamalıdır. Ayrıca, onaylı tedavilerin kullanılması ve bunların değişkenler üzerine etkisi, risk değerlendirmesi sırasında göz önüne alınmalıdır.

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

<sup>c</sup>Az veya düzenli aralıklarla fiziksel aktiviteyle dahi tekrarlayan senkop atakları.

**Tablo 14 Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının izlemi için önerilen değerlendirmeler ve zamanlamalar**

	Başlangıçta	3-6 ayda bir <sup>a</sup>	6-12 ayda bir <sup>a</sup>	Tedavi değiştirildikten 3-6 ay sonra <sup>a</sup>	Klinik kötüleşme olması durumunda
Tıbbi değerlendirme ve fonksiyonel sınıfın saptanması	+	+	+	+	+
EKG	+	+	+	+	+
6DYT/Borg dispne skoru	+	+	+	+	+
KPET	+		+		+ <sup>e</sup>
EKO	+		+	+	+
Temel lab <sup>b</sup>	+	+	+	+	+
Genişletilmiş lab. <sup>c</sup>	+		+		+
Kan gazı analizi <sup>d</sup>	+		+	+	+
Sağ kalp kateterizasyonu	+		+ <sup>f</sup>	+ <sup>e</sup>	+ <sup>e</sup>

ALAT = alanin aminotransferaz ASAT = aspartat aminotransferaz; KGA = kan gazı analizi; BNP = beyin natriüretik peptidi; KPET = kardiyopulmoner egzersiz testi; EKO = ekokardiyografi; EKG = elektrokardiyogram; ERA'lar = endotelin reseptör antagonistleri; FS = fonksiyonel sınıf; INR = uluslararası normleştirilmiş oran; lab = laboratuvar değerlendirmesi; NT-proBNP = N-terminal pro-beyin natriüretik peptid; SKK = sağ kalp kateterizasyonu; TSH = tiroid stimulan hormon; 6DYT = 6-dakikalık yürüme testi.

<sup>a</sup>Arada geçen süreler hasta gereksinimlerine uyarlanacaktır.

<sup>b</sup>Temel lab., kan sayımı, INR (K vitamini antagonistleri alan hastalarda), serum kreatinini, sodyum, potasyum, ASAT/ALAT (ERA alan hastalarda), bilirubin ve BNP/NT-proBNP'yi içerir.

<sup>c</sup>Genişletilmiş lab., temel lab.'a ek olarak TSH, troponin, ürik asit, demir durumu (demir, ferritin, çözünür transferrin reseptörü) ve kişisel hasta gereksinimlerine göre diğer değişkenleri içerir.

<sup>d</sup>Arteriyel veya arteriyelize edilmiş kapiller kanda; stabil hastalarda ya da KGA bulunmayan durumlarda periferik oksijen satürasyonu ile değiştirilebilir.

<sup>e</sup>Düşünülmelidir.

<sup>f</sup>Bazı merkezler, SKK'leri, izleme sırasında düzenli aralıklarda gerçekleştirir.

**Tablo 15 Pulmoner arteriyel hipertansiyonun ağırlık derecesinin ve tedaviye klinik yanıtın değerlendirilmesi için öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
PAH hastalarında hastalığın ağırlık derecesinin, klinik değerlendirme, egzersiz testleri, biyokimyasal belirteçler ve ekokardiyografik ve hemodinamik inceleme sonuçlarına dayanan bir veri grubu ışığında değerlendirilmesi önerilmektedir (Tablo 13 ve 14).	I	C	96,97, 99
Stabil hastaların, düzenli aralıklarla 3-6 ayda bir izlenmeleri önerilmektedir (Tablo 14).	I	C	98
PAH hastalarının düşük risk profiline ulaşması ve bu profilin korunmasının (Tablo 13) yeterli tedavi yanıtı olarak kabul edilmesi önerilmektedir.	I	C	96-99
Çoğu PAH hastasında orta düzeyde bir risk profili sağlanması/bu profilin korunması (Tablo 13) yetersiz tedavi yanıtı sayılmalıdır.	Ila	C	96-99

PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

### 6.2.5 Hasta durumunun tanımı

Son bölümde açıklanan kapsamlı değerlendirmeye dayanılarak, hastalar, klinik kötüleşme ve ölüm riski açısından, düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflanır. (Tablo 13). Tabii ki, yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık ve eşlik eden hastalıklar da dahil olmak üzere, PAH tedavisinin etkileyemeyeceği, klinik tablo ve prognoz üzerinde etkili olan birçok başka faktör de vardır. Güvenilir kişiselleştirilmiş öngörü her zaman çok güç olsa da, düşük riskli olarak sınıflandırılmış hastaların öngörülen 1 yıllık mortalitesi <5%'tir. Esasında, bu hastalar, 6DYM>440m olup DSÖ FS I ya da II olan, klinikle uyumlu SğV işlev bozukluğu bulguları olmayan ve hastalığı ilerleyici olmayan kişilerdir. Riski orta düzeyde olan grupta tahmini 1 yıllık mortalite %5-10'dur. Bu hastalar, tipik olarak egzersiz kapasiteleri orta düzeyde bozulmuş FS III hastalar olup, SğV işlev bozukluğu bulguları olmakla birlikte SğV yetersizliği olmayan hastalardır. Yüksek risk grubunda yer alan hastaların öngörülen 1 yıllık mortalitesi >10'dur. Bunlar hastalığın ilerleyici olduğu, ağır SğV işlev bozukluğu ya da yetersizliği olan ve sekonder organ işlev bozukluğu bulguları ile başvuran DSÖ-FS III ya da IV düzeyinde hastalardır.

Tablo 13'te görülen değişkenler, tutarlılık göstermeyebilir, yani farklı risk kategorileri içine girebilir. Yine, tedavi kararlarını yönlendirmesi gereken genel değerlendirilmedir.

### 6.2.6 Tedavi hedefleri ve izleme stratejisi

PAH hastalarında genel tedavi hedefi, egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini, SğV fonksiyonunu iyileştirerek, mortaliteyi azaltarak hastayı düşük risk grubuna sokmaktır (Tablo 13). Özgül

olarak bu, hastanın mümkün olduğunda DSÖ-FS II'ye getirilmesi ve/veya burada tutulması anlamına gelir. Hastaların çoğunda bu 6DYM'nin normal ya da normale yakın hale getirilmesi olmalıdır. Tedavi hedefi olarak 6DYM için >380 m, >440 m, >500 m gibi değişik değerler önerilmiştir.<sup>96,99,116-118,144</sup> Bu değerlerin hepsi, seçilmiş kohortlardan sağkalım analizlerine ya da uzman görüşlerine dayanmaktadır. Bu kılavuz, 5. Pulmoner Hipertansiyon Dünya Sempozyumu'nda önerildiği gibi, >440 m'lik bir eşik değer benimsemektedir;<sup>145</sup> çünkü bu değer, şimdiye kadar araştırılan en büyük kohorttan elde edilmiştir.<sup>99</sup> Yine de, kişisel faktörler göz önüne alınmalıdır; yaşlı hastalarda ya da eşlik eden hastalıkları olan hastalarda daha düşük değerler kabul edilebilirken, daha genç, diğer açılardan sağlıklı hastalarda >440 m değeri dahi yeterli olmayabilir. Özellikle bu hastalarda, egzersiz kapasitesi ve ŞğV performansı ile ilgili daha objektif bilgiler sağladığından, KPET düzenli olarak kullanılmalıdır.

Bu tedavi hedeflerinin her zaman gerçekçi olmadığı ve ileri düzeyde hastalığı olan, eşlik eden ağır hastalıkları olan ya da çok yaşlı hastalarda elde edilemeyebileceği dikkate alınmalıdır.

### 6.3 Tedavi

PAH hastalarının tedavisinde, geçtiğimiz on yılda giderek artan bir gelişme kaydedilmiş, karmaşıklığı artmakla birlikte, etkililik kanıtları da artmıştır.<sup>146-148</sup> PAH hastalarının tedavisi sadece ilaç reçetesi yazmak olarak düşünülemez; bu süreç başlangıçta hastalığın ağırlık düzeyini sonrasında ise tedavi yanıtının değerlendirilmesini gerektiren karmaşık bir stratejiyi gerektirir.

PAH hastaları için mevcut tedavi stratejisi üç ana adıma ayrılabilir.<sup>149</sup>

- (1) Başlangıç yaklaşımı, genel önlemleri (fiziksel aktivite ve gözetim altında rehabilitasyon, gebelik, doğum kontrolü ve menopoz sonrası hormon tedavisi, elektif cerrahi, enfeksiyondan korunma, psikososyal destek, tedavilere uyum, genetik danışmanlık ve seyahat), destek tedaviyi (oral antikoagülanlar, diüretikler, O<sub>2</sub>, digoksin), uzmanlaşmış merkezlere sevk ve kronik KKB tedavisi endikasyonu için akut vazoreaktivite testini içerir.
- (2) İkinci adım, başlangıç tedavisi olarak vazoreaktif hastalarda yüksek doz KKB'yi, vazoreaktif olmayan hastalarda ise PAH için onaylanmış ilaçları, hastanın prognostik riskine göre, (Tablo 13), ve her bir ürün ya da ürünlerin kombinasyonları için var olan öneri derecesine ve kanıt düzeyine göre, vermektir
- (3) Üçüncü adım, başlangıç tedavi stratejisine alınan yanıtla ilgilidir; yanıt yetersizse, onaylı ilaç kombinasyonlarının kullanılması ve akciğer transplantasyonu önerilir.

#### 6.3.1 Genel önlemler

PAH hastalarına günlük yaşamdaki genel uğraşlar konusunda duyarlı bir yaklaşımla danışmanlık yapılmalı ve yaşamı tehdit edici nitelikte ciddi bir kronik hastalıkla ilişkili belirsizliklere uyum göstermeleri sağlanmalıdır. Tanı çoğu zaman hastanın toplumdan belli ölçüde soyutlanmasına neden olur.<sup>150</sup> Hastaların ve hastaların ailelerinin, hasta destek gruplarına katılmaya teşvik edilmesi, hastalıkla baş etme, özgüven ve geleceğe bakış bakımından yararlı katkılar sağlayabilir. Genel önlemlere ilişkin öneriler Tablo 16'da sunulmuştur.

**Tablo 16 Genel önlemlere ilişkin öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
PAH hastalarının gebelikten kaçınması önerilir.	I	C	160, 161
PAH hastalarının influenza ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı aşılanması önerilir.	I	C	
PAH hastalarında psikososyal destek önerilir.	I	C	168
Tıbbi tedavi gören, fiziksel açıdan kondisyonsuz PAH hastalarında gözetim altında egzersiz eğitimi düşünülmelidir.	IIa	B	153-157
DSÖ-FS III ve IV'deki hastalarda ve arter kan O <sub>2</sub> basıncı sürekli biçimde <8 kPa (60 mmHg) olanlarda uçuş sırasında O <sub>2</sub> kullanımı düşünülmelidir.	IIa	C	
Elektif cerrahide, mümkün olduğunca, genel anestezi yerine epidural anestezi tercih edilmelidir.	IIa	C	
PAH hastalarında sıkıntı verici semptomlara neden olan aşırı fiziksel aktivite önerilmez.	III	C	

O<sub>2</sub> = oksijen; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; DSÖ-FS = Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

#### 6.3.1.1 Fiziksel aktivite ve gözetim altında rehabilitasyon

2009 PH kılavuzunda, PAH hastalarının semptomlar elverdiği ölçüde aktif olmaya teşvik edilmesi gerektiği belirtilmiştir.<sup>151</sup> Hastaların sıkıntı verici semptomlara neden olan aşırı fiziksel aktivitelerden kaçınmaları, ancak fiziksel açıdan kondisyonsuzlarsa, gözetim altında egzersiz rehabilitasyonu yapmaları önerilmiştir. Bu öneri, eğitim programında yer alan PH hastalarında, eğitim almayan bir kontrol grubuna kıyasla egzersiz kapasitesi, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinde iyileşmeyi ortaya koyan tek bir rastgele yöntemli kontrollü çalışmaya (RKÇ) dayandırılmıştır.<sup>152</sup> O zamandan bu yana, yapılan bazı kontrolsüz çalışmalar da, farklı egzersiz eğitimi modelleri kullanılarak bu verileri desteklemiştir.<sup>153-157</sup> Yayınlanan iki ek RKÇ'de, eğitim almayan kontrol hastalarına kıyasla, eğitim alan PAH hastalarının daha yüksek fiziksel aktivite düzeylerine ulaştığı, yorgunluk şiddetinin düştüğü ve 6DYM, kardiyorespiratuar işlev ve hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesinde düzelme görüldüğü bildirilmiştir.<sup>158,159</sup> Tüm bu çalışmaların örneklem boyutu oldukça küçüktür (19 ila 183 hasta aralığında) ve tüm eğitim ya da başlangıç eğitimi, sıkı gözetim altında verilmiş ve bazı durumlarda hastanın kendi ortamında yürütülmüştür.

Bu öneri, optimum egzersiz rehabilitasyonu yöntemi, eğitim yoğunluğu ve süresine dair bilgi boşlukları nedeniyle sınırlıdır. Ayrıca, gözetimin özellikleri ve semptomların, egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel kapasitenin düzelmesinin mekanizmalarının yanı sıra prognoz üzerindeki olası etkileri de belirsizdir. Egzersiz

eğitimi programları, hem PAH hasta bakımında hem de durumu bozuk olan hastaların rehabilitasyonunda uzmanlaşmış merkezler tarafından uygulanmalıdır. Ayrıca, hastalar, gözetim altında rehabilitasyon programına alınmadan önce, en iyi standard farmakolojik tedaviyi almış ve klinik durumları stabil olmalıdır.

**6.3.1.2 Gebelik, doğum kontrolü ve menopoz sonrası hormon tedavisi**  
Gebelik, PAH'de halen büyük ölçüde ek mortalite nedenidir. Ancak, yeni bir bildirimde, en azından PAH iyi kontrol edildiğinde ve özellikle KKB'lere uzun süreli yanıt verenlerde PAH'de gebelik sonuçlarının iyileştiği gösterilmektedir.<sup>160</sup> 3 yıllık bir dönem boyunca, katılan 13 merkezden, 26 gebelik rapor edilmiştir. Üç kadın (%12) yaşamını yitirmiş ve birinde (%4) sağ kalp yetersizliği geliştiği için acil akciğer-kalp transplantasyonu gerekmiştir. İkisi kendiliğinden ve altısı ise indüklenmiş, sekiz düşük görülmüştür. On altı gebelik (%62) başarıyla tamamlanmıştır; yani kadınlar, komplikasyon olmaksızın sağlıklı bebekler dünyaya getirmiştir. ABD'de beş merkezde 1999 ve 2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 18 gebelik takip edilmiş ve üç ölüm yaşanmıştır (%17).<sup>161</sup> Bütün PAH hastalarında gebelikten kaçınılmasına yönelik genel öneri yeniden ele alınmadan önce, bu veriler daha büyük serilerle onaylanmalıdır. En uygun doğum kontrolü yönteminin ne olduğu konusunda ise daha az görüş birliği vardır. 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 kuşak mini haplarda bulunan östrojenlerden kaynaklanan potansiyel sorunlara neden olmamaktadır.<sup>162</sup> Bir ERA olan bosentanin oral kontraseptif ilaçların etkinliğini azaltabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Levonorgestrel salgılayan intrauterin spiral de etkilidir; ancak nadir bazı olgularda yerleştirme sırasında vazovagal reaksiyona neden olmaktadır ve ağır PAH hastalarında bu tolere edilemeyebilir.<sup>162</sup> 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 kadın doğumcularla PAH ekibi arasında yakın ve etkili bir işbirliği sürdürülmelidir.<sup>163,164</sup>

PAH'li kadınlarda menopoz sonrasında hormon tedavisi kullanımının önerilip, önerilemeyeceği konusu belirsizdir. Tolere edilemeyen menopoz semptomları bulunan hastalarda bu tedavinin antikoagülasyonla birlikte uygulanması düşünülebilir.

### 6.3.1.3 Elektif cerrahi

PAH hastalarında elektif cerrahinin riskinin yüksek olması beklenir. Hangi anestezi tipinin tercih edilmesi gerektiği belli olmamakla birlikte, epiduralin, genel anesteziden daha iyi tolere edilmesi mümkündür.<sup>165-167</sup> Genellikle oral yoldan idame tedavisi uygulanmakta olan hastalarda, oral yoldan alınan ilaçları hem yutabilecek hem de absorbe edebilecek hale gelinceye kadar geçici olarak iv ya da nebülize tedaviye geçilmesi gerekebilir.

### 6.3.1.4 Enfeksiyondan korunma

PAH hastalarında pnömونيye yatkınlık vardır ve olguların %7'sinde ölüm nedeni budur.<sup>34</sup> Kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte, influenza ve pnömoksik pnömوني aşıları önerilmektedir.

### 6.3.1.5 Psikososyal destek

PH, hastaların ve ailelerinin psikolojik, sosyal (mali dahil), duygusal ve ruhsal durumları üzerine önemli etkisi olan bir hastalıktır.<sup>168</sup> Bu hastaları tedavi eden ekipler, ağır sorunları olanlar için psikiyatri, klinik psikoloji, refah ve sosyal hizmet gibi ilgili disiplinlerdeki meslektaşlarıyla yakın bağ içinde, tüm bu alanlardaki sorunları yönetme ve değerlendirmeye dair beceri ve uzmanlığa sahip olmalıdır. Hasta destek grupları da çok yararlı olabilir ve hastalar bu gibi gruplara katılmaya teşvik edilmelidir.

PH, yaşamı ciddi ölçüde kısıtlayıcı bir hastalıktır. Psikolojik ve sosyal desteğe ek olarak, uygun durumlarda uzmanlaşmış palyatif bakım hizmetlerine sevk ile proaktif gelişmiş bakım planlaması da yapılmalıdır.

### 6.3.1.6 Tedavilere uyum

PAH tedavisi zordur. Hastalar ya da konunun uzmanı olmayan hekimler spontan olarak tedavi dozlarını azaltabilir ya da değiştirebilir; bu yüzden medikal tedaviye uyum periyodik olarak kontrol edilmelidir.

### 6.3.1.7 Seyahat

PAH hastalarında uzun süreli uçuşlar sırasında O<sub>2</sub> desteği gerekip gerekmediğini belirlemek amacıyla uçuş simülasyonu ile yapılmış çalışmalar yoktur. Hipoksinin bilinen fizyolojik etkileri göz önüne alındığında, DSÖ-FS III ve IV hastalarda ve arteriyel kan O<sub>2</sub> basıncı sürekli olarak <8 kPa (60 mmHg) olanlarda uçuş sırasında O<sub>2</sub> uygulanması düşünülmelidir.<sup>169</sup> 2 l/dakika'lık bir akım hızı olması durumunda, inspirasyon sırasında deniz seviyesindeki O<sub>2</sub> basıncı düzeyine ulaşılacaktır. Aynı şekilde, bu gibi hastalar O<sub>2</sub> desteği olmaksızın >1500-2000 m'nin üzerine çıkmamalıdır. Hastaların PAH verilerini içeren yazılı bilgilerle seyahat etmeleri tavsiye edilmeli ve hastalar seyahat ettikleri bölgelere en yakın PH kliniğiyle nasıl bağlantı kuracakları konusunda bilgilendirilmelidir.

### 6.3.1.8 Genetik danışmanlık

Seçilmiş PAH hastalarına genetik danışmanlık sağlanmalıdır (bölüm 5.1.12'de ayrıntılarıyla verilmiştir).<sup>26</sup> Pozitif ya da negatif sonuçların psikolojik etkisi nedeniyle, genetik testler ve danışmanlık, PH uzmanları, genetik danışmanlar, genetikçiler, psikologlar ve hemşirelerin bulunduğu çok disiplinli bir ekip ortamında, yerel yönetmeliklere uyularak yapılmalıdır. Etkilenen kişiler ve risk altındaki aile üyeleri, aile planlaması amacıyla mutasyon durumlarını bilmek isteyebilir. *BMP2* mutasyonu taşıyıcısı olan çiftler için mevcut üreme seçenekleri, çocuk yapmamak, hiçbir genetik prenatal test yaptırmamak (üreme olasılığı), prenatal ya da implantasyon öncesi genetik tanıdan geçmek,<sup>170</sup> gamet bağışından yararlanmak ya da evlat edinmektir.

## 6.3.2 Destek tedavisi

Destek tedavisi için öneriler *Tablo 17*'de verilmiştir.

### 6.3.2.1 Oral antikoagülanlar

İPAH hastalarının postmortem incelemelerinde vasküler trombotik lezyon prevalansı yüksektir.<sup>171</sup> Pıhtılaşma ve fibrinoliz anormallikleri de bildirilmiştir.<sup>172-174</sup> Bu bulgular, kalp yetersizliği ve hareketsizlik gibi özgül olmayan diğer yüksek venöz tromboemboli risk faktörleriyle birlikte ele alındığında, PAH hastalarında oral

**Tablo 17 Destek tedavisine ilişkin öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
SğV yetersizliği ve sıvı tutulması bulguları olan PAH hastalarında diüretik tedavisi önerilir.	I	C	178
Arter kan O <sub>2</sub> basıncı sürekli biçimde <8 kPa (60 mmHg) olan PAH hastalarında kesintisiz uzun süreli O <sub>2</sub> tedavisi önerilir. <sup>c</sup>	I	C	179
İPAH, KPAH ve anoreksijen kullanımıyla ilişkili PAH hastalarında oral antikoagülan tedavisi düşünülebilir.	IIb	C	84,171, 175-177
PAH hastalarında, anemi ve/veya demir durumunun düzeltilmesi düşünülebilir.	IIb	C	184
Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin-2 reseptör antagonistleri, beta-blokerler ve ivabradin kullanımı, eşlik eden hastalıklar (yani, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ya da sol kalp yetersizliği) gerektirmedikçe PAH hastalarında önerilmez.	III	C	

KPAH = kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon; İPAH = idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; SğV = sağ ventrikül; O<sub>2</sub> = oksijen.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

<sup>d</sup>Ayrıca bkz. doğuştan kardiyak şantlarla ilişkili PAH'ye ilişkin öneriler.

antikoagülasyon için akla uygun bir gerekçe oluşturmaktadır. Yalnızca İPAH, KPAH ve anoreksijenlere bağlı PAH hastalarında oral antikoagülasyonu destekleyen kanıtlar vardır; bunlar genellikle geriye yöneliktir ve tek merkezli çalışmalardan elde edilen deneyimleri temel almaktadır.<sup>84,171</sup> Kayıt ve RKÇ verileri heterojen ve sonuçsuz görünmektedir.<sup>175-177</sup> APAH'de oral antikoagülasyonun potansiyel faydaları daha da belirsizdir. Uzun süreli iv prostaglandin tedavisi altındaki PAH hastalarında, kısmen kateterle ilişkili ek bir tromboz riski bulunması nedeniyle, kontrendikasyon yoksa genellikle antikoagülasyon uygulanmaktadır. PAH'de yeni oral antikoagülanların rolü bilinmemektedir. APAH ile ilgili ek bilgiler, ayrı ayrı bölümlerde bulunmaktadır.

### 6.3.2.2 Diüretikler

Dekompanse sağ kalp yetersizliğinde sıvı tutulması, santral venöz basınç artışı, karaciğerde konjesyona bağlı büyüme, asit ve periferik ödem gelişebilir. PAH'ta diüretik kullanımının değerlendirildiği hiçbir RKÇ bulunmamasına karşın, klinik deneyim aşırı sıvı yüklenmesi olan hastalara bu tedavinin uygulanması durumunda belirgin semptomatik yarar sağlandığını göstermektedir. Diüretik tedavisinde ilaç seçimi ve dozu PAH hekimine bırakılabilir.<sup>178</sup> Aldosteron antagonistlerinin eklenmesi de, elektrolit plazma düzeylerinin sistematik şekilde değerlendirilmesiyle birlikte düşünülmelidir. Diüretik kullanımıyla, hastalarda hipokaleminin ve intravasküler hacim azalmasının prerenal yetersizliğe yol açmasını önlemek için, böbrek işlevinin ve kan kimyasının izlenmesi önemlidir.

### 6.3.2.3 Oksijen

PAH hastalarında O<sub>2</sub> uygulamasıyla PVD'nin azaldığı gösterilmiş olmakla birlikte, uzun süreli O<sub>2</sub> tedavisinin yararlı olduğunu düşündüren rastgele yöntemle yapılmış çalışma verileri bulunmamaktadır. DKH ve pulmoner-sistemik şant bulunanlar dışındaki PAH hastalarının çoğunda, foramen ovale açık değilse dinlenme konumunda hafif derecelerde arteriyel hipoksemi vardır. Nokturnal O<sub>2</sub> tedavisinin ileri evre Eisenmenger sendromunda hastalığın doğal seyrini etkilemediğini gösteren veriler vardır.<sup>179</sup> KOAH hastalarında öneriler hastanın verilerine dayandırılmalıdır; arteriyel kan O<sub>2</sub> basıncı sürekli olarak <8 kPa (60 mmHg; ya da arteriyel O<sub>2</sub> satürasyonunun <%91'i) olan hastalara >8 kPa'lık bir arteriyel kan O<sub>2</sub> basıncı elde etmeleri için O<sub>2</sub> alması önerilmektedir.<sup>169</sup> Egzersiz sırasında düzletilebilir desatürasyonları olan ve semptomatik yarar gözlenen hastalara taşınabilir O<sub>2</sub> önerilebilir.

### 6.3.2.4 Digoksin ve diğer kardiyovasküler ilaçlar

İPAH'de digoksinin akut olarak kalp debisini iyileştirdiği gösterilmiştir ancak kronik uygulamada bu tedavinin etkinliği bilinmemektedir.<sup>180</sup> Atriyal taşiaritmiler gelişen PAH hastalarında ventrikül hızını yavaşlatmak için digoksin uygulanabilir.

PAH hastalarında anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, beta-blokerler ya da ivabradinin faydası ve güvenliği ile ilgili güvenilir veriler bulunmamaktadır.

### 6.3.2.5 Anemi ve demir durumu

PAH hastalarında demir eksikliği yaygındır ve İPAH hastalarının %43'ünde, SSC-PAH hastalarının %46'sında ve Eisenmenger sendromlu hastaların %56'sında bulunur.<sup>181-183</sup> Tüm bu Tablolarda, ön veriler, demir eksikliğinin anemi şiddeti ya da varlığından bağımsız olarak azalan egzersiz kapasitesiyle ve muhtemelen daha yüksek mortaliteyle ilişkili olabileceğini göstermektedir.<sup>181,182,184,185</sup> Bu verilere dayanılarak, PAH hastalarında demir durumunun düzenli aralıklarla izlenmesi düşünülmelidir ve demir eksikliği saptandığında, olası nedenler araştırılmalıdır. Demir eksikliği olan hastalarda demir takviyesi düşünülmelidir. Bazı çalışmalarda, PAH hastalarında oral demir emiliminin bozulduğu gösterilmektedir; bu yüzden iv demir uygulaması tercih edilebilir.<sup>181,184,186</sup> Ancak, kontrollü çalışmalar mevcut değildir.

## 6.3.3 Özgül ilaç tedavisi

### 6.3.3.1 Kalsiyum kanal blokerleri

Zaman içinde İPAH hastalarının yalnızca SKK sırasında akut vazodilatatör testine olumlu yanıt alınan küçük bir bölümünde KKB'lerin yararlı olduğu anlaşılmıştır (Tablo 11).<sup>84,85</sup> Bildirilen çalışmalarda en çok kullanılan KKB'ler, başta nifedipin ve diltiazem olmak üzere nifedipin, diltiazem ve amlodipindir.<sup>84,85</sup> 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'de etkinliği gösterilmiş günlük dozları görece yüksektir: nifedipin günde 120-240 mg, diltiazem ise günde 240-720 mg uygulanmakta ve amlodipin dozunda ise 20 mg'a kadar çıkmaktadır. 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 daha düşük bir başlangıç dozuyla 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 vazodilatör yanıt ölçütlerine uyan ve KKB tedavisi uygulanan İPAH hastaları gerek güvenlik, gerekse etkinlik açılarından yakından izlenmeli ve tam yeniden değerlendirme tedavinin 3.-4. ayından sonra yapılarak, SKK da yinelenmelidir.

DSÖ-FS I ya da II olarak belirlenmiş, belirgin hemodinamik düzelme (normalleşmeye yakın) olan hastalarda yeterli yanıt alınmazsa, PAH tedavisine diğer ilaçlar eklenmelidir. Bazı durumlarda, KKB bırakma denemeleri sırasında klinik kötüleşmenin daha da artması nedeniyle, KKB'nin, onaylı PAH ilaçlarıyla kombinasyonu gerekir. Vazoreaktivite değerlendirmesi yapılmayan ya da bu değerlendirmede negatif sonuç alınan hastalarda şiddetli olabilecek yan etkilere (örn. hipotansiyon, senkop ve SğV yetersizliği) yol açabileceği için KKB tedavisi başlatılmamalıdır.<sup>187</sup>

Veriler vazodilatör yanıt pozitifliğinin BDH, HIV, portopulmoner hipertansiyon (PoPH) ve PVOH bulunan PAH hastalarında KKB tedavisine uzun dönemli olumlu yanıt açısından tahmin göstergesi olmayabileceğini düşündürmektedir.<sup>188,189</sup>

KKB tedavisine ilişkin öneriler *Tablo 18*'de verilmiştir. İlaçların özgül onaylı dozları için, lütfen güncellenmiş resmi prospektüse bakın.

**Tablo 18 Akut vazoreaktivite testine yanıt veren hastalarda KKB tedavisi için öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
Akut vazoreaktivite testine yanıt veren İPAH, KPAH ve ilaçla ilişkili PAH hastalarında yüksek KKB dozları önerilmektedir.	I	C	84,85
Yüksek KKB dozlarıyla tedavi edilen İPAH, KPAH ve ilaçla ilişkili PAH hastalarında 3-4 aylık tedavi sonrasında tam değerlendirmeyle (SKK dahil) yakın izlem önerilmektedir.	I	C	84,85
Belirgin hemodinamik iyileşmesi (normalleşmeye yakın) olan DSÖ-FS I ya da II'deki İPAH, KPAH ve ilaçla ilişkili PAH hastalarında yüksek KKB dozlarına devam edilmesi önerilmektedir.	I	C	84,85
DSÖ-FS III ya da IV'deki ya da yüksek KKB dozları sonrasında belirgin hemodinamik iyileşmesi (normalleşmeye yakın) olmayan hastalarda, özgül PAH tedavisine başlanması önerilmektedir.	I	C	84,85
Diğer endikasyonlar (örn. Raynaud fenomeni) için standart dozların reçetelenmesi haricinde, vazoreaktivite çalışması olmayan hastalarda ya da yanıt vermeyenlerde, yüksek KKB dozları endike değildir.	III	C	

KKB = kalsiyum kanal blokeri; KPAH = kalıtsal PAH; İPAH = idiyopatik PAH; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; SKK = sağ kalp kateterizasyonu; SğV = sağ ventrikül; DSÖ-FS = Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

### 6.3.3.2 Endotelin reseptör antagonistleri

PAH hastalarında plazma ve akciğer dokusunda endotelin sisteminin aktive olduğu gösterilmiştir.<sup>190</sup> Plazma endotelin-I düzeylerinde gözlemlenen artışın PH'nin nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu bilinmemekle birlikte,<sup>191</sup> bu veriler endotelin sisteminin PAH patogenezinde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir.<sup>192</sup> Endotelin-I, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde iki ayrı reseptör izoformu olan endotelin reseptörleri tip A ve B reseptörlerine bağlanarak vazokonstriktör ve mitojen etkiler yaratır. Endotelin yolunu engelleyen PAH ilaçlarıyla RKÇ'lerin özellikleri *Web Tablosu VIA*'da bildirilmiştir.

#### Ambrisentan

Ambrisentan, endotelin-A reseptörü için seçici olan bir ERA'dır. Ambrisentan bir pilot çalışmada<sup>193</sup> ve iki geniş kapsamlı RKÇ'de değerlendirilmiş, İPAH ve BDH ve HIV enfeksiyonu ile ilişkili PAH hastalarında semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açılarından etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>194</sup> Anormal karaciğer fonksiyon testi insidansı %0,8 ila 3 arasında değişmektedir. Ayda bir kez karaciğer fonksiyon testi yapılması ABD'de zorunlu kılınmamıştır.<sup>195</sup> Ambrisentan kullanılan hastalarda periferik ödem insidansında artış olduğu bildirilmiştir.

#### Bosentan

Bosentan oral yoldan aktif bir çifte endotelin tip A ve tip B reseptör antagonistidir ve bu sınıftan sentezi yapılan ilk moleküldür. Bosentan, PAH hastalarında (idiyopatik, BDH ve Eisenmenger sendromuyla ilişkili) altı RKÇ'de (Çalışma-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY ve COMPASS 2) değerlendirilmiş, egzersiz kapasitesi, FS, hemodinamik durum, ekokardiyografi ve Doppler değişkenleri ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açılarından düzelme sağladığı gösterilmiştir.<sup>196-200</sup> Hastaların yaklaşık %10'unda hepatik aminotransferaz düzeylerinde artış olmuş ve doza bağımlı olan bu etkinin, doz azaltılınca ya da kesilince geri dönüşlü olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, bosentan uygulanan hastalarda ayda bir kez karaciğer fonksiyon testi yapılmalıdır.

#### Masitentan

Çifte ERA olan masitentan, olaya dayalı bir RKÇ'de değerlendirilmiştir.<sup>201</sup> 742 PAH hastası, ortalama 100 hafta için, plaseboya kıyasla 3 mg ya da 10 mg masitentan ile tedavi edilmiştir. Primer sonlanım noktası, tedavi başlangıcından, bileşik sonlanım noktası olan, ölüm, atriyal septostomi, akciğer transplantasyonu, iv ya da cilt altı prostanoid tedavisi ve PAH kötüleşmesinin ilk ortaya çıkışına kadar geçen süredir. Masitentan, PAH hastalarında bu bileşik morbidite ve mortalite son noktasını anlamlı şekilde azaltmıştır ve ayrıca egzersiz kapasitesini de artırmıştır. Hem önceden tedavi almamış hastalar için hem de PAH için ek tedavi almakta olanlar için yararlı olmuştur. Karaciğer toksisitesi görülmemişse de, 10 mg masitentan alan hastaların %4,3'ünde kan hemoglobininde  $\leq 8$  g/dl düşüş gözlenmiştir.

### 6.3.3.3 Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve guanilat siklaz uyarıcıları

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

tip-5 bulunduğu için, PAH'ta fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin (PDE-5'i'ler) potansiyel klinik yararları araştırılmıştır. Ayrıca, PDE-5'i'lerin antiproliferatif etkileri de vardır.<sup>202,203</sup> Erektile işlev bozukluğu tedavisi için onaylanan PDE-5'i'lerin hepsi (sildenafil, tadalafil ve vardenafil), önemli düzeylerde pulmoner vazodilatasyona neden olmakta ve maksimum etkiler sırasıyla, 60, 75-90 ve 40-45 dakika sonra gözlemlenmektedir.<sup>204</sup> NO yolunu engelleyen PAH ilaçlarıyla yapılan RKÇ'lerin özellikleri [çözünür guanilat siklaz (sGC) stimülatörleri, PDE-5'i'ler] *Web Tablosu VIB*'de verilmiştir.

#### Sildenafil

Sildenafil oral yoldan aktif, güçlü bir seçici bir fosfodiesteraz tip 5 inhibitörüdür. Sildenafil ile tedavi edilen PAH hastalarındaki dört RKÇ, egzersiz kapasitesi, semptomlar ve/veya hemodinamik durum üzerinde olumlu etkiler gösterdiğini onaylamıştır.<sup>205-208</sup> Epoprostenole sildenafil eklemenin etkilerini ele alan bir RKÇ, 12 hafta sonra 6DYM ve klinik Tablonun kötüleşmesine kadar geçen sürede düzelmeler göstermiştir. Dikkate değer bir şekilde, bu çalışmada, tüm plasebo grubunda olmak üzere yedi ölüm gerçekleşmiştir.<sup>209</sup> Onaylı sildenafil dozu günde üç kez 20 mg şeklindedir. Sildenafilin çoğu yan etkisi, hafif ya da orta düzeydedir ve ağırlıklı olarak vazodilatasyon (baş ağrısı, ciltte kızarma, epistaksis) ile ilgilidir. Farmakokinetik verilere dayanılarak sildenafilin bir iv formülasyonu,<sup>210</sup> uzun süredir oral tedavi gören, fakat geçici olarak tablet yutamayan PAH hastaları için bir köprü tedavisi olarak önerilmiştir.

#### Tadalafil

Tadalafil, günde bir kez verilen seçici bir PDE-5'i'dir. Günde bir kez 2,5, 10, 20, ya da 40 mg tadalafil uygulanan (%53'ü ayrıca bosentan tedavisi gören) 406 PAH hastasının değerlendirildiği RKÇ'de, en yüksek dozda egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinamik durum ve klinik kötüleşmeye kadar geçen süre açısından olumlu sonuçlar elde edilmiştir.<sup>211</sup> Yan etki profili, sildenafille benzerdir.

#### Vardenafil

Vardenafil, günde iki kez verilen bir PDE-5'i'dir. Daha önce tedavi almamış 66 PAH hastasının günde iki kez vardenafil 5 mg ile tedavi edildiği bir RKÇ'de egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve klinik kötüleşmeye kadar geçen süre üzerine olumlu sonuçlar gösterilmiştir.<sup>212</sup> Yan etki profili, sildenafille benzerdir.

#### Riosiguat

Sildenafil, tadalafil ve vardenafil gibi PDE-5'i'ler, NO-cGMP yolunu hızlandırır, cGMP yıkımını yavaşlatırken, sGC stimülatörleri cGMP üretimini artırır.<sup>213</sup> Dahası, sGC stimülatörleriyle yapılan klinik öncesi çalışmalarda, bu grubun çeşitli hayvan modellerinde antiproliferatif ve yeniden biçimlenmeyi engelleyici özellikleri olduğu gösterilmiştir.

Randomize kontrollü bir çalışmada, günde 3 kez 2,5 mg'a kadar riosiguatla tedavi edilen 443 PAH hastasında (%44 ve %6'sı sırasıyla ERA ya da prostanoidlerle tedavi edilmekte olan),<sup>214</sup> egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum, DSÖ-FS ve klinik tablonun kötüleşmesine kadar geçen süre üzerinde olumlu etkiler görülmüştür. Egzersiz kapasitesindeki artış, ayrıca ERA'lar ya da prostanoidlerle tedavi gören hastalarda da ortaya konmuştur. Plasebo grubunda ve 2,5 mg grubunda görülen en yaygın ciddi advers olay senkop (sırasıyla, %4 ve %1) olmuştur. Bir RKÇ'nin açık etiketli fazında saptanan hipotansiyon ve diğer ilgili yan etkiler nedeniyle, riosiguat ve PDE-5'i'lerin kombinasyonu kontrendikedir.<sup>215</sup>

#### 6.3.3.4 Prostatiklin analogları ve prostatiklin reseptör agonistleri

Prostatiklin ağırlıklı olarak endotelial hücreler tarafından üretilir ve bütün damar yataklarında güçlü vazodilatasyona neden olur. Bu bileşik en güçlü endojen trombosit agregasyonu inhibitörüdür ve hem

sitoprotektif, hemde antiproliferatif etkinliği olduğu düşünülmektedir.<sup>216</sup> PAH hastalarında prostatiklin metabolik süreçlerinde bozukluklar olduğu gösterilmiştir; bu bozukluklar pulmoner arterlerde prostatiklin sentez ekspresyonundaki ve üriner prostatiklin metabolitlerindeki azalma ile değerlendirilmektedir.<sup>217</sup> Farklı farmakokinetik özellikleri olan, ancak benzer nitelikte farmakodinamik özellikler taşıyan stabil analogların sentezlenmesinden sonra prostatiklinin PAH hastalarında klinik kullanım alanı genişletilmiştir.

Prostatiklin yolunu engelleyen PAH ilaçlarıyla (prostanoidler ve prostatiklin IP reseptör agonistleri) yapılan RKÇ'lerin özellikleri *Web Tablosu VIC*'de verilmiştir.

#### Beraprost

Beraprost kimyasal açıdan stabil ve oral yoldan aktif olan ilk prostatiklin analogudur. Avrupa'da gerçekleştirilen bir RKÇ'de<sup>218</sup> ve ABD'de yürütülen bir ikincisinde<sup>219</sup> egzersiz kapasitesinde, 3-6 aya kadar devam eden bir iyileşme gözlemlenmiştir. Hiçbir hemodinamik düzelme ya da uzun süreli sonlanım faydası mevcut değildir. En sık bildirilen istenmeyen etkiler baş ağrısı, kızarma, çene ağrısı ve ishaldir.

#### Epoprostenol

Epoprostenolün (sentetik prostatiklin) yarılanma ömrü kısadır (3-5 dakika) ve oda sıcaklığında yalnızca 8 saat stabildir; soğutulması ve bir infüzyon pompası ve kalıcı tünelli kateter aracılığıyla kesintisiz bir şekilde uygulanması gerekir. Körleştirme uygulanmayan üç RKÇ'de epoprostenolün DSÖ-FS III ve IV İPAH<sup>220,221</sup> hastalarında ve skleroderma hastalık spektrumuyla ilişkili PAH hastalarında<sup>222</sup> iv yoldan kesintisiz uygulanmasının etkililiği test edilmiştir. Her iki klinik durumda da epoprostenol semptomları, egzersiz kapasitesini ve hemodinamik durumu iyileştirmiştir. Tek bir RKÇ'de, İPAH hastalarında mortaliteyi düşüren yegane tedavi olduğu gösterilmiştir.<sup>221</sup> Üç epoprostenol RKÇ'sinin<sup>220-222</sup> toplam mortalitesine yönelik meta-analizde, mortalite riskinde yaklaşık %70'lik bir azalma olduğu gösterilmiştir. İPAH'ta ve diğer APAH durumlarında<sup>223-225</sup> ve inoperabl KTEPH'te<sup>226</sup> etkililiğinin uzun süreli olduğu da gösterilmiştir.<sup>96,107</sup>

Epoprostenol tedavisi, günde 2-4 ng/kg/dakika dozunda başlatılır ve doz, yan etkiler (kızarma, baş ağrısı, ishal, bacak ağrısı) dikkate alınarak artırılır. Optimum doz hastadan hastaya değişir ve genellikle dakikada 20 ile 40 ng/kg'dır.<sup>96,107</sup>

Uygulama biçimiyle ilişkili ciddi istenmeyen olaylar arasında, pompanın bozulması, uygulama yerinde lokal enfeksiyon, kateterin tıkanması ve sepsis bulunmaktadır. Santral venöz kateterle ilişkili damar yolu enfeksiyonlarını önlemeye yönelik bir kılavuz geliştirilmiştir.<sup>227</sup> Bazı hastalarda hastalık semptomlarının ağırlaşmasına, hatta ölüme neden olabilecek rebound PH'ye yol açabileceği için, epoprostenol infüzyonu aniden kesilmemelidir. Epoprostenolün termostabil bir formülasyonu da mevcuttur ve genellikle, 8-12 saatin ötesinde stabilize sağlamak için paketlerin soğutulmasını gerektirmez.<sup>228</sup>

#### İloprost

İloprost kimyasal olarak stabil bir prostatiklin analogudur ve iv, oral ya da aerosol uygulama için kullanıma sunulmuştur. İn hale iloprost bir RKÇ'de değerlendirilmiş ve PAH ve KTEPH hastalarında gün boyunca tekrarlanan iloprost inhalasyonları (altı ila dokuz kere, 2,5-5 µg/inhalasyon, günde medyan 30 µg) plasebo inhalasyonuyla karşılaştırılmıştır.<sup>229</sup> Çalışmaya kaydolan hastalarda egzersiz kapasitesinde artış, semptomlarda, PVD'de ve klinik olaylarda da düzelme olduğu gösterilmiştir. Daha önce bosentan tedavisi uygulanmış 60 hastanın değerlendirildiği ikinci bir RKÇ'de, tedaviye inhale iloprostun eklendiği gruba rastgele yöntemle ayrılan kişilerin egzersiz kapasitesinde plaseboya göre artış olduğu gösterilmiştir ( $p < 0,05$ ).<sup>230</sup> Başka bir benzer çalışma, yararlı olduğu gösterilemediğinden erken



sonlandırılmıştır.<sup>231</sup> Genelde, inhale iloprost iyi tolere edilmiştir; en sık görülen yan etkiler, yüzde, boyunda kızarıklık ve çene ağrısı olmuştur. Az sayıda PAH ve KTEPH hastasını kapsayan küçük bir seride, iv yoldan kesintisiz iloprost uygulamasının epoprostenol uygulaması kadar etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>232</sup> PAH'ta oral iloprostun etkileri değerlendirilmemiştir.

#### Treprostinil

Treprostinil, epoprostenolün bir trisiklik benzidin analogu olup, kimyasal yapısı oda sıcaklığında uygulamaya yetecek ölçüde stabildir. Bu özellikler, bileşiğin iv ve subkütan yollardan uygulanmasına olanak vermektedir. Subkütan treprostinil uygulaması bir mikroiğnyon pompası ve küçük subkütan kateterle yapılır. PAH hastalarında treprostinilin etkileri, randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiş, egzersiz kapasitesi, hemodinamik durum ve semptomlarda iyileşme sağlandığı gösterilmiştir.<sup>233</sup> Egzersiz açısından en büyük düzelmeye, başlangıçta durumu daha bozuk olan ve üst dörtte birlik doz basamağını (>13,8 ng/kg/dakika) tolere edebilen hastalarda gözlemlenmiştir. Treprostinilin en sık rastlanan yan etkisi infüzyon yerinde ağrıdır ve aktif ilaç grubundaki hastaların %8'inde tedavinin kesilmesine, bir bölümünde de doz artırımının sınırlandırılmasına neden olmuştur.<sup>233</sup> 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 değişir ve çoğunda dakikada 20 ve 80 ng/kg arasındadır.

PAH hastalarında, iv treprostinil ile randomize kontrollü bir çalışmada gerçekleştirilmiştir; ancak planlanan 126 hastanın 45'i (%36) rastgele yöntemle ayrıldıktan sonra, güvenlik kaygıları nedeniyle bu çalışmaya kayıt kapatılmıştır.<sup>234</sup> Rastgele ayrılma (23 aktif ve 8 plasebo) aşamasından sonra 31 (%25) sağkalandan elde edilen verilerin güvenilir olduğu düşünülmektedir. İntravenöz treprostinil dozu, iv epoprostenol dozundan 2-3 kat daha yüksektir.<sup>235,236</sup>

Ayrıca bosentan ya da sildenafil tedavisi de görmekte olan PAH hastalarında inhale treprostinil ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, tepe dozda 6DYM'de 20 m'lik ve çukur dozda 12 m'lik iyileşme, NT-proBNP ve yaşam kalitesi ölçümlerinde ise düzelmeye gözlenmiştir.<sup>237</sup>

Ayrıca bosentan ve/veya sildenafil tedavisi de görmekte olan PAH hastalarında yapılan iki RKC'de oral treprostinil değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da, primer sonlanım noktası olan 6DYM istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamıştır.<sup>238,239</sup> Daha önce tedavi almamış PAH hastalarında yapılan başka bir RKC'de, 6DYM'de tepe ilaç dozunda 26 m ve çukur dozda 17 m düzelmeye gözlemlenmiştir.<sup>240</sup>

**Tablo 19 Pulmoner arteriyel hipertansiyonda (I. Grup) DSÖ-FS'ye göre monoterapide ilaç etkinliğine ilişkin öneriler. Sıralama, farmakolojik grup, derecelendirme ve alfabetik sıraya göre**

Ölçüm/tedavi	Sınıf-Düzye <sup>b</sup>						Kaynak <sup>c</sup>		
	DSÖ-FS II		DSÖ-FS III		DSÖ-FS IV				
Kalsiyum kanal blokerleri	I	C <sup>d</sup>	I	C <sup>d</sup>	-	-	84,85		
Endotelin reseptör antagonistleri	Ambrisentan	I	A	I	A	IIb	C	194	
	Bosentan	I	A	I	A	IIb	C	196-200	
	Masitentan <sup>e</sup>	I	B	I	B	IIb	C	201	
Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri	Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C	205-208	
	Tadalafil	I	B	I	B	IIb	C	211	
	Vardenafil <sup>g</sup>	IIb	B	IIb	B	IIb	C	212	
Guanilat siklaz uyarıcıları	Riosiguat	I	B	I	B	IIb	C	214	
Prostanoidler	Epoprostenol	İntravenöz <sup>e</sup>	-	-	I	A	I	A	220-222
		İloprost	İnhale	-	-	I	B	IIb	C
	İntravenöz <sup>g</sup>	-		-	IIa	C	IIb	C	232
	Treprostinil	Subkütan	-	-	I	B	IIb	C	233
		İnhale <sup>g</sup>	-	-	I	B	IIb	C	237
		İntravenöz <sup>f</sup>	-	-	IIa	C	IIb	C	234
		Oral <sup>g</sup>	-	-	IIb	B	-	-	238-240
Beraprost <sup>g</sup>	-	-	IIb	B	-	-	218		
IP reseptör agonistleri	Seleksipag (oral) <sup>g</sup>	I	B	I	B	-	-	241,248	

EMA = Avrupa İlaç Ajansı; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; RKC = rastgele yöntemli kontrollü çalışma; DSÖ-FS = Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

<sup>d</sup>Yalnızca akut vazoreaktivite testlerine yanıt veren hastalarda: idiyopatik PAH, kalıtsal PAH ve ilaçlarla ilişkili PAH için sınıf I; PAH ile ilişkili durumlar için sınıf IIa.

<sup>e</sup>RKC'lerinde primer son nokta olarak klinik Tablonun kötüleşmesine kadar geçen süre ya da tüm nedenlere bağlı ölüme azalma gösteren ilaçlar.

<sup>f</sup>Subkütan formu tolere etmeyen hastalarda.

<sup>g</sup>Bu ilaç, bu kılavuz yayınlandığı sırada EMA onaylı değildir.

### Seleksipag

Seleksipag, oral olarak kullanılabilen, seçici bir prostasiklin IP reseptör agonistidir. Seleksipag ve metabolitinin endojen prostasikline benzer etki mekanizmaları (IP reseptör agonizmi) olsa da, farklı bir farmakoloji ile prostasiklinden kimyasal olarak farklılık gösterirler. PAH hastalarıyla yapılan (stabil ERA ve/veya PDE-5i tedavisi alan) pilot randomize kontrollü bir çalışmada, seleksipag, 17 hafta sonra PVD'yi düşürmüştür.<sup>241</sup> 1156 hastanın dahil edildiği, olaya dayalı bir faz 3 RKC'de,<sup>248</sup> tek başına ya da ERA'lar ve/veya PDE-5i ile monoterapi ya da ikili tedavinin üzerine seleksipagin, bileşik morbidite ve mortalite sonlanım noktasını (her türlü nedenden ölüm, PAH'de kötüleşme nedeniyle hastaneye yatış, akciğer transplantasyonu ya da atriyal septostomi gerektirecek şekilde PAH'de kötüleşme, parenteral prostanoidler ya da sürekli O<sub>2</sub> başlanmasını gerektirecek şekilde PAH'de kötüleşme ve hastalık ilerlemesini içerir) %39 azaltabildiği gösterilmiştir (risk oranı 0,61; p< 0,0001).

Özgül ilaç monoterapilerinin etkinliğine ilişkin öneriler *Tablo 19'* da verilmiştir.

#### 6.3.3.5 Deneysel ilaçlar ve stratejiler

PAH tedavisinde kaydedilen ilerlemelere karşın, bu hastalarda işlevsel kısıtlılık ve sağkalım düzeyleri tatmin edici olmaktan uzaktır. PAH patogenezinde rolü olduğu iyi bilinen üç yolak vardır: endotelin, NO ve prostasiklin yolakları. Bu yolakları hedefleyen tedaviler, klinik uygulamaya ERA'lar, PDE-5i'ler ve prostanoidler olarak iyice yerleşmiştir. Semptomları ve prognozu daha da düzeltebilmek için, farklı biyopatolojik yolakları hedefleyen ek tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. Bu yeni üç yolak üzerinde yapılan araştırmalar tatmin edici sonuçlar vermemiştir. Bu yolaklar için çalışılan ilaçlar: inhale vazoaaktif intestinal peptid, tirozin kinaz inhibitörleri (trombosit kökenli büyüme faktörü inhibitörleri) ve serotonin antagonistleridir. Aşağıda sözü edilecek diğer ilaçlar ise, henüz gelişme aşamasındadırlar. Bunlar: rho-kinaz inhibitörleri, vasküler endotel büyüme faktörü reseptör inhibitörleri, anjiyopietin-1 inhibitörleri ve elastaz inhibitörleridir. Hayvan modellerinde gen tedavisi stratejileri denenmiştir. Monokrotalin sıçan modelinde kök hücre tedavisinin etkili olduğu kanıtlanmıştır ve halen bu tedavinin etkinliği PAH hastalarında kanıtlanmaya çalışılmakta ve doz belirleme araştırmaları yapılmaktadır. Tartışmalı bir çalışmada, radyofrekans ablasyon kateteri ile PA denervasyonunun olumlu etkisi ilk kez gösterilmiştir.<sup>242,243</sup>

#### 6.3.4 Kombinasyon tedavisi

İki ya da daha fazla ilaç sınıfının aynı anda kullanıldığı kombinasyon tedavisi, sistemik hipertansiyon ve kalp yetersizliği tedavisinde başarılı şekilde kullanılmıştır. Özgül ilaçlar, hastalıkla ilgili olduğu bilinen üç ayrı sinyal yoluna yöneltilenleceğinden, kombinasyon PAH tedavisi için cazip bir seçenektir: prostasiklin yolu (prostanoidler), endotelin yolu (ERA'lar) ve NO yolu (PDE-5i'ler ve sGC'ler).

Kombinasyon tedavisi ile deneyim artmaktadır ve son dönemde, kombinasyon tedavisi uygulanan, 858 hastayı içeren altı RKC'nin bir meta analizi yayınlanmıştır.<sup>244</sup> Kontrol grubuna göre, kombinasyon tedavisi, klinik tablonun kötüleşme riskini azaltmış {görece risk [RR] 0,48 [%95 güven aralığı (CI) 0,26; 0,91], p= 0,023}, 6DYM sonucunu anlamlı ölçüde, 22 m artırmış ve

ortalama PAB, SğAB ve PVD'yi düşürmüştür. Ciddi istenmeyen olay insidansı iki grupta benzer bulunmuştur [RR 1,17 (%95 CI 0,40; 3,42), p= 0,77]. Tüm nedenlere bağlı ölümden azalma istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Bununla birlikte, PAH ilaçları ile yapılan RKC'lerde mortalite insidansı göreceli olarak düşüktür ve istatistiksel anlamlılık elde edebilmek için birkaç bin hastalık örneklem boyutu gerekebilir.<sup>244</sup>

Kombinasyon tedavisi ardışık olarak ya da başlangıçta (önden) uygulanabilir.

Ardışık kombinasyon tedavisi, hem RKC'lerde hem de klinik uygulamada en yaygın kullanılan stratejidir: yetersiz klinik yanıt alınan olgularda ya da kötüleşme görülen olgularda, monoterapiye, ikinci ve ardından üçüncü bir ilaç eklenir. Klinik sonuçların yeterliliğini değerlendirmeye yönelik, yapılandırılmış ileriye yönelik bir program ise, tedavi hedefleri olarak bilinen prognostik göstergeleri kullanan, hedefe yönelik tedavi adı verilen bir stratejidir. Yalnızca hedeflere ulaşıldığında tedavinin yeterli olduğu düşünülür. Hedefe yönelik tedavi ve yapılandırılmamış yaklaşımlar arasındaki en önemli fark, stabilizeşen ya da hatta hafif iyileşme gösteren hastaların, tedavi hedeflerine ulaşılmadığı takdirde ek tedavi almaya devam edebiliyor olmasıdır. Hedefe yönelik tedavi stratejisinde, DSÖ-FS I ya da II ve dinlenme Kİ'si ve/veya NT-proBNP plazma düzeylerinin normalleşmeye yaklaşması gibi farklı hedefler kullanılır. Son dönemde yapılan bir çalışmada, bu hedeflere ulaşan hastalarda, ulaşmayanlara kıyasla prognoz daha iyi olduğü gösterilmiştir.<sup>97</sup>

DSÖ-FS'ye göre PAH için başlangıçta kombinasyon tedavisi ve ardışık kombinasyon tedavisi için özgül ilaçların kullanımına ilişkin öneriler ve kanıtlar, sırasıyla, *Tablo 20* ve *Tablo 21'* de sunulmuştur.

**Tablo 20 Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfına göre PAH için (I. Grup) başlangıçta kombinasyon tedavisinin etkinliğine ilişkin öneriler. Sıralama dereceye göre**

Ölçüm/ tedavi	Sınıf <sup>a</sup> -Düzye <sup>b</sup>						Kaynak <sup>c</sup>
	DSÖ-FS I		DSÖ-FS III		DSÖ-FS IV		
Ambrisentan + tadalafil <sup>d</sup>	I	B	I	B	IIb	C	247
Diğer ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C	-
Bosentan + sildenafil + iv epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	246
Bosentan + iv epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	198, 245
Diğer ERA ya da PDE-5i + sc treprostinil			IIb	C	IIb	C	-
Diğer ERA ya da PDE-5i + diğer iv prostasiklin analogları			IIb	C	IIb	C	-

ERA = endotelin reseptör antagonisti; iv = intravenöz; PDE-5i = fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü; RKC = rastgele yöntemli kontrollü çalışma; sc = subkütan; DSÖ-FS = Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

<sup>d</sup>RKC'lerinde primer son nokta olarak klinik başarısızlığa kadar geçen süre olan ya da tüm nedenlere bağlı ölümden azalma (ileriye yönelik tanımlanan) sağladığı gösterilmiş ilaçlar.

**Tablo 21 Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfına göre PAH için (I. Grup) ardışık kombinasyon tedavisi etkinliğine ilişkin öneriler. Sıralama, dereceye ve alfabetik sıraya göre**

Ölçüm/ tedavi	Sınıf-Düzye <sup>b</sup>						Kaynak <sup>c</sup>
	DSÖ-FS I		DSÖ-FS III		DSÖ-FS IV		
Sildenafille eklenen masitentan <sup>d</sup>	I	B	I	B	IIa	C	201
Bosentana eklenen riosigat	I	B	I	B	IIa	C	214
ERA ve/veya PDE-5i'ye <sup>d</sup> eklenen seleksipag <sup>e</sup>	I	B	I	B	IIa	C	241, 248
Epoprostenole eklenen sildenafil	-	-	I	B	IIa	B	209
Sildenafil ya da bosentana eklenen inhale treprostiniil	IIa	B	IIa	B	IIa	C	237
Bosentana eklenen inhale iloprost	IIb	B	IIb	B	IIb	C	230, 231
Bosentana eklenen tadalafil	IIa	C	IIa	C	IIa	C	211
Sildenafille eklenen ambrisentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C	249
Epoprostenole eklenen bosentan	-	-	IIb	C	IIb	C	250
Sildenafille eklenen bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C	251, 252
Bosentana eklenen sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C	252
Diğer ikili kombinasyonlar	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Diğer üçlü kombinasyonlar	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Sildenafil ya da diğer PDE-5i'ye eklenen riosigat	III	B	III	B	III	B	215

ERA = endotelin reseptör antagonisti; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PDE-5i = fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü; RKÇ = rastgele yöntemli kontrollü çalışma; DSÖ-FS = Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

<sup>d</sup>RKÇ'lerinde primer son nokta olarak klinik başarısızlığa kadar geçen süre olan ya da tüm nedenlere bağlı ölüme (İleriye yönelik tanımlanan) azalma sağladığı gösterilmiş ilaçlar.

<sup>e</sup>Bu ilaç, bu kılavuzun yayımlandığı sırada EMA onaylı değildi.

Başlangıçta ya da önden kombinasyon tedavisinin mantığı, PAH'nin, mortalitesinin birçok malignite türü ile benzer olması yanısıra malignitelerin ve bazı kritik hastalıkların (kalp yetersizliği, malign hipertansiyon) tedavisinin basamaklı tedavi olmaktan çok başlangıçta kombine ilaçlarla kombinasyon tedavisiyle tedavi edildiği gerçeğine dayanmaktadır. Başlangıçta kombinasyon

tedavisiyle RKÇ'lerden elde edilen deneyim, küçük çaplı BREATHE-2 (Web Tablosu VID) çalışmasıyla başlamıştı. Bu çalışmada başlangıçta, epoprostenol ve bosentan kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda, tek başına epoprostenol ile tedavi edilenlere kıyasla anlamlı herhangi bir fark gösterilememiştir.<sup>198</sup> Yeni bir araştırmada, daha önce tedavi almamış 23 PAH hastası, epoprostenol ve bosentan başlangıç kombinasyonu ile tedavi edilmiş ve geçmişte epoprostenol ile tedavi edilmiş olan bir kontrol grubuyla eşleştirilerek karşılaştırılmıştır.<sup>245</sup> Çalışmada, başlangıçta kombinasyon tedavisi grubunda, PVD'de istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha büyük bir azalma ortaya konmuştur. Ancak, bu hemodinamik yarar, sağkalım ya da transplantsız sağkalımda istatistiksel açıdan anlamlı bir farka dönüşmemiştir. 19 DSÖ-FS III ve IV hastada başlangıçta üçlü kombinasyonla yapılan bir pilot çalışma, ağır PAH hastalarında, önden üçlü kombinasyon tedavisinin uzun süreli yararları için ön kanıt sağlamıştır.<sup>246</sup> Son dönemde yapılan, çok merkezli, çok uluslu, kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (Web Tablosu VID), yeni DSÖ-FS II ve III PAH hastalarında, ilk seçenek tadalafil ya da ambrisentan monoterapisi ile tadalafil ve ambrisentanla başlangıçta kombinasyon tedavisi karşılaştırılmıştır.<sup>247</sup> Primer son nokta, klinik yetersizlik olaylarının bileşimi olmuştur (ölüm, hastaneye yatış, PAH ilerlemesi ve tatmin edici olmayan klinik durumu içerir). Çalışma, kombinasyon grubundaki olaylarda %50 azalmayla olumlu sonuçlanmıştır. Ayrıca, egzersiz kapasitesi, tatmin edici klinik yanıt oranı ve NT-proBNP plazma düzeylerinde düzelmeler gözlenmiştir.<sup>247</sup>

### 6.3.5 İlaç etkileşimleri

Web Tablosu VII'de PAH hastalığında kullanılan hedefe yönelik 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. Ayrıca, her bileşiğin, güncel resmi prospektüsü de okunmalıdır.

Bosentan sitokrom P450 izoenzimleri CYP3A4 ve CYP2C9'u indükleyici etki yapar. Bu izoenzimler tarafından metabolize edilen ilaçlar bosentan ile birlikte uygulandığında plazma konsantrasyonları düşecektir. Bosentan da bu enzimler tarafından metabolize edilir; dolayısıyla bu enzimlerin inhibisyonu plazma bosentan konsantrasyonunda artışa neden olabilir. Web Tablosu VII'de gösterilen etkileşimlerin yanı sıra, güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün (ketokonazol, ritonavir) ve/veya bir CYP2C9 inhibitörünün (örn. amiodaron, flukonazol) bosentan ile kombinasyon halinde uygulanması, bosentanın plazma düzeylerinde anlamlı bir artışa neden olabilir ve bu nedenle kontrendikedir. Teorik olarak bosentanla itrakonazol, takrolimus, sirolimus, karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, dapson ve sarı kantaron (St John's Wort) arasında da etkileşimler olabilir.

Sildenafil sitokrom P450 izoenzimleri CYP3A4 (majör yol) ve CYP2C9 (minör yol) tarafından metabolize edilmektedir. CYP3A4 substratlarıyla ve inhibitörleriyle 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 indükleyiciler sildenafil düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olabilir. Zayıf bir CYP3A4 inhibitörü olan taze greylift suyuyla sildenafil düzeylerinde hafif bir artış olur.

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

### 6.3.6 Balonlu atriyal septostomi

İnteratriyal sağ-sol şant oluşturulması sağ kalp odacıklarındaki basıncı azaltabilir ve SV önyükünü ve kalp debisini artırabilir.<sup>253,254</sup> Bunun yanında, bu işlem arteriyel O<sub>2</sub> desatürasyonuna rağmen sistemik O<sub>2</sub> taşıma kapasitesini artırır<sup>253</sup> ve sempatik hiperaktiviteyi azaltır. Önerilen teknik, aşamalı dilatasyon uygulanan balonlu atriyal septostomidir; bu teknikle hemodinamik durumda ve semptomlarda orijinal blade tekniğine eşdeğer düzelleme sağlanmaktadır; ancak risk daha azdır. Diğer teknikler, deneysel olarak değerlendirilmektedir.<sup>255</sup>

Girişim öncesinde dikkatli bir risk değerlendirmesi, mortalite riskini azaltmaktadır. Başlangıçta ortalama SğAB değeri >20 mmHg, dinlenme konumunda O<sub>2</sub> satürasyonu ise oda havasında <%85 olan son evre hastalarda balonlu atriyal septostomi (BAS) uygulanmamalıdır. BAS uygulaması öncesinde hastalar, iv inotrop ilaç desteği ile optimum tedavi alıyor olmalıdırlar. Araştırma sonuçları ilaç tedavisine yanıt vermeyen, ya da şiddetli senkop benzeri semptomlarla seyreden DSÖ-FS IV sağ kalp yetmezliği bulunan hastaların bu işlemde yarar görebileceğini düşündürmektedir.<sup>253</sup> Bu işlem, maksimum ilaç tedavisiyle tatmin edici klinik yanıt alınmayıp akciğer transplantasyonu bekleyen, ya da ilaç tedavisi uygulama olanağı bulunmayan hastalarda düşünülebilir. Çalışmalar, KI'de sağlanan düzelenin SğAB'yi düşürdüğünü ve 6DYM sonucunu olumlu etkilediğini göstermektedir.<sup>253,254</sup> BAS'nin uzun süreli sağkalım üzerindeki etkileri RKÇ'lerde gösterilmemiştir.<sup>253,254</sup> Bu işlem, sadece BAS, deneyimi olan merkezlerde uygulanması gereken, palyatif ya da geçici bir yöntem olarak ele alınmalıdır.<sup>256</sup> BAS çok nadir yapıldığından, tedavi algoritmasına dahil edilmemiştir (Şekil 2).

### 6.3.7 İlerlemiş sağ ventrikül yetersizliği

#### 6.3.7.1 Yoğun bakım ünitesi tedavisi

PH hastalarında, eşlik eden ek hastalıklar (majör cerrahi dahil), sağ kalp yetersizliği varsa ya da her ikisi birlikteyse, tedavi yoğun bakım ünitesinde (YBU) yapılmalıdır. Fransa'daki bir seride, yoğun bakım ünitesine kabul edilen PAH hastaları arasındaki %41'lik mortalite oranı<sup>257</sup> zayıf prognozu vurgulamaktadır. Bu yüzden, tedavisi yoğun bakım ünitesinde yapılması gereken PAH hastalarının tedavisi, mümkün olduğu ölçüde, uzmanlaşmış merkezlerde uygulanmalıdır. Temel takip, hayati belirtiler (kalp atım hızı, kan basıncı, vücut sıcaklığı ve O<sub>2</sub> satürasyonu), idrar üretimi, santral venöz basınç, santral venöz O<sub>2</sub> satürasyonu ve kan laktat seviyelerini içerir. Santral venöz O<sub>2</sub> satürasyonun düşük (<%60) olması, laktat düzeylerinde artış ve idrar çıkışında azalma ya da durma ile birlikteyse, yakında bir sağ kalp yetersizliğinin ortaya çıkacağına işaret eder. Belirli durumlarda, kapsamlı hemodinamik takip sağlamak için, bir sağ kalp kateteri yerleştirilmesi gerekebilir. PH ve SğV yetersizliği olan hastaların yoğun bakım ünitesi tedavisinin temel ilkeleri şunları içerir: tetikleyici faktörlerin tedavisi (anemi, aritmiler, enfeksiyonlar ya da diğer eşlik eden hastalıklar gibi), sıvı dengesinin sağlanması (genelde iv diüretiklerle), SğV artyükünün azaltılması (genellikle parenteral prostasiklin analoglarıyla, ancak bazen de diğer PAH ilaçlarıyla), inotroplarla kalp debisinin düzeltilmesi (SğV yetersizliğinin tedavisi için tercih edilen inotrop olan dobutamin ile) ve gerektiğinde, vazopresörlerle sistemik kan basıncının korunması.<sup>258-260</sup> SğV yetersizliği olan hastalarda, intübasyondan, sıklıkla hemodinamik kolapsa yol açtığı için, kaçınılmalıdır.

#### 6.3.7.2 Sağ ventrikül desteği

PH ve SğV yetersizliği olan seçilmiş hastalar için, veno-arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (EKMO) kullanımı düşünülmelidir. Venovenöz yaklaşım, oksijenasyonu iyileştirebilir ancak SğV yükünü düşürmez, bu nedenle bu hasta grubu için uygun değildir. Bu hastalarda EKMO kullanımında iki temel kavram vardır: iyileşmeye kadar geçici destek ve transplantasyona kadar geçici destek. İyileşmeye kadar geçici destek kavramıyla ilgili birkaç yayın bulunmaktadır.<sup>261</sup> Bu kavram yalnızca, gerçekçi iyileşme şansı içeren belli bir tedavi yaklaşımına uygun olan hastalar için mantıklıdır. Ancak EKMO'nun, özellikle uyanık hastalarda kullanıldığında, transplantasyona kadar geçici destek olarak başarılı kullanımına ilişkin birkaç yayın vardır.<sup>261-263</sup> Alternatif bir yaklaşım, pulmoner dolaşıma pompasız bir aygıt bağlanmasını içerir.<sup>264,265</sup> Bu işlemlerin tümü yalnızca, yüksek düzeyde uzmanlaşmış merkezlerde uygulanmaktadır.

### 6.3.8 Transplantasyon

Ağır PAH'ta hastalık hedefli tedavinin ortaya çıkışıyla, hastaların transplantasyon için sevkii azalmakta ve gecikmektedir.<sup>256</sup> İlaç tedavisi uygulanan hastalarda uzun süreli sağkalım kesin değildir. Transplantasyon bu tedaviyle başarılı sonuç alınamayan ve DSÖ-FS III ya da IV'de kalan hastalarda önemli bir seçenek olmaya devam etmektedir.<sup>96,107</sup> Sevkii gecikmesi ve organ donörlerinin yetersizliği nedeniyle bekleme süresinin uzaması, bekleme listesindeki hastaların mortalitesini artırmakta ve geçen bu sürede hastalık ağırlaşmaktadır.

PAH'de transplantasyonun ardından, toplam 5 yıllık sağkalımın %45-50 olduğu düşünülmektedir; kanıtlar yaşam kalitesinin iyi olmaya devam ettiğini gösteriyordu.<sup>266</sup> Daha yeni veriler, sağkalımın 5 yılda %52-75'e ve 10 yılda %45-66'ya kadar çıktığını göstermektedir.<sup>267-269</sup>

Yukarıdaki bilgiler ışığında, başlangıç monoterapisine klinik yanıt yetersizse akciğer transplantasyonu için uygunluğu erken değerlendirmek makul gözükmektedir. Maksimum kombinasyon tedavisindeki bir hastada klinik yanıt yetersiz olduğu saptanın saptanmaz sevkii etmek de onaylanmıştır (Şekil 2). Aynı zamanda, prognoz alta yatan duruma göre farklılık gösterdiğinden, PAH etiyojisi de karar almada yardımcı olabilir. Aslında, BDH ile ilişkili PAH'ta prognoz, prostanoit tedavisi uygulansa bile İPAH'tan daha kötüdür; öte yandan DKH ile ilişkili PAH hastalarında sağkalım daha iyidir. Etkili ilaç tedavileri bulunmaması nedeniyle en kötü prognoz PVOH ve PKH hastalarında gözlemlenmektedir ve bu hastalar tanı konulur konulmaz transplantasyon listesine alınmalıdır.

PAH için hem kalp-akciğer, hem de çifte akciğer transplantasyonu yapılmaktadır, ancak SğV sistolik işlev bozukluğu ve/veya SV diyastolik işlev bozukluğu için geriye dönüşsüz eşik değerlerin ne olduğu bilinmemektedir. Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyon Kayıtları'ndaki rakamların gösterdiği gibi, günümüzde tüm dünyada hastaların büyük çoğunluğuna iki taraflı akciğer transplantasyonu uygulanmaktadır.<sup>270</sup> Basit şantlara bağlı Eisenmenger sendromlu hastalar, izole akciğer transplantasyonu ve kardiyak defektin onarımı yoluyla ya da kalp-akciğer transplantasyonu ile tedavi edilmektedir.<sup>266</sup>

Kayıt verileri, ventriküler septal defekt ile ilişkili PH hastalarında kalp-akciğer transplantasyonunun sağkalım faydasını başlangıçta desteklemiş olsa da,<sup>271</sup> izole bilateral akciğer transplantasyonu ile deneyim artmıştır. Daha yeni veriler, izole bilateral akciğer transplantasyonu ile defekt onarımı kombinasyonunu desteklemektedir.<sup>272</sup>

Son dönemdeki raporlar, veno-arteriyel EKMO'nun, uyanık ve son evre PH hastalarında, akciğer transplantasyonuna kadar geçici destek olarak uygulanabileceğini göstermektedir.<sup>263</sup>

**Tablo 22 Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfına göre PAH için (I. Grup) yoğun bakım ünitesi tedavisi, BAS ve akciğer naklinin etkinliğine ilişkin öneriler**

Ölçüm/ tedavi	Sınıf <sup>a</sup> -Düzye <sup>b</sup>				Kaynak <sup>c</sup>		
	DSÖ-FS II		DSÖ-FS III			DSÖ-FS IV	
Kalp atım hızı yüksekse (>110/dk), kan basıncı düşüğe (SKB<90 mmHg), idrar çıkışı azalmışsa ve eşlik eden hastalığa bağlı olsun ya da olmasın laktat düzeyleri artmışsa PH hastalarının YBÜ'de tedavisi önerilir.	-	-	-	-	I	C	257
Hipotansif hastalarda inotropik destek önerilir.			I	C	I	C	
Maksimum ilaç tedavisine rağmen klinik yanıt yetersizse hemen akciğer nakli önerilir.	-	-	I	C	I	C	270
Maksimum ilaç tedavisinin başarısız olmasının ardından, yapılabiliyorsa balonlu atriyal septostomi düşünülebilir.			IIb	C	IIb	C	253, 254

PH = pulmoner hipertansiyon; DSÖ-FS = Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı; SKB = sistolik kan basıncı; BAS = balonlu atriyal septostomi.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

### 6.3.9 Tedavi algoritması

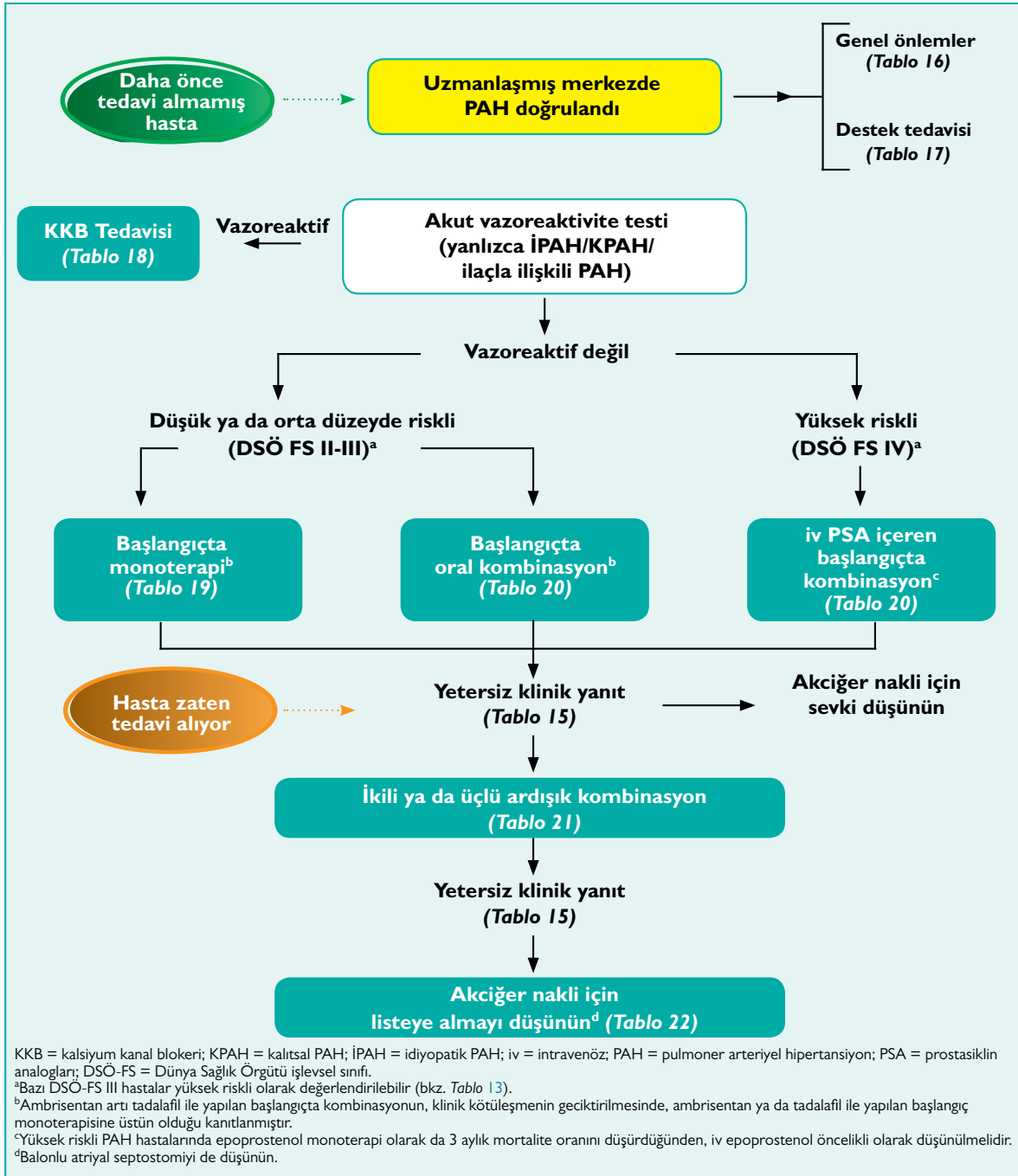
PAH hastaları için tedavi algoritması Şekil 2'de görülmektedir. PAH tedavileri için öneri sınıfları ve kanıt düzeyleri, Tablo 19 (monoterapi), 20 (başlangıçta kombinasyon tedavisi), 21 (ardışık kombinasyon tedavisi) ve 22'de (YBÜ ve girişimler) gösterilmiştir. Tedavilere alınan klinik yanıtların tanımları Tablo 15'te bildirilmiştir. PAH'ye tedavi yaklaşımının, çeşitli hastaneler ve klinik ortamlarda, tedavi seçeneklerinin yerel olarak mevcut olup olmadığına (ve

uzmanlaşmaya) bağlı olarak farklılık gösterebileceği bilinmektedir. Buna göre, Tablo 19, 20, 21 ve 22'de, alternatif kanıt dayalı tedavi stratejileri için gerekli kanıtlar sağlanmaktadır. Bu Tablolarda yalnızca, resmi olarak PAH için onaylanmış ya da en az bir ülkede ruhsatlandırma süreci devam eden ilaçlar verilmiştir. RKÇ'lerdeki son noktalar için, uzmanlar tarafından etkililikle ilgili kanıt düzeyine göre dört seviyeli bir hiyerarşi, önerilmiştir.<sup>273,274</sup> Bu hiyerarşiye göre, RKÇ'lerinde primer son nokta, klinik başarısızlığa ya da klinik tablonun kötüleşmesine kadar geçen süre olan ilaçlar ya da ilaç kombinasyonları ile tüm nedenlere bağlı ölümden (ileriye yönelik tanımlanan) azalma sağladığı gösterilmiş olan ilaçlar Tablo 19, 20 ve 21'de dipnotla vurgulanmıştır. PAH tedavi algoritması diğer klinik gruplardaki hastalarda ve özellikle de 2. grup (SKH) ya da 3. grup (akciğer hastalıkları) ile ilişkili PH hastalarında uygulanamaz. Ayrıca, ağırlıklı olarak İPAH, KPAH, ilaca bağlı PAH ve BDH ya da DKH (cerrahi onarım yapılmış ya da yapılmamış) ile ilişkili PAH'ta farklı tedaviler RKÇ'lerle değerlendirilmiştir.

#### Tedavi algoritması tanımı (Şekil 2)

- Daha önce tedavi almamış PAH hastasında uzmanlaşmış merkezde tanının doğrulanmasının ardından, önerilen ilk yaklaşım, genel önlemlerin alınması ve gerektiğinde destek tedavisinin başlatılmasıdır (Tablo 16 ve 17).
- Akut vazoreaktivite testi yalnızca İPAH, KPAH ve ilaç ya da toksin kullanımına bağlı PAH hastalarında yapılmalıdır. Vazoreaktif hastalar, yüksek KKB dozlarıyla (giderek artan titrasyonla) tedavi edilmelidir; yeterli yanıt alınıp alınmadığı 3-4 aylık tedaviden sonra doğrulanmalıdır (Tablo 18). KKB tedavisine yeterli yanıt vermeyen hastalar, vazoreaktif olmayan hastanın tedavi stratejisine göre, onaylı PAH ilaçlarıyla tedavi edilmelidir.
- Akut vazoreaktivite testine yanıt vermeyen, düşük ya da orta düzeyde riskli olanlar (Tablo 13), başlangıçta monoterapi (Tablo 19) ya da başlangıçta oral kombinasyonla (Tablo 20) tedavi edilebilir.
- Başlangıçta monoterapi seçilirse, farklı bileşikler arasındaki bire bir karşılaştırmalar bulunmadığı için, ilk seçenek monoterapi konusunda kanıt dayalı öneriler yapmak mümkün değildir. Bu durumda, ilaç seçiminde, ruhsat durumu, prospektüs bilgisi, uygulama yolu, yan etki profili, aynı zamanda kullanılan tedavilerle potansiyel etkileşim, hasta tercihi, eşlik eden hastalıklar, hekim deneyimi ve maliyet gibi birçok faktör belirleyici olacaktır.
- Bire bir yapılan karşılaştırmada, ambrisentan artı tadalafil ile yapılan başlangıçta kombinasyon tedavisinin, ambrisentan ya da tadalafille yapılan başlangıç monoterapisine kıyasla klinik kötüleşmenin geciktirilmesi bakımından üstün olduğu ortaya konulduğundan, bu başlangıç kombinasyonunun öneri düzeyi yüksek tutulmuştur (Tablo 20).<sup>247</sup>
- Vazoreaktif olmayan ve daha önce tedavi almamış, yüksek riskli hastalarda (Tablo 13), iv prostasiklin analogları içeren başlangıçta kombinasyon tedavisi düşünülmelidir (Tablo 20). Yüksek riskli PAH hastalarında 3 aylık mortalite oranını düşürdüğünden, iv epoprostenol monoterapi olarak da, öncelikli olarak düşünülmelidir (Tablo 19).<sup>149</sup> Başlangıçta kombinasyon tedavisinin alternatif tipleri de düşünülebilir (Tablo 20).

- Başlangıçta kombinasyon tedavisi ya da başlangıçta monoterapiye klinik yanıt yetersiz olması halinde (Tablo 15), Tablo 21'e göre, ardışık ikili ya da üçlü kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Riosiguat ve PDE-5i kombinasyonu kontrendikedir.
- Ardışık ikili kombinasyon tedavisiyle klinik yanıtın yetersiz olması halinde, üçlü kombinasyon tedavisi denenmelidir (Tablo 20 ve 21).
- Başlangıçta monoterapi ya da başlangıçta kombinasyon tedavisine klinik yanıt yetersizse, akciğer transplantasyonu uygunluğu değerlendirilmelidir. Maksimum kombinasyon tedavisine rağmen klinik yanıt yetersizse, hasta hemen akciğer transplantasyonu için sevk edilmelidir. BAS, maksimum ilaç tedavisine rağmen kötüye giden hastalarda palyatif ya da geçici destek sağlayan bir işlem olarak ele alınmalıdır.



**Şekil 2** Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında (yalnızca I. gruptaki hastalar için; bkz. metindeki açıklama) kanıta dayalı tedavi algoritması.

### 6.3.10 Pulmoner arteriyel hipertansiyon komplikasyonlarının tanısı ve tedavisi

#### 6.3.10.1 Aritmiler

PAH hastalarında aritmiler giderek artan klinik bir sorun oluşturmaktadır. Özellikle, semptomatik atriyal aritmi varlığı, kötü prognoza işaret edebilir.<sup>275</sup> SKH bulunan kişilerin tersine, PAH hastalarında ventriküler taşikardi, ventriküler flutter ve ventriküler fibrilasyon gibi malign ventriküler aritmiler seyrek görülür. PAH hastalarında saptanan 132 kardiyak arrest olgusunu kapsayan bir seride, olguların yalnızca %8'inde ventriküler fibrilasyon gözlemlenmiştir.<sup>276</sup> Altı yıl boyunca izlenen 231 PAH ya da KTEPH hastasını kapsayan bir başka seride herhangi bir malign ventriküler aritmi bildirilmemiştir.<sup>275</sup> 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 ilişkilidir.<sup>275</sup> Supraventriküler aritmiler, K vitamini antagonistleriyle ya da yeni oral antikoagülanlarla oral antikoagülasyonun endikasyonlarından biridir. Refrakter vakalarda hem elektriksel kardiyoversiyon hem de radyofrekans ablasyonunun etkili olduğu kanıtlanmıştır.<sup>277</sup>

İleriye yönelik ve kontrollü veriler bulunmamasına karşın, bu bulgular, kardiyoversiyon sonrasında, stabil sinüs ritminin sürdürülmesinin PAH hastalarında önemli bir tedavi hedefi olduğunu düşündürmektedir. Stabil sinüs ritminin sağlanabilmesi için, etkinliğine ilişkin özgül veriler bulunmamakla birlikte, oral amiodaron gibi, negatif inotrop etkileri olmayan (etkileşimler için bkz. *Web Tablosu VII*) antiaritmik ilaçlarla profilaksi üzerinde de durulmalıdır.

#### 6.3.10.2 Hemoptizi

Hemoptizi, PH'nin bilinen bir komplikasyonudur, mortalite için bir risk faktörüdür ve KPAH, DKH ile ilişkili PAH ve KTEPH gibi özgül tiplerde daha sık görülmektedir. Hemoptizi şiddeti, hafiften, ani ölüme yol açan çok şiddetli düzeye kadar farklılık gösterir. Bildirilen prevalans, %1-6 arasında değişmektedir.<sup>278</sup> Bronşiyal arter embolizasyonu, şiddetli hemoptizi durumunda acil, sık görülen hafif ya da orta düzeydeki ataklarda ise elektif girişim olarak önerilmektedir. Hemoptizi, antikoagülan tedavisine kontrendikasyon oluşturabilir.

#### 6.3.10.3 Mekanik komplikasyonlar

PAH hastalarındaki mekanik komplikasyonlar genelde PA'nın ilerleyici genişlemesiyle ilişkilidir ve PA anevrizmalarını, sol ana koroner arter, pulmoner venler, ana bronşlar ve rekürren larengal sinirler gibi farklı intratorasik yapıların yırtılmasını, diseksiyonunu ve kompresyonunu içerir.<sup>279-281</sup> Semptomlar ve bulgular özgül değildir ve farklı komplikasyonlara göre değişir: göğüs ağrısı (angina benzeri ya da değil), dispne, bölgesel akciğer ödemi ve ani ölüm. Kontrastlı ve yüksek çözünürlüklü BT taraması, mekanik komplikasyonların saptanması için en iyi görüntüleme yöntemidir.

PA anevrizmaları, psödoanevrizmalar ve diseksiyon olgularında tedavi seçenekleri tam olarak belirlenmemiştir.<sup>279,280</sup>

PH varlığında geleneksel bir cerrahi yaklaşımın endikasyonları ile sonuçları bilinmemektedir ve bu nedenle tahmini riskler çok

yüksek olabilir. Perkütan yaklaşımda (stent takma), çoğunlukla ana ve lobar PA'nın erken dallanmasıyla ilgili teknik sorunlarla karşılaşılır. Olası bir yaklaşım, ikili akciğer ya da kalp-akciğer transplantasyonudur, ancak bu çözüm yalnızca kronik olarak stabil olgularda uygulanabilir ve endikasyonu net değildir. Sol ana koroner arter kompresyonu olan hastalarda, perkütan stent takılabilir.<sup>282</sup>

### 6.3.11 Yaşam sonu bakımı ve etik konular

PH'nin klinik gidişi, arada akut dekompanseasyon ataklarının yer aldığı ilerleyici kötüleşmeyle seyredir. 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, hastaların geleceğe ilişkin planlar yapması, korku, kaygı ve isteklerini tartışma olanağı sağlaması nedeniyle kaliteli bakım açısından son derece önemlidir. İlk tanı sırasında prognozu tartışma fırsatı yaratılmalıdır. Ağır PH'de kardiyopulmoner resüsitasyonun sonuçlarının kötü olabileceğinin hasta tarafından bilinmesi, resüsitasyon uygulanmaması yönünde tercih şansı verebilir. Bu da hastaların yaşamlarının sonunda kendi tercihleri doğrultusunda bakılmalarını sağlayabilir.

Yaşamın sonuna yaklaşan hastaların tüm gereksinimlerinin çok disiplinli bir ekip tarafından sık sık değerlendirilmesi gerekir. Solunum sıkıntısı yaratan semptomların kontrol altına alınmasına ve gereksiz ilaçlar kesilirken, uygun ilaçların başlatılmasına dikkat edilmelidir. Kaliteli psikolojik, sosyal ve ruhsal destek de önemlidir. Gereksinimleri PH ekibinin uzmanlık alanının dışında olan hastalarda palyatif bakım uzmanlarına danışılmalıdır.

PH, yaşamı ciddi ölçüde kısıtlayan bir hastalıktır. Psikolojik ve sosyal desteğe ek olarak, gerektiğinde destek bakım uzmanlarına sevk ile proaktif gelişmiş bakım planlanmalıdır.

## 7. Özgül pulmoner arteriyel hipertansiyon alt grupları

### 7.1 Pedyatrik pulmoner arteriyel hipertansiyon

PH, neonatal dönemden erişkinliğe kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Pedyatrik PH'nin, erişkin PH'sinde bulunmayan, prenatal etiyolojik faktörler, akciğer gelişiminde postnatal parankimal ve vasküler anormallikler gibi kendine özgü bazı özellikleri vardır.<sup>283</sup> Epoprostenol döneminden önce çocuklarda prognoz daha kötüydü. Erişkinlerdeki 2,8 yıllık medyan sağkalımla kıyaslandığında, çocuklarda bu süre 10 aydır. Ancak yeni hedefli tedavilerle prognoz önemli ölçüde iyileşmiştir.<sup>9,284</sup>

Kayıtlardan elde edilen son veriler, pediyatrik PH prevalansı ve insidansına ışık tutmuştur. Hollanda'da, İPAH insidansı ve prevalansı, bir milyon çocukta sırasıyla, 0,7 ve 4,4'tür.<sup>285</sup> İngiltere'de, yıllık milyonda 0,48 İPAH olgusu ve milyonda 2,1 prevalans ile benzer rakamlar gözlemlenmiştir.<sup>286</sup> Çocukları içeren<sup>284</sup> ya da özel olarak pediyatrik hastalara ayrılmış<sup>287</sup> ulusal ve geniş ölçekli kayıtlarda, en yaygınları İPAH, KPAH ve DKH-PAH olmak üzere farklı PH etiyolojileri tanımlanmıştır. Ancak, solunum hastalıklarıyla ilişkili PH de önemlidir ve olduğundan az bildirilmiş olabilir.<sup>287</sup>

2009 Dana Point sınıflamasında, pediatrik nedenlerin çoğu olsa da, pediatrik etiolojilerin daha iyi açıklanması gerektiği düşünülmüştü. Geçtiğimiz dönemde 10 farklı pediatrik PH alt grubu ile 2011 Panama sınıflaması önerilmiştir.<sup>289</sup> 2013 Nice sınıflamasında, çocuklara özel, doğuştan ve edinsel sol kalp giriş/çıkış yolu tıkanıklığı ve segmentel PH gibi yeni gruplar ve etiolojiler yer almaktadır.<sup>9</sup> Bu sınıflamada PAH ile ilişkili doğuştan sistemik-pulmoner şantların (*Web Tablosu II*) ve gelişimsel akciğer hastalığının (*Web Tablosu III*) klinik (*Tablo 6*) ve anatomik-fizyopatolojik sınıflamanın sağlanmasına yönelik olarak, güncel ESC/ERS Kılavuzu için (*Tablo 4* ve *Web Tablosu I*) yeniden uyarlanmıştır.

PPHN, yine PAH grubunda yer almaktadır ancak çoğu olguda daha geçici seyre sahip özgül bir Tablo olduğu düşünüldüğünden (*Tablo 4* ve *Web Tablosu IV*) bir alt gruba yerleştirilmiştir.

### 7.1.1 Tanı

Yaygın semptomlar dispne, halsizlik ve yetersiz büyümedir. Senkop çocuklarda daha sık görülür, ancak açık SğV yetersizliği geç gelişir ve çocuk, SğV yetersizliği ortaya çıkmadan önce aniden ölebilir.<sup>284,287</sup> Son dönemde özgül çok kapsamlı tanısal incelemelerin yapılması önerilmektedir; İPAH tanısı kesinleştirilmeden önce, ender de olsa tüm diğer nedenler dışlanmalıdır.<sup>284</sup> Kapsamlı bir aile öyküsü gebelik, doğum ve postnatal döneme ilişkin ayrıntılar da dahil olmak üzere hastanın özgeçmişinin bilinmesi zorunludur.<sup>290</sup> Tanı, kalp kateterizasyonu ile doğrulanmalı ve vazoreaktivite testi yapılmalıdır. Son dönemdeki raporlarda, kalp kateterizasyonunun, erişkinlere kıyasla çocuklarda daha yüksek bir risk oluşturabileceği ileri sürülmektedir; daha erken yaş (<1 yaş) ve daha kötü FS (DSÖ-FS IV) risk faktörleridir. Kalp kateterizasyonunun uzmanlaşmış merkezlerde yapılması önerilmektedir.<sup>290</sup> Erişkin PH hastaları için genel tanısal algoritma şeması (*Şekil 1*) da farklı epidemiyolojiye bağlı bazı uyarlamalarla çocuklara da uygulanabilir.<sup>9</sup>

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da, SğV yetersizliğine ait klinik bulgular, semptomların ilerlemesi, DSÖ-FS III/IV ve artmış BNP düzeyleri, daha yüksek ölüm riskiyle ilişkili olarak kabul edilir. Çocuklarda, yetersiz büyüme, oPAB:sistemik arter basıncı oranı, SğAB>10 mmHg ve PVD indeksi >20 WU/m<sup>2</sup> gibi hemodinamik parametreler de daha yüksek ölüm riskiyle ilişkilendirilmiştir; 6DYM ise prognostik bir parametre değildir.

### 7.1.2 Tedavi

Pediatrik hastalarda rastgele yöntemli çalışmalar yetersizdir; bu da istikrarlı bir kılavuz ortaya konmasını zorlaştırmaktadır.<sup>291,292</sup> Erişkinlerde kullanılan (*Şekil 2*) benzer özgül bir tedavi algoritmasının yanı sıra, risk belirleyicileri ve risk sınıflaması da önerilmiştir.<sup>9</sup> Yanıt veren hastalarda KKB'ler kullanılmaktadır; ancak uzun süreli tedavide sonuç başarısız olabileceği için hastanın yakından izlenmesi zorunludur.

Epoprostenol endikasyonları erişkinlerdekine benzerdir. Optimum doz açısından hastalar arasında önemli farklar vardır ve bu nedenle dozun hastaya göre uyarlanması gerekmektedir.<sup>293,294</sup> İntravenöz iloprost ve trepostinil ile subkütan trepostinil,<sup>295</sup> kullanımı bildirilmiştir. Oral beraprost bazı ülkelerde kullanılmaktadır; ancak etkinlikle ilgili kanıt olmaması sorun

oluşturmaktadır. İn hale iloprostun uygulanması zordur; ancak bazı bildirimlerde, çoğunlukla diğer tedavilerle kombinasyon halinde etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>296</sup>

Bosentanın farmakokinetiği iki çalışmada değerlendirilmiştir.<sup>297, 298</sup> Çeşitli kontrolsüz çalışmalarda, erişkinlere benzer olumlu sonuçlar gösterilmiştir; 1 yıllık sağkalım oranları %80-90'dır.<sup>298</sup> Avrupa'da bir pediatrik formülasyon mevcuttur.<sup>299</sup> Ambrisentanla elde edilen veriler sınırlıdır ve halen bir çalışma devam etmektedir.

Sildenafil etkin olduğu gösterilmiştir<sup>300</sup> ve Avrupa'da, 1-17 yaş aralığındaki çocuklarda onaylanmıştır. Yüksek dozlar kullanıldığında artan mortalite endişeye yol açmıştır. Bu nedenle çocuklarda yüksek dozlar kullanılmamalıdır (günde üç kez kullanımda yüksek bireysel sildenafil dozları tavsiye edilmemektedir: 8-20 kg'lık vücut ağırlığında >10 mg/doz, kilosu >20 kg olan çocuklarda >20 mg/doz ya da bebeklerde ve küçük çocuklarda >1 mg/kg/doz).<sup>301</sup>

Tadalafil verileri de etkinliği akla getirmektedir;<sup>302</sup> çocuklar için özgül dozları tanımlamak üzere halen bir çalışma devam etmektedir.

Henüz bu alanda yeterli kanıt bulunamamasına karşın, giderek artan sayıda pediatrik hastaya kombinasyon tedavisi uygulanmaktadır.<sup>303</sup>

SğV dekompresyon stratejileri arasında atriyal septostomi,<sup>304</sup> patent duktus arteriyozus olgularında duktal stent yerleştirme<sup>305</sup> ve cerrahi Potts şantı yer almaktadır.<sup>306</sup> Transkateter Potts şantı oluşturulması da önerilmiştir.<sup>307</sup> Akciğer transplantasyonu, pediatrik PH hastaları için önemli bir seçenek olmaya devam etmektedir.

Çocuklar için özgül tedavi hedefleri ortaya konmalıdır. Bunların bir kısmı, çocuklarda tanımlı risk faktörlerinden çıkarımla oluşturulmuştur; ancak hala geniş kohortlarda geçerliliklerinin onayı gerekmektedir.<sup>9</sup> Son dönemde FS, TAPSE ve NT-proBNP tedavi hedefleri olarak kabul edilmiştir.<sup>308</sup>

Pediatrik PH'ye ilişkin öneriler *Tablo 23*'te bildirilmiştir.

**Tablo 23** Pediatrik pulmoner hipertansiyona ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
Pediatrik PH hastalarına özel etioloji grubunun tanı ve tanımlanması için bir PH tanısal algoritma tetkiki önerilmektedir. <sup>d</sup>	I	C	9,290
Pediatrik PH hastalarında, PAH'ye özgül bir tedavi algoritması önerilmektedir. <sup>d</sup>	I	C	9
Pediatrik PH hastalarında kombinasyon tedavisi düşünülmelidir.	IIa	C	295,298, 302
Pediatrik hastalara özel risk belirleyicileri düşünülmelidir.	IIa	C	9,308

PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PH = pulmoner hipertansiyon.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

<sup>d</sup>Bkz. Ivy D et al. J Am Coll Cardiol 2013;62(25):D117-D126.



## 7.2. Erişkin doğuştan kalp hastalığıyla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon

Erişkin DKH ile ilişkili PAH, klinik PH sınıflamasında I. grupta yer almaktadır (Tablo 4) ve çok heterojen bir hasta popülasyonunu temsil etmektedir. Erişkin DKH ile ilişkili PAH'si bulunan her hastayı daha iyi karakterize etmek için özgül bir klinik sınıflama (Tablo 6) ve bir de anatomik-fizyopatolojik sınıflama (Web Tablosu 1) sunulmuştur.<sup>13,309</sup> Patent duktus arteriyozus, sinüs venozus, atriyal septal defekt ya da parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisi gibi bazı malformasyonlar çoğu zaman açığa çıkmamakta ve hastalar yanlış bir şekilde İPAH hastası olarak sınıflanmaktadır. Bu nedenle, bu doğuştan anomaliler özellikle araştırılmalıdır.

Erişkinlerde görülen DKH olgularında PAH prevalansını değerlendiren herhangi bir çalışma yapılmadığı için pek az epidemiyolojik veri bulunmaktadır; ancak Avrupa'daki bir anket çalışmasında %5-10'luk bir rakam bildirilmiştir.<sup>310</sup> 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 tiplerinde olduğu gibi); bu da PVD artışına neden olur. PVD sistemik vasküler dirence yaklaşır (SVD) ya da onu geçerse, şant tersine döner (Eisenmenger sendromu).<sup>311</sup>

### 7.2.1. Tanı

Tablo 6'da belirtildiği gibi, erişkin PAH hastalarında klinik tablo farklılık gösterebilir. Eisenmenger sendromu, birden fazla sistemi ilgilendiren bir bozukluktur ve erişkin DKH olguları arasındaki en ağır PAH tipidir. Eisenmenger sendromundaki bulgular ve semptomların kaynağında PH, düşük arteriyel O<sub>2</sub> satürasyonu ve ikincil eritrositoz, trombositopeni ve bazen de lökopeni gibi hematolojik değişiklikler vardır. Semptomlar arasında başı çekenler dispne, halsizlik ve senkoptur. Şantın tersine dönmediği erişkin DKH ile ilişkili PAH hastalarında hafif ila orta düzeyde siyanoz ve eritrositoz 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 yaşlarına kadar bile hayatta kalabilmektedir.<sup>312</sup> İlaç tedavisi olanağı bulunamayan dönemlerde akciğer ya da kalp-akciğer transplantasyonu listelerine dahil edilen hastalardan, Eisenmenger sendromu bulunanlarda sağkalım İPAH'den daha iyidir: 3 yıllık sağkalım oranları tedavi edilmeyen İPAH'de %35 iken Eisenmenger sendromlu hastalarda %77'dir.<sup>313</sup> Son dönemde, farklı klinik gruplardan DKH'ye bağlı PAH hastalarında yapılan bir çalışmada (Tablo 6), en kötü sağkalım, defekt onarımı sırasında ya da Eisenmenger sendromuna kıyasla küçük/rastlantısal defektleri olan ya da yaygın sistemik-pulmoner şantları olan PAH hastalarında gözlenmiştir.<sup>314</sup> Sağkalımda düzelme, SgV işlevinin korunmasından kaynaklanabilir, bunun nedeni de, doğumda SgV'nin yeniden biçimlenmemesi ve hipertrofik olmaya devam etmesidir.<sup>315</sup> SgV sağdan-sola şantla da rahatlamakta, hipoksemi ve siyanoz olsa da kalp debisi sürdürülmektedir.

DKH hastaları arasında egzersiz toleransı en fazla bozulanlar Eisenmenger sendromlu hastalardır.<sup>314,316</sup>

DKH hastalarında (özellikle şant bulunmayanlarda) SKH'ye bağlı (2. grup, Tablo 4) ya da eş zamanlı akciğer hastalıklarına bağlı

(3. grup, Tablo 4) PH de gelişebilir. Bu gibi olgularda, bölüm 7.1.1'de belirtildiği gibi kapsamlı bir tanılama değerlendirme yapılması önerilmektedir.

### 7.2.2. Tedavi

Yaygın sistemik-pulmoner şantı olan hastalarda operasyona uygunluk düşünülebilir (Tablo 6). Başlangıç PVD'ye göre şant kapatılması için kriterler, mevcut literatür verilerine dayalı olarak önerilmiştir (Tablo 24).<sup>317-319</sup> Defekt tipi, yaş, PVD:SVD oranı ve Qp:Qs oranı, ek kriterlerdir.<sup>320</sup> Operasyona uygunluk değerlendirmesinde vazoreaktivite testinin, kapanış testinin ya da akciğer biyopsisinin yararına ilişkin ileriye yönelik hiçbir veri yoktur.<sup>320</sup> Eisenmenger sendromlu hastalarda cerrahi ya da perkütan girişim kontrendikedir ve benzer şekilde küçük/rastlantısal defektleri olan hastalarda yararsızdır.

DKH ile ilişkili PAH'ta, özellikle de Eisenmenger sendromlu hastalarda, ilaç tedavisi stratejisinde kanıt dayalı kabul edilmiş yaklaşımdan çok, ağırlıklı olarak uzmanların klinik deneyimleri temel alınmaktadır.<sup>311</sup> Bununla ilgili özgül bir tedavi algoritması önerilmiştir.<sup>309</sup>

DKH ile ilişkili PAH hastaları uzmanlaşmış merkezlerde tedavi edilmelidir. Hasta eğitimi, davranış değişiklikleri ve potansiyel tıbbi risk faktörlerinin farkına varılması tedavinin önemli boyutlarıdır.

DKH ile ilişkili PAH hastalarının klinik durumu, genel anestezi gerektiren kalp dışı ameliyatlara, dehidratasyon, akciğer enfeksiyonları ve yüksek irtifa gibi farklı durumlarda kötüleşebilir. Zorlayıcı egzersizden kaçınılması önerilmekte, ancak hafif aktivitelerin yararlı olduğu düşünülmektedir. Gebelik, gerek anne gerekse fetus açısından çok risklidir ve hasta gebelikten vazgeçirilmelidir. Bu nedenle etkin doğum kontrolü zorunludur. Progesteron temelli bileşiklerle etkileşim göz önüne alınarak, ERA alan hastalarda çifte doğum kontrolü endikedir.

Evde uzun süreli O<sub>2</sub> tedavisiyle, semptomlarda düzelme sağlanabilir, ancak en azından yalnızca gece uygulandığında hastalarda sağkalımı değiştirdiği gösterilememiştir.<sup>179</sup> Tutarlı bir biçimde arteriyel O<sub>2</sub> satürasyonunu artırdığı ve semptomları azalttığı gösterilen olgularda O<sub>2</sub> destek tedavisi önerilmektedir.

Eisenmenger sendromunda oral antikoagülan tedavisi tartışmalıdır: PA tromboz ve inme insidansının yüksek olduğu bildirilmektedir, ancak kanama ve hemoptizi riskinde artış da olabilir.<sup>321</sup> Bu konuda veri yoktur, bu nedenle de kesin önerilerde bulunmak olanaksızdır. Kalp yetersizliği bulguları olan ve hemoptizi gelişmeyen ya da yalnızca hafif şiddette hemoptizi bulunan PA trombozu hastalarında oral antikoagülasyon düşünülebilir.<sup>321</sup>

İkincil eritrositoz kanda yeterli O<sub>2</sub> taşınması ve dokulara iletilmesi açısından yararlıdır ve rutin flebotomiden kaçınılmalıdır. Hiperviskozite semptomları varsa, genellikle hematokrit >%65 olduğunda izovolemik replasmanla flebotomi yapılmalıdır. Demir eksikliği düzeltilmelidir. Eisenmenger sendromlu hastalarda KKB uygulamasını destekleyen yeterli kanıt yoktur. Ampirik KKB tedavisi tehlikelidir ve uygulanmamalıdır.

Eisenmenger sendromlu hastalarda özgül ilaç tedavisine ilişkin bir RKÇ vardır: DSÖ-FS III hastalarında 16 haftalık bosentan tedavisinin 6DYM sonucunu iyileştirdiği ve PVD'yi azalttığı gösterilmiştir. Bu hasta grubunda bosentanın, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi üzerinde yararlı etkisi olduğu ortaya konmuş olsa da, mortalite üzerine etkisi belirsizliğini korumaktadır.<sup>200</sup>

Uzun süreli (40 haftalık) izlemede kalıcı düzelme sağladığı görülmüştür.<sup>322</sup> Günümüzde Avrupa'da DSÖ-FS III Eisenmenger sendromlu hastalarda bosentan kullanılması onaylıdır.

Diğer ERA'lar<sup>323</sup> ve PDE-5i sildenafil<sup>314</sup> ve tadalafille<sup>324</sup> ilgili deneyimler, DKH ile ilişkili PAH ve Eisenmenger sendromlu hastalarda olumlu işlevsel ve hemodinamik sonuçlar alındığını ortaya koymaktadır.

Santral kateterler hastaları paradoks emboli ve sepsis riskiyle karşı karşıya bırakıyor olsa da, Eisenmenger sendromlu hastalarda iv epoprostenol kullanılmasının hemodinami ve egzersiz kapasitesi üzerinde olumlu etkileri bildirilmiştir.<sup>223</sup> Diğer prostanooidlerin kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Kombinasyon tedavisi konusunda yayımlanmış az sayıda veri vardır; ancak burada da İPAH'deki mantık geçerlidir.<sup>207,314</sup> Sistemik-pulmoner kardiyovasküler şantlarla birlikte görülen PAH'de, PAH tedavisinin operasyona uygunluk kriterlerini sağlamak ve (Tablo 24), defektin düzeltilmesine olanak vermek ("kapatıncaya kadar tedavi" kavramı) için kullanılması, mevcut verilerle desteklenmemektedir.

**Tablo 24 Süregelen sistemik-pulmoner şantlarla doğuştan kalp hastalığının düzeltilmesine ilişkin öneriler**

Öneriler			Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
PVDi (WU · m <sup>2</sup> )	PVD (WU)	Düzeltilbilir <sup>c</sup>			
<4	<2,3	Evet	IIa	C	317
>8	>4,6	Hayır	IIa	C	317
4-8	2,3-4,6	Üçüncü basamak merkezlerde bireysel hasta değerlendirmesi	IIa	C	317

PVD = pulmoner vasküler direnç; PVDi = pulmoner vasküler direnç indeksi; WU = Wood ünitesi.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

<sup>d</sup>Cerrahiye ya da intravasküler perkütan işleme.

İlaç tedavisine yanıt vermeyen bazı özel 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.<sup>309</sup>

DKH ile ilişkili PAH için öneriler Tablo 25'te sunulmuştur.

**Tablo 25 Doğuştan kalp hastalığıyla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyona dair öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
Bosentan, Eisenmenger sendromlu DSÖ-FS III hastalarında önerilmektedir.	I	B	200,322
Eisenmenger sendromlu hastalarda diğer ERA'lar, PDE-5i'ler ve prostanooidlerin de kullanılması düşünülmelidir.	IIa	C	223,314, 323,324
PA trombozu ya da kalp yetersizliği bulguları olan hastalarda önemli boyutlarda hemoptizi yoksa oral antikoagülasyon tedavisi düşünülebilir.	IIb	C	
Arteriyel O <sub>2</sub> satürasyonunda sürekli bir artış ve semptomlarda azalma sağlanabilen olgularda O <sub>2</sub> destek tedavisi düşünülmelidir.	IIa	C	179
Hiperviskozite semptomları varsa, genellikle hematokrit >%65 olduğunda izotonik replasmanla flebotomi düşünülmelidir.	IIa	C	183
Ferritin plazma düzeyleri düşük olan hastalarda takviye demir tedavisi düşünülebilir.	IIb	C	184
Eisenmenger sendromlu hastalarda kombinasyon ilaç tedavisi düşünülmelidir.	IIb	C	207,314
Eisenmenger sendromlu hastalarda KKB tedavisi önerilmemektedir.	III	C	189

KKB = kalsiyum kanal blokeri; ERA = endotelin reseptör antagonisti; PA = pulmoner arter; PDE-5i = fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü; DSÖ-FS = Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

### 7.3 Bağ dokusu hastalıklarıyla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon

SSc, sistemik lupus eritematozus, mikst BDH, daha az olarak da romatoid artrit, dermatomiyozit ve Sjögren sendromu gibi BDH'lerde PAH iyi bilinen bir komplikasyondur.<sup>325-329</sup> Avrupa ülkelerinde, İPAH'tan sonra en yaygın PAH tipi BDH ile ilişkili PAH'tır.<sup>10</sup> SSc, özellikle de sınırlı varyantı, Avrupa ve ABD'de PAH ile ilişkili başlıca BDH'yi oluşturmaktadır (sistemik lupus eritematozus, Asya'da daha yaygındır).<sup>325,329</sup> Geniş çaplı SSc hasta kohortlarında hemodinamik açıdan kanıtlanmış prekapiller PH prevalansı %5 ile 12 arasında değişmektedir.<sup>46,325,330,331</sup> Bu hastalarda, PH, interstisyel akciğer hastalığıyla ilişkili olabileceği gibi prekapiller arteriyelleri (PAH) ve postkapiller venülleri (PVOH) etkileyebilecek, izole pulmoner vasküler hastalığın bir sonucu olarak da gerçekleşebilir.<sup>326,332</sup> Ayrıca, bu hastalarda SKH'ye bağlı 2. grup pulmoner venöz hipertansiyon da bulunabilir.<sup>76,326,333</sup> Bu çok yönlü hastalık bağlamında, tedavi ona göre şekilleneceği için, hangi mekanizmanın söz konusu olduğunu saptamak belirleyici önem taşımaktadır.

### 7.3.1. Tanı

İPAH ile karşılaştırıldığında, BDH ve PAH bulunan hastalar çoğunlukla kadındır (kadın:erkek oranı 4:1), yaşları daha ileridir (tanı sırasında ortalama yaş >60), başvuruda eş zamanlı başka hastalıkları (interstisyel akciğer hastalığı, SKH) olabilir ve sağkalım süreleri daha kısadır.<sup>326,330,334-336</sup> İPAH ile karşılaştırıldığında SSC-PAH'de düzeltilmemiş ölüm riski 2,9'dur ve sonlanım açısından tahmin göstergeleri İPAH ile açıkça benzerdir.<sup>336</sup> Semptomlar ve klinik tablo, İPAH'a çok benzer ve İPAH bulunduğu düşünülen bazı hastalarda immünolojik tarama testleriyle BDH ile ilişkili PAH saptanabilmektedir. Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi, ilişkili interstisyel akciğer hastalığının ve/veya PVOH'nin değerlendirilmesi için faydalıdır.<sup>326,332,337</sup> SSC ile ilişkili PAH'de, izole DLCO azalması sık görülen bir anormalliktir.<sup>327,338</sup>

Asemptomatik SSC hastalarında, dinlenme konumunda ekokardiyografi tarama testi olarak önerilmektedir; ardından ekokardiyografi, DLCO ve biyobelirteçlerle yıllık tarama yapılır.<sup>325</sup> DETECT çalışmasında, SKK uygulanması gereken hastaları seçmek için iki adımlı bileşik bir skor önerilmiştir.<sup>327</sup> Tarama/erken tanı için özgül öneriler *Web Tablosu IX*'da verilmiştir. Semptom temelli taramaya kıyasla bu stratejilerin maliyet etkinliği netleştirilmemiştir. Diğer BDH'lerde semptomlar varsa ekokardiyografi önerilmektedir. Diğer PAH formlarında olduğu gibi, BDH ile ilişkili PAH'den kuşku edilen bütün olgularda tanıyı doğrulamak, ağırlık derecesini saptamak ve sol kalp hastalığını dışlamak için SKK önerilmektedir.

### 7.3.2 Tedavi

BDH ile ilişkili PAH hastalarının tedavisi, İPAH'ın tedavisinden daha karmaşıktır. Glukokortikosteroidler ve siklofosamid kombinasyonu ile bağışıklığı baskılayıcı tedavi sistemik lupus eritematozus ya da mikst BDH ile ilişkili PAH hastalarında klinik düzelmeye sağlayabilir.<sup>339</sup>

Olguların <%1'inde KKB tedavisine uzun süreli olumlu yanıt bildirilmiştir.<sup>189</sup> SSC'de, oral antikoagülasyonun uzun süreli risk:yarar oranı, artan kanama riski nedeniyle İPAH'takine kıyasla daha az olumludur.<sup>175</sup>

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

Bosentan, masitentan, sildenafil, riosigat ve subkütan treprostini ile gerçekleştirilen RKC'lere kaydedilmiş SSC hastalarını kapsayan alt grup analizlerinde olumlu etkiler saptanmıştır. Bu çalışmaların bir bölümünde, BDH ile ilişkili PAH alt grubundaki yanıtın boyutları İPAH grubundan daha düşüktür.<sup>340</sup> SSC ve genel mikroanjyopatisi bağlamında PAH tedavisi seçiminde, geçmiş/var olan parmak ülserleri gibi diğer vasküler hasar da dikkate alınmalıdır.

SSc-PAH'ta yapılan 3 aylık bir RKC'de, kesintisiz iv epoprostenol tedavisinin, egzersiz kapasitesi, semptomlar ve hemodinamik durumda düzelmeye sağladığı gösterilmiştir.<sup>222</sup> Bununla birlikte, geriye yönelik analiz SSC-PAH'ye kıyasla

İPAH'de, iv epoprostenolün sağkalım üzerinde daha iyi bir etkisi olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni, en azından kısmen, kardiyopulmoner tutulum gibi eşlik eden hastalıklar olabilir.

SSc, akciğer transplantasyonu için olası kontrendikasyon olarak düşünülmemelidir.<sup>341</sup> Cerrahi öncesi, sırası ve sonrasında SSc hastasının tedavisini optimize eden çok disiplinli bir yaklaşım önerilir.<sup>341</sup> Transplantasyon için endikasyonlar ve kontrendikasyonların, sindirim sistemi (gastroözofageal reflü hastalığı ve bağırsak hastalığı), kardiyak, renal ve cilt tutulumuna özellikle odaklanarak SSc özelliklerine göre uyarlanmalıdır.

BDH ile ilişkili PAH için öneriler *Tablo 26*'da bildirilmiştir.

**Tablo 26 Bağ dokusu hastalıklarıyla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyona ilişkin öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
BDH ile ilişkili PAH hastalarında İPAH hastalarına yönelik tedavi algoritmasının uygulanması önerilmektedir.	I	C	46
Sistemik sklerozu olan asemptomatik hastalarda, dinlenme konumunda ekokardiyografi tarama testi olarak önerilir; ardından ekokardiyografi, DLCO ve biyolojik belirteçlerle yıllık tarama yapılır.	I	C	46
BDH ile ilişkili PAH'den kuşku edilen tüm olgularda SKK önerilmektedir.	I	C	46,327
Oral antikoagülasyon, trombofilik predizpozisyon varlığında düşünülebilir ve her hastada bireysel olarak değerlendirilir.	IIB	C	175,339

BDH = bağ dokusu hastalığı; İPAH = idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; SKK = sağ kalp kateterizasyonu.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

## 7.4 Portal hipertansiyonla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon

Portal hipertansiyonla ilişkili PAH'ye yaygın olarak PoPH denir. Bu tablo, anormal pulmoner vazodilatasyon ve hipoksemiyle karakterize olan hepatopulmoner sendromla karıştırılmamalıdır.<sup>342</sup> Bununla birlikte, her iki durumun örtüştüğü olgular görülebilir.<sup>343</sup> Terimin de akla getirdiği gibi, PoPH portal hipertansiyon varlığıyla ilişkilidir; bir karaciğer hastalığının varlığıyla ilişkili olmayabilir. Bununla birlikte, sirotik karaciğer hastalığı portal hipertansiyonun uzak ara en yaygın nedeni olduğu için, PoPH ile en sık sızozlu hastalarda karşılaşılmaktadır. Portal hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %1-5'inde PAH gelişmektedir<sup>344</sup> ve risk, karaciğer hastalığının etiolojisinden ve hepatik işlev bozukluğundan büyük ölçüde bağımsız görünmektedir.<sup>345</sup> Bazı genetik risk faktörleri tanımlanmış olsa da,<sup>346</sup> portal hipertansiyon ve PH arasındaki patogenetik bağlantı hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

#### 7.4.1 Tanı

Genelde, PoPH bulgu ve semptomları, diğer çoğu PAH tipi ile benzer ya da aynıdır; efor sırasında ilerleyici dispne, başlıca yakınmadır. Klinik tablo, altta yatan karaciğer hastalığının varlığı ve ağırlık derecesiyle anlaşılabilir hale gelebilir. Portal hipertansiyon ve PH'nin bir arada olmasının, bu hastalarda PoPH bulunması anlamına gelmediği akıld tutularak, tanısız değerlendirme diğer PH tipleriyle aynı önerileri izlemektedir.<sup>344</sup> Hastalığın ağırlık derecesini, hemodinami profilini ve akciğer hastalığı, SKH ya da kronik tromboembolik hastalık gibi diğer potansiyel PH nedenlerini değerlendirmek için, SKK da dahil olmak üzere kapsamlı tanısız incelemeler gerekir. Grup olarak, PoPH hastalarının, İPAH'lı hastalardan daha yüksek Kİ ve daha düşük PVD'ye sahip olma eğilimi olsa da,<sup>347</sup> büyük ölçüde örtüşme mevcuttur.

#### 7.4.2 Tedavi

PoPH'li hastaların mortalite riski, en az İPAH'taki kadar yüksektir.<sup>347,348</sup> Bu hastalar, hem PAH hem de karaciğer hastalığı tedavisi için uzmanlaşmış merkezlerle sevk edilmelidir. Genel olarak, tedavi diğer PAH tiplerinin genel kurallarını izler; ancak dikkate alınacak önemli konular vardır. PoPH'li hastaların genelde yüksek kanama riski vardır ve bu hastalar için antikoagülasyon genellikle önerilmez. PoPH'li hastalarda hemodinamik durumu ve egzersiz kapasitesini olumsuz etkilediğinden, bu hasta popülasyonunda, portal basıncı düşürmek için sık kullanılan beta-blokerlerden kaçınılmalıdır.<sup>349</sup>

PoPH hastaları, hemen hemen PAH alanındaki tüm RKÇ'lerin dışında bırakılmıştır (13 PoPH hastasını içeren PATENT çalışması dışında). Anekdot niteliğindeki bildirimlerde, ERA'lar, PDE-5'ler, sGC uyarıcıları ve prostasiklin analoglarının bu hasta popülasyonunda kullanılabileceği ileri sürülmektedir.<sup>214,350-356</sup> Bu, bosentan gibi potansiyel olarak hepatotoksik ilaçları içerir; ancak bu bileşiğin, ağır karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda birikmeye eğilimli olduğu unutulmamalıdır (yani, Child-Pugh B ve C sınıfı).<sup>356</sup> Daha yeni ERA'ların (ambrisentan, masitentan), ilaçla ilişkili karaciğer toksisitesi daha düşük olduğundan, bosentana göre teorik avantajları vardır;<sup>194,201,357</sup> ama PoPH hastalarında her iki ilaç da sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

PH varlığı, karaciğer transplantasyonu uygulanan hastalarda özellikle önemlidir.<sup>358</sup> Yüksek KD varlığında normal ya da normale yakın PVD ile orta düzeyde PH genelde iyi tolere edilir ve transplantasyon sonrasında geri çevrilebilir olma eğilimindedir.<sup>359</sup> Buna karşın PAH, karaciğer transplantasyonu durumunda büyük bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Mayo Clinic'in bir serisinde, mortalite oranı, oPAB değeri  $\geq 50$  mmHg olan hastalarda %100 ve oPAB değeri 35 ile 50 mmHg arasında ve PVD değeri  $\geq 250$  dyn.s.cm<sup>-5</sup> olan hastalarda %50'dir.<sup>359</sup> Bu nedenle, karaciğer transplantasyonu için değerlendirilen hastaların, karşılık gelen klinik semptomları olmadığında bile PH bulguları için taranması gerekir. Geçmişte, belirgin PAH, karaciğer transplantasyonu için bir kontrendikasyon sayılıyordu; ancak anekdot niteliğindeki bildirimlerde, bu hastaların önceden PAH ilaçlarıyla tedavi edilmesinin, karaciğer transplantasyonu sonrası sonlanımı düzeltebileceği ileri sürülmektedir.<sup>360-363</sup> Henüz genel önerilerde bulunmaya olanak tanıyacak yeterli bulgu yoktur ve transplant

kararı, uzmanlaşmış merkezlerde, çok disiplinli ekipler tarafından verilmelidir. Birkaç uzmanlaşmış merkez, dikkatle seçilmiş hastalar için, kombine karaciğer-akciğer ya da karaciğer-kalp-akciğer transplantasyonu olanağı sunmaktadır.<sup>364</sup>

Portal hipertansiyonla ilişkili PAH için öneriler Tablo 27'de bildirilmiştir.

**Tablo 27 Portal hipertansiyonla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyona ilişkin öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
Semptomatik karaciğer hastalığı ya da portal hipertansiyonu olan hastalara ve tüm karaciğer nakli adaylarına PH bulguları için ekokardiyografik değerlendirme önerilmektedir.	I	B	344
Portal hipertansiyonla ilişkili PAH'si olan hastaların, her iki durumun tedavisi için, uzmanlaşmış merkezlerle sevk edilmesi önerilmektedir.	I	C	344
Portal hipertansiyonla ilişkili PAH hastalarına, karaciğer hastalığının ağırlık derecesi dikkate alınarak, diğer PAH tipleri bulunan hastalara yönelik tedavi algoritmasının uygulanması önerilmektedir.	I	C	214, 350–356
Portal hipertansiyonla ilişkili PH hastalarında antikoagülasyon önerilmemektedir.	III	C	365
PAH tedavisine iyi yanıt veren seçilmiş hastalarda karaciğer nakli düşünülebilir.	IIb	C	361–363
Karaciğer nakli, ağır ve kontrol edilmeyen PAH'si olan hastalarda kontrendikedir.	III	C	361–363

İPAH = idiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PH = pulmoner hipertansiyon.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

## 7.5 İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon

Yüksek aktiviteli antiretroviral tedavinin (HAART) kullanılması ve fırsatçı enfeksiyonların agresif yaklaşımla tedavi edilmesi, HIV enfeksiyonlu hastalarda yaşam beklentisinin artmasını sağlamıştır.<sup>366,367</sup> Bunun sonucunda, komplikasyon yelpazesinde, PAH dahil diğer uzun dönemli sorunlara doğru bir kayma olmuştur. HAART ile modern HIV tedavisinin, artan sağkalıma ve azalan HIV ile ilişkili PAH insidansına da yol açmış olmasıdır.<sup>368</sup> Birlikte ele alındığında, insidans ve sağkalım üzerindeki bu etkiler, geçtiğimiz yirmi otuz yılda, HIV enfeksiyonlu hastalarda PAH prevalansının stabilleşmesine yol açmıştır. Bir popülasyon çalışmasında, HIV ile ilişkili PAH prevalansının minimum %0,46

değeriyle, HAART dönemi öncesindeki prevalansa çok benzer olduğu gösterilmiştir.<sup>369</sup> HIV ile ilişkili PAH'nin patogenezi belirsiz olmaya devam etmektedir. 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.

### 7.5.1 Tanı

HIV'le ilişkili PAH'ta klinik Tablo İPAH'ye benzer. Tanı sırasında, hastaların çoğunluğu ileri evre New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association) (NYHA)-FS III ya da IV düzeyindedir. Hastalarda, karaciğer hastalığı (kronik hepatit B ya da C), ilaç ya da toksinlere maruz kalma ya da iv madde kullanımına bağlı PE gibi başka PAH risk faktörleri bulunabilir. HIV ile ilişkili PAH hastalarının çoğu erkek ve iv madde kullananlardır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmada, kokainin HIV enfeksiyonu üzerindeki artırıcı etkisine dair bilginin, pulmoner arteriyopati gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Düşük prevalansı nedeniyle, asemptomatik HIV enfeksiyonlu kişilerde PAH taraması yapılmamalıdır. Bununla birlikte, nedeni açıklanamayan dispne bulunan hastalarda, miyokardit, kardiyomiyopati ya da PAH gibi HIV ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonları saptamak amacıyla ekokardiyografik değerlendirme yapılmalıdır. HIV ile ilişkili PAH tanısı koymak ve SKH bulunmadığını belirlemek için SKK ile doğrulama zorunludur.<sup>369</sup> PAH, HIV enfeksiyonlu hastalarda ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür.

### 7.5.2 Tedavi

Özgül öneriler bulunmadığında, HIV-PAH tedavisi, HAART ile birlikte İPAH tedavisi kılavuzlarını izler. Çok değişkenli analizde, Kİ >2,8 l/dakika/m<sup>2</sup> ve CD4 lenfosit sayısı >200 hücre/ml değerleri bağımsız sağkalım tahmin göstergeleridir.<sup>225</sup> Kanama riskinin yüksek olması, tedaviye uyum sorunları olabileceğinin düşünülmesi ve ilaç etkileşimleri nedeniyle antikoagülasyon rutin olarak önerilmemektedir. HIV ile ilişkili PAH'si bulunan hastalar, akut vazodilatatör teste yanıt vermiyor görünmektedir; dolayısıyla bu hastalara KKB uygulanmamalıdır.<sup>189</sup> Kontrol uygulanmayan çalışmalarda, HIV ile ilişkili PAH hastalarında prostasiklinlerin, egzersiz toleransı, hemodinamik durum ve semptomlarda düzelmeye sağlayabileceği ileri sürülmektedir.<sup>218</sup> Açık etiketli bir çalışmada, HIV ile ilişkili PAH hastalarında bosentanın etkileri bildirilmiş, 6DYT ve girişimsel hemodinamik bulgular gibi tüm etkinlik ölçütlerinde düzelmeye olduğu gösterilmiştir.<sup>370</sup> Ambrisentan ile yapılan RKÇ'lere sporadik olgular dahil edilmiştir.<sup>194</sup> Hepatik tolere edilebilirlik açısından sonuçlar daha önce diğer PAH tiplerine ilişkin bildirilen gözlemlere benzemektedir. Küçük örneklem sayısı ve açık etiketli olmaları bu çalışmaların yorumlanmasını sınırlandırmaktadır. Sildenafil kullanılması durumunda, eş zamanlı ritonavir ve sakuinavir tedavisi gören hastalarda ilaç etkileşimlerini önlemek için dozun azaltılması gerekmektedir. Bazı merkezlerde özgül programlar uygulansa bile, HIV enfeksiyonu genellikle akciğer transplantasyonu için dışlama nedenidir. Dikkate değer biçimde, HAART ve özgül tedavilerle tedavi edilen HIV-PAH hastaları arasında geri çevrilebilir olgular tanımlanmıştır. Bu bulgu, çağdaş tedavi döneminde azalan HIV-PH insidansı ile birlikte, agresif tedavinin bu hasta popülasyonunda sonlanımları düzelttiğini gösteriyor olabilir. Bu hastalarda, düzelen sonlanımların altında yatan nedenleri anlamak için başka çalışmalar gerekmektedir.

HIV enfeksiyonu ile ilişkili PAH için öneriler Tablo 28'de verilmiştir.

**Tablo 28 İnsan immün yetmezlik virüsüyle ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyona ilişkin öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
Asemptomatik HIV hastalarında PH saptaması için ekokardiyografik tarama önerilmez.	III	C	369
HIV enfeksiyonu ile ilişkili PAH hastalarında, eşlik eden hastalıklar ve ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak PAH hastalarına yönelik tedavi algoritmasının uygulanması düşünülmelidir.	IIa	C	194, 367
Etkinlik:risk oranına dair veri olmaması nedeniyle antikoagülasyon önerilmez.	III	C	175,367

HIV = insan immün yetmezlik virüsü; İPAH = idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

## 7.6 Pulmoner venooklüzif hastalık ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz

Hem PVOH hem de PKH yaygın olmayan, ancak PH nedeni olarak giderek daha fazla bildirilen durumlardır.<sup>92,371</sup> PH'nin patolojik özellikleri PVOH hastalarının %73'ünde bulunur ve tersine, PVOH'nin patolojik özellikleri PKH hastalarının %80'inde bulunur.<sup>372</sup> Patolojik ve klinik özellikler arasındaki benzerlikler ve PAH tedavisiyle ilaca bağlı pulmoner ödem riski görülmesi,<sup>371,373</sup> bu iki durumun örtüştüğünü akla getirmektedir. PKH'nin, ayrı bir hastalık olmak yerine PVOH'nin postkapiller tıkanmasının neden olduğu ikincil bir anjiyoproliferatif süreç olabileceği öne sürülmüştür.<sup>6,372</sup> Böylelikle PVOH ve PKH, PAH ile olan patolojik, genetik ve klinik benzerlikleri ve farklılıkları nedeniyle, PAH'nin yanında klinik sınıflamanın özgül bir alt grubunda birlikte sınıflandırılmıştır (Tablo 4, I'.grup).<sup>6</sup> Hala birçok olgu PAH olarak yanlış sınıflandırıldığından, doğru PVOH/PKH insidansı bilinmemektedir.<sup>374</sup> Gerçekte PVOH/PKH kriterlerini karşılayan idiyopatik PAH olgusu oranının yaklaşık %10 olması olasıdır (PVOH/PKH insidansı ve prevalansının en düşük tahminleri <1 olgu/milyondur).<sup>92,374</sup> İPAH'nin tersine, PVOH olgularında erkekler ağır basmaktadır ve prognoz erkeklerde daha kötü gibi görünmektedir.<sup>371</sup> Ailesel PVOH olguları bildirilmiştir, ancak *BMP2* mutasyonları bu hastalarda nadiren saptanmıştır.<sup>28,371,375</sup> *BMP2* mutasyonlarına bağlı PAH, tamamlanmamış penetransla otozomal dominant bir özellik olarak ayrılrsa da, ailesel PVOH/PKH olguları tipik olarak, etkilenmemiş ebeveynleri olan bir neslin genç kardeşlerinde gerçekleşmekte, böylelikle hastalığın resesif bir özellik olarak ayrıldığını göstermektedir.<sup>28</sup> Bu ailelerde, PVOH/PKH'ye, *E1F2AK4*'teki bi-allelik mutasyonlar neden olmaktadır.<sup>28</sup> PAH'da olduğu gibi, PVOH/PKH, eşlik eden hastalıkların (SSc, HIV enfeksiyonu, vb.) ve ilaçlar ya da toksinlere (siklofosamid, mitomisin, vb.) maruziyetin seyrini karmaşıklaştırabilir.

### 7.6.1 Tanı

Klinik kuşku, fizik muayene, bronkoskopi ve radyolojik inceleme bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde yüksek bir olasılıkla PVOH/PKH tanısı konulabilir.<sup>371</sup> Bu invaziv olmayan yaklaşım, çoğu olguda artık önerilmeyen, tehlikeli bir akciğer biyopsisi (PVOH/ PKH histolojik tanısını onaylamak için altın standart) gerçekleştirme gereksiminin önüne geçebilir.<sup>371</sup> Kalıtsal olgularda, bi-allelik *EIF2AK4* mutasyonunun tanımlanması, histolojik doğrulama olmaksızın PVOH/PKH tanısının onaylanması için yeterlidir.<sup>28,376</sup> Birçok hasta, PAH'den ayırt edilemeyen klinik bir tablo olan efor dispnesi ve halsizlikten yakınıdır.<sup>371,374</sup> Fizik muayenede PAH'de olağandışı olan çomak parmak ve akciğer oskültasyonunda iki taraflı bazal raller saptanabilir.<sup>371</sup> Olgu serilerinde, diğer PAH tiplerine kıyasla PVOH/PKH hastalarında hipokseminin daha yoğun olduğu ve DLCO düzeylerinin çok daha düşük olduğu gösterilmektedir.<sup>92,371</sup> Bu, PVOH/PKH için tipik olan kronik interstisyel pulmoner ödem ve pulmoner kapiller proliferasyonun varlığıyla açıklanabilir.

Akciğer grafisinde, diğer PH bulguları yanında Kerley B çizgileri, mediastinal lenf bezi büyümesi ve interstisyel infiltrasyon görülebilir.<sup>92,371</sup> Yüksek çözünürlüklü akciğer BT'si, tetkik için seçilecek yöntemdir. PVOH/PKH'yi düşündüren tipik bulgular, kalınlaşmış subplevral septal çizgiler, sentrilobüler buzlu cam opasitelerin varlığı ve mediastinal lenfadenopatidir.<sup>92,371</sup> PAH olgularında bu üç bulgunun bir araya gelmesi PVOH/PKH için %100 özgül ve %66 duyarlı bir sonuçtur. Ayrıca, bunların olması, PAH ilaçlarının pulmoner ödem riskiyle de yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Akciğer V/Q sintigrafisi, PVOH/ PKH'nin İPAH'tan ayrılmasında yararlı değildir.<sup>377</sup>

PVOH/PKH gizli alveoler kanama ile ilişkili olabileceği için, tanısal stratejide bronkoalveolar lavajla bronkoskopi yararlı bir yöntem olabilir. Geriye yönelik bir çalışmada, 19 PAH ya da PVOH/PKH hastasında gerçekleştirilen bronkoalveolar lavaj sonuçları analiz edilmiştir. İPAH ile karşılaştırıldığında, sekiz PVOH olgusunda hücre sayısı anlamlı ölçüde daha yüksek, hemosiderin yüklü makrofaj yüzdesi daha fazladır ve Golde skoru belirgin ölçüde daha yüksek bulunmuştur.<sup>378</sup>

PVOH'de hemodinamik tablo İPAH'ye benzemektedir.<sup>92,371</sup> Önemli bir bulgu olarak, patolojik değişiklikler küçük venüllerde ve kapillerlerde gerçekleştiği ve daha büyük pulmoner venlerde tutulum olmadığı için, PAUB hemen her zaman normaldir.<sup>92,371</sup> Vazoreaktivite testinde komplikasyon olarak akut pulmoner ödem gelişebilir.<sup>92,371</sup>

### 7.6.2 Tedavi

PVOH/PKH için yerleşik bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır.<sup>92</sup> En önemlisi de, ilaca bağlı ağır pulmoner ödem riskinin yüksek olması nedeniyle, vazodilatörler ve özellikle iv epoprostenol büyük bir dikkatle kullanılmalıdır.<sup>92,373</sup> Bununla birlikte, bu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda kalıcı klinik düzelme olabileceği bildirilmektedir.<sup>379</sup> Yüksek doz diüretik, O<sub>2</sub> tedavisi ve epoprostenol dozlarında yavaş artışlar önerilmektedir.<sup>379</sup> Dolayısıyla, PVOH/PKH tedavisi yalnızca, PH tedavisinde kapsamlı deneyimleri olan merkezlerde yürütülmeli ve riskler konusunda hastalar tam olarak bilgilendirilmelidir. İnterferon alfa-2a gibi anjiyogenez inhibitörlerinin araştırma amaçlı kullanımı bu hastalarda düşünülmüştür; ancak halen önerilmemektedir.<sup>379</sup>

PVOH/PKH'de tam iyileşme sağlayabilen yegane tedavi akciğer transplantasyonudur ve transplantasyondan sonra hastalık yinelemesi bildirilmemiştir. Uygun PVOH/PKH hastaları tanı kesinleşir kesinleşmez bir transplantasyon merkezine sevk edilmelidir.<sup>379</sup>

PVOH/PKH'ya ilişkin öneriler *Tablo 29*'da bildirilmiştir.

**Tablo 29 Pulmoner venooklüzif hastalık ve pulmoner kapiller hemanjiyomatize ilişkin öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
PVOH/PKH tanısı için, klinik bulgular, fizik muayene, bronkoskopi ve radyolojik bulguların bir kombinasyonu önerilmektedir.	I	C	92, 371, 378
Histolojik doğrulama olmaksızın kalıtsal PVOH/PKH tanısını doğrulamak için, bi-allelik <i>EIF2AK4</i> mutasyonunun tanımlanması önerilmektedir.	I	B	28,376
PVOH/PKH bulunan uygun hastalar tanı kesinleşir kesinleşmez değerlendirme için bir organ nakli merkezine sevk edilmelidir.	I	C	371
PAH tedavisi başlatıldıktan sonra akciğer ödemi riski bulunması nedeniyle, PVOH/PKH bulunan hastalar yalnızca PH alanında kapsamlı deneyimi olan merkezlerde tedavi edilmelidir.	Ila	C	371, 373, 379

PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PKH = pulmoner kapiller hemanjiyomatosis; PH = pulmoner hipertansiyon; PVOH = pulmoner venooklüzif hastalık.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

## 8. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon (2. grup)

PH sıklıkla altta yatan rahatsızlığın bir 'semptomu' olarak ortaya çıkan<sup>4,380</sup> ve çoğu zaman hastalığın ağırlık derecesine bağlı olan SKH'nin yaygın bir (PH-SKH) komplikasyonudur. PH-SKH, kalp kapak hastalıkları ve doğuştan defektler gibi herhangi bir sol kalp hastalığını karmaşık hale getirebilir. Bununla birlikte, kalp yetersizliği bulunan ve ejeksiyon fraksiyonu korunmuş ya da azalmış hastalarda en çok çalışılan konu olmuştur.<sup>4,380</sup> PH-SKH mevcut semptomların şiddetlenmesine ve egzersiz toleransının bozulmasına yol açar ve sonlanım üzerinde olumsuz bir etki yaratır.<sup>4,380,381</sup> PAH ile karşılaştırıldığında PH-SKH hastaları [özellikle SV ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetersizliği (HF-pEF) olgularında], çoğu yaşlı, kadın, ve eşlik eden kardiyovasküler hastalık prevalansı yüksek hastalardır<sup>382</sup> ve hepsi değilse de çoğunda metabolik sendrom bulguları mevcuttur.<sup>383</sup>

Epidemiyoloji çalışmalarındaki PH tanımı çoğunlukla değişik sınır değerlerinin bulunduğu ekokardiyografiye dayalı olduğundan, kalp yetersizliğindeki gerçek PH-SKH prevalansı henüz

bilinmemektedir.<sup>4,384</sup> Sınırlı sayıda tek merkezli çalışmada invazif hemodinami sonuçları bildirilmiştir.<sup>4</sup> Büyük bir PH merkezinde yapılan geriye yönelik bir analizde, değerlendirme için sevk edilen tüm hastaların %36'sında PH nedeni SKH olup, bu hastaların %55'inde ise TBG <12 mmHg olarak tanımlanan 'pasif' PH varlığı tanımlanmıştır.<sup>151,385</sup>

SKH'de PH, ağırlıklı olarak SV diyastolik işleviyle harekete geçen, egzersize bağlı mitral yetersizlik ve SA uyumu kaybıyla artan dolum basınçlarının pasif geri iletimine yanıt olarak gelişir.<sup>4</sup> Bazı hastalarda venöz konjesyonun bu tamamen mekanik bileşenleri, pulmoner vazokonstriksiyon, azalmış NO mevcudiyeti, artan endotelin ekspresyonu, natriüretik peptid-kaynaklı vazodilatasyona karşı duyarsızlaşma ve vasküler yeniden biçimlenmeyi içeren bileşenlerin üzerine eklenen bir unsur tetikleyebilir.<sup>4,380,386</sup> Bu durum yükselmiş olan PAUB'yi de aşan bir oPAB artışına yola açarak, pulmoner vasküler hastalığa, SğV artyükü artışına ve SğV yetersizliğine neden olabilir.<sup>4</sup>

PH tanımları ve pre- ve postkapiller PH arasındaki fark basınç sınır değerine dayalıdır. Bu durum, TBG'nin, yani oPAB ile PAUB arasındaki farkın neden 'pasif' PH'yi (TBG <12 mmHg) 'reaktif' PH'den (TBG ≥12 mmHg) ayırt etmek için kullanıldığına açıklık getirmektedir.<sup>151</sup> Bununla birlikte, bu tanım ve bununla ilişkili terminoloji, 'orantısız' PH-SKH'nin pulmoner dolaşımda önemli değişiklikleri olan bir hasta alt grubunu karakterize etmek için sıklıkla kullanılmasıyla yetersiz kalmıştır.<sup>4,151</sup> İdeal olarak, ikinci bileşen (i) hastalığın göstergesi olan, (ii) en azından PAUB ve atım hacmindeki değişikliklere bağlı olan ve (iii) pulmoner dolaşımın pulsatil yapısını hesaba katan bir hemodinamik değişkenle tanımlanmalıdır.<sup>4,81</sup> TBG akış, direnç ve sol kalp dolum basıncı gibi oPAB'nin tüm belirleyicilerinden etkilenir.<sup>4,81,82</sup> Buna karşın, diyastolik PAB, sPAB ve oPAB ile karşılaştırıldığında herhangi bir atım hacmi düzeyinde PAUB'den daha az etkilenir.<sup>4,81</sup> Bu nedenle, DBG (diyastolik PAB-ortalama PAUB şeklinde tanımlanan) pulmoner vasküler hastalığı belirlemek için gerekli özelliklere en yakın parametre gibi görünmektedir.<sup>4,81</sup> Normal kişilerde DBG 1-3 mmHg aralığındadır; kalp hastalığı için değerlendirilmiş (şantlar dışında) hastalarda DBG olguların çoğunda ≤5 mmHg değerinde kalmaktadır.<sup>4,81,387</sup>

Son dönemde, kalp yetersizliğinde sonlanımın tahmininde DBG ve TBG'nin rol oynadığı bildirilmiştir.<sup>83,385,388</sup> 3107 hastayla yapılan tek merkezli bir çalışmada, DBG >7 mmHg değerinin artmış TBG'li (>12 mmHg) bir hasta alt grubunda daha kötü bir prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>385</sup> SV ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan 463 hastayla yapılan bir başka çalışmada, tanım PVD'ye dayalı olduğunda ölüm riskinin PH hastalarında daha yüksek olduğu ( $p < 0,01$ ), PVD ≥3 WU olan hastalarda ise daha da yüksek bir mortalitenin söz konusu olduğu saptanmıştır.<sup>387</sup> Bununla birlikte, TBG 12 mmHg değerinin altında ya da üstünde olduğunda sonlanımın farklı olmaması,<sup>83</sup> ikinci bileşenin PH varlığında PVD'den daha az ayırt edici olabileceğini düşündürmektedir. İlginç bir şekilde araştırmacılar pulmoner arter kompliyansının bağımsız bir prognoz göstergesi olduğunu bildirmiştir. Başka araştırmacıların da bu gözlemi bildirmesi, PA kompliyansının kalp yetersizliğinde<sup>389</sup> PH olmadığında dahi değiştiğini düşündürmektedir.<sup>390</sup> ABD'de kalp nakli yapılan 25.450 hastanın %22,6'sında TBG değerinin >12 mmHg olduğu saptanmıştır.<sup>83</sup> Bu özgül durumda, DBG'nin herhangi bir düzeyde, daha kötü bir sonlanıma işaret etmediği saptanmıştır. Son dönemde yapılan başka bir çalışmada, -önemli metodolojik sınırlamalar olmasına rağmen- DBG'nin prognostik değerinin olmadığı bildirilmiştir.<sup>391</sup> Bu çalışmalar, geriye yönelik yürütülmüş olmalarının getirdiği sınırlamalar olsa da,

PH-SKH'de sonlanımı tahmin eden en iyi değişkenin ne olduğu sorusuna açık bir yanıt vermemektedir. Bu nedenle, genel PH tanımıyla tutarlılık göstermesi açısından, izole postkapiller pulmoner hipertansiyon (İpk-PH) ve birleşik postkapiller ve prekapiller pulmoner hipertansiyon (Kpk-PH) gibi farklı PH-SKH tiplerini tanımlarken, DBG ve PVD'nin bir kombinasyonunun kullanılması önerilmektedir (Tablo 3).

## 8.1 Tanı

SKH'lerde, daha özgül olarak sol kalp yetersizliğinde, klinik tablo, özgül ekokardiyografik özellikler ve EKG ve diğer görüntüleme teknikleri gibi başka yöntemlerin bir araya getirildiği basamaklı bir yaklaşımla PH'den kolayca kuşkuylanabilir. PH-SKH'yi prekapiller PH'den ayırt edebilen tek bir değişken olmasa da, birden fazla risk faktörünün ve bulguların varlığı PH-SKH kuşkusunu uyandırmalıdır (Tablo 30). Hastalar, başka türlü açıklanamayan semptomlar, sağ kalp yetersizliği bulguları ve uyku apne sendromu, KOAH, geçirilmiş PE ve PAH risk faktörleri gibi PH ile ilişkili eşlik eden hastalıklarla başvurduğunda PH'den kuşkuylanmalıdır.

HF-pEF bulunan hastalarda PH-SKH'yi ortaya çıkarmak için yapılan sıvı yükleme ve egzersiz testlerinin her birinin rolü henüz standartlaştırılmamıştır ve klinisyenlere kesin öneriler sağlayacak normal değerler yoktur. Ayrıca, PAH tanısı konulan hastalarda sıvı yüklemesine yanıt olarak PAUB değerinde anormal bir artış görülebileceği öne sürülmüştür.<sup>77</sup>

**Tablo 30 2. Grup pulmoner hipertansiyonu düşündürülen başlıca faktörlerden örnekler**

Klinik Tablo	Ekokardiyografi	Diğer özellikler
>65 yaş	Yapısal sol kalp bozukluğu • Sol kalp kapaklarında hastalık • SA'da genişleme (>4,2 cm) • İAS'nin sağa kayması • SV işlev bozukluğu • Konsantrik SV hipertrofisi ve/veya artmış SV kütlesi	EKG • SVH ve/veya SAH • AF/Afib • LBBB • Q dalgalarının varlığı
Sol kalp yetersizliği semptomları	Artan dolum basıncını düşündürülen Doppler parametreleri • E/e' oranının artması • >Tip 2-3 mitral akım bozukluğu	Diğer görüntüleme yöntemlerinde • Kerley B çizgileri • Plevra sıvısı • Pulmoner ödem • SA'da genişleme
Metabolik sendromun özelliklerinin olması	Aşağıdakilerin yokluğu: • SğV işlev bozukluğu • PA akımında midsistolik çentiklenme • Perikard sıvısı	
Kalp hastalığı öyküsü (geçmişte ya da halen)		
Persistan atriyum fibrilasyonu		

AF = atriyal flutter; Afib = atriyal fibrilasyon; EKG = elektrokardiyografi; İAS = interatriyal septum; SA = sol atriyum; SAH = sol anterior hemiblok; LBBB = sol dal bloğu; SV = sol ventrikül; SVH = sol ventrikül hipertrofisi; PA=pulmoner arter; SğV=sağ ventrikül.

Tablo 10'da PH-SKH'de tercihen stabil durumdaki, elektif SKK endikasyonları bildirilmektedir.

## 8.2 Tedavi

PH-SKH'de birincil tedavi hedefi PH'yi tedavi edecek özgül önlemleri düşünmeden önce altta yatan hastalığın genel tablosunu düzeltmek olmalıdır. Bu, endike olduğunda kalp kapak hastalığı onarımını ve azalmış sistolik işlevli kalp yetersizliği için agresif tedaviyi içermektedir.<sup>4,392</sup> Bazı hastalar nitratlar ve hidralazin gibi özgül olmayan vazodilatörlerden yarar görebilirse de, bu stratejiyi destekleyen kanıtlar sınırlıdır.<sup>4,392</sup> Ağır kalp yetersizliğinde hacim durumunu optimize etmek kritik önem taşır ve invaziv takip gerektirebilir.<sup>4,393</sup> Ayrıca, bir SV destek cihazının implantasyonunun, implantasyon sonrası SğV yetersizliği riskini artırmadan SV yükünün azaltılması yoluyla pulmoner basınçları düşürdüğü gösterilmiştir.<sup>4,394,395</sup> Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve metabolik sendroma özgül özellikler kontrol altına alınmalıdır.<sup>4,392</sup> KOAH, uyku apne sendromu ve PE gibi PH'ye yol açan eşzamanlı hastalıklar tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir. Buna karşın, HF-pEF tedavisinde kanıtı dayalı hiçbir istikrarlı öneri mevcut değildir.<sup>392</sup>

PH-SKH'de PAH tedavilerinin kullanılmasının mantıki temeli prostanoidler, ERA'lar ve PDE-5'ilerin kullanıldığı akut ya da kısa süreli çalışmalarla desteklenmiştir. Bu çalışmaların çoğunda hemodinamik durum, egzersiz kapasitesi ve semptomlarda tutarlı bir şekilde düzelleme bildirilmiştir.<sup>4,396</sup> Bununla birlikte, bu çalışmalar söz konusu ilaçların hastaların tedavisinde kullanımını desteklemeye yetecek kanıt sağlamayan, önemli metodolojik sınırlamalar (örneklem boyutunun küçüklüğü, tek merkezli olmaları ve rastgele yöntemle ayrılma sürecinin belirsiz olması ya da hiç olmaması) içermektedir.<sup>4</sup> Ayrıca, pulmoner dolaşımdaki akut değişikliklerin kalp transplantasyonu ve/veya SV destek cihazı implantasyonu gibi majör kalp cerrahisi ortamı dışında bir değeri olabileceğini ortaya koyan herhangi bir bulgu yoktur.<sup>4,380</sup>

Son dönemde yapılan çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada,<sup>397</sup> sistolik kalp yetersizliğine bağlı PH bulunan 201 hasta rastgele yöntemle, 16 hafta süreyle plasebo ile üç riosigat dozunun (günde üç kez 0,5, 1 ve 2 mg) karşılaştırıldığı, dört gruba ayrılmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında riosigatın hiçbir bir dozunda birincil sonlanım noktası (16 hafta sonra oPAB'de değişim) üzerinde etki gözlenmemiştir.<sup>397</sup>

Halen PH-SKH'de sildenafil [SilHF (NCT01616381)] ve masitentan [Melody-I (NCT02070991)] kullanılan iki ayrı çok merkezli klinik çalışma devam etmektedir; masitentan ile yapılan çalışma SKK geçerliliğinin onaylanmasını gerektiren tek çalışmadır.

Dolayısıyla, kısmen özgül olarak PH hastalarını sınıflandıran ve/veya bu özgül durumu hedef alan çalışma bulunmaması nedeniyle, PH-SKH'de PAH tedavilerinin kullanımını destekleyen hiçbir yeni bulgu yoktur. Böyle çalışmaların bu karşılanmamış tıbbi gereksinim alanını hedef alması gerekli olup, klinik çalışmalara Kpk-PH bulunan hastalar da dahil edilmelidir. Tablo 31'de PH-SKH tedavisine ilişkin öneriler listelenmektedir.

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

Bu durumların fizyopatolojisi ve epidemiyolojisi daha önce ele alınmıştır (bkz. bölüm 4). PH ile ilişkili en yaygın akciğer hastalıkları,

**Tablo 31 Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonun tedavisi**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
PH-SKH değerlendirmesini düşünmeden önce, altta yatan hastalığın tedavisinin optimize edilmesi önerilmektedir (yani, yapısal kalp hastalığının tedavi edilmesi).	I	B	396
PH-SKH değerlendirmesini düşünmeden önce, PH'nin diğer nedenlerinin (yani, KOAH, OSAS, PE, KTEPH) tanımlanması ve bunların yeri geldiğinde tedavi edilmesi önerilmektedir.	I	C	396
PH'nin girişimsel değerlendirilmesi hastaların sıvı dengeleri optimal hale gelince yapılmalıdır.	I	C	
PH-SKH ve yüksek DBG ve/veya yüksek PVD'nin işaret ettiği ağır bir prekapiller bileşeni bulunan hastalar tam bir tanı tetkiki ve bireysel tedavi kararı için uzmanlaşmış bir PH merkezine sevk edilmelidir.	IIa	C	
Kalp nakli ve/veya SV destek cihazı implantasyonu için aday olan hastalar dışında, PH-SKH'de vazoreaktivite testinin önemi ve rolü belirsizdir.	III	C	396
PH-SKH'de PAH'de onaylı tedavilerin kullanılması önerilmemektedir.	III	C	396

KOAH = kronik obstrüktif akciğer hastalığı; OSAS = uyku apnesi sendromu KTEPH = kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; DBG = diyastolik basınç gradiyenti; SKH = sol kalp hastalığı; SV = sol ventrikül; PE = pulmoner emboli; PH = pulmoner hipertansiyon; PVD = pulmoner vasküler direnç.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

KOAH, interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner fibrozis ile amfizemin birlikte olduğu hastalıktır (KPPFA). Langerhans hücre granülomatozu ya da sarkoidoz gibi ender hastalıklar Web Tablo VIII'de bildirilmektedir. Herhangi bir akciğer hastalığında PH eklendiğinde, egzersiz kapasitesi kötüleşir, hipoksemi derinleşir ve sağkalım azalır.<sup>398-400</sup> PH ağırlık derecesi ile altta yatan akciğer hastalığının ağırlık derecesi arasında genellikle zayıf bir bağlantı vardır.<sup>401,402</sup> Bu hastalarda PH varlığının en yaygın göstergeleri, akciğer hastalığı ile orantısız olarak DLCO ve PaCO<sub>2</sub>'nin düşük olmasıdır.<sup>401,402</sup>

Akciğer hastalıklarına bağlı PH'de hemodinamik sınıflama Tablo 32'de görülmektedir.<sup>20</sup> Ağır PH durumunda SKH ya da KTEPH gibi diğer olası nedenler dışlanmalıdır. Akciğer hastalığı ve PH'nin birlikte olduğu bazı hastalarda, özellikle akciğer hastalığı hafif olduğu halde PH'si ileri düzeyde olan hastalarda, PH'nin akciğer hastalığından mı yoksa aslında her iki hastalığın -yani, PAH ve kronik akciğer hastalığının- birlikte olmasından mı kaynaklandığını saptamak zor olabilir. Bu hastaların akciğer hastalıkları konusunda da uzmanlaşmış bir PH merkezine sevk edilmesi gerekir.



**Tablo 32 Akciğer hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda hemodinamik sınıflama<sup>9</sup>**

Terminoloji	Hemodinami (sağ kalp kateterizasyonu)
PH yokluğunda KOAH/İPF/KPFA	oPAB <25 mmHg
PH varlığında KOAH/İPF/KPFA	oPAB ≥25 mmHg
Ağır PH ile KOAH/İPF/KPFA	oPAB >35 mmHg ya da düşük bir kalp debisi varlığında oPAB ≥25 mmHg (başka nedenlerle açıklanamayan Kİ <2,5 l/dk)

Kİ = kardiyak indeks; KOAH = kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KPFA = kombine pulmoner fibrozis ve amfizem; İPF = idiyopatik pulmoner fibrozis; PAB = pulmoner arter basıncı; oPAB = ortalama pulmoner arter basıncı; PH = pulmoner hipertansiyon.

## 9.1 Tanı

Solunum yolu bozuklukları olan hastalarda PH'ye özgü klinik semptomları ve fizik bulguları saptamak güç olabilir. Ayrıca, KOAH'ta periferik ödem SğV yetersizliğinin bir belirtisi olmayabilir; çünkü hipoksemi ve hiperkapninin renin-angiyotensin-aldosteron sistemi üzerindeki etkileri sonucunda da gelişmiş olabilir. Kaldı ki, çoğu zaman kronik solunum yolu hastalıkları olan hastalarda bulunan eşzamanlı SKH de PH'ye katkıda bulunabilir. Genel bir kural olarak SFT sonuçlarına göre semptomları beklenenden daha ağır olan hastalar, eşzamanlı SKH ya da PH'nin aranması için, özellikle ekokardiyografi ile daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir.

Ekokardiyografi PH değerlendirmesinde halen en yaygın kullanılan invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Akciğer hastalarında ekokardiyografi endikasyonları klinik olarak ileri derecede PH kuşkusunun ve eşzamanlı SHK'nin varlığının araştırılmasına yöneliktir. Bununla birlikte, ilerlemiş solunum hastalıkları bulunan hastalarda ekokardiyografinin doğruluğunun düşük olduğu unutulmamalıdır.<sup>403-405</sup> Klinik ya da ekokardiyografik olarak ağır PH ve/veya ağır SğV işlev bozukluğu bulguları olan hastalar bir PH merkezine sevk edilmelidir.

PH'nin kesin tanısı SKK ile yapılan ölçümlerle elde edilebilir. İlerlemiş akciğer hastalarında SKK'nın olası endikasyonları şunlardır: (i) cerrahi tedavilere (transplantasyon, akciğerde hacim azaltma) aday olan hastalarda PH tanısını doğru koyabilmek ya da PH'yi dışlayabilmek, (ii) PAH ya da KTEPH'den kuşkulandırılması, (iii) SğV yetersizliği atakları ve (iv) kuşku düzeyi yüksek ve potansiyel terapötik sonuçları olan olgularda bir sonuca varmayan ekokardiyografik bulgular.

## 9.2 Tedavi

Halen akciğer hastalıklarıyla ilişkili PH için özgül hiçbir tedavi bulunmamaktadır. KOAH'de uzun süreli O<sub>2</sub> uygulamasının PH'deki ilerlemeyi kısmen azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, PAB normal değerlere nadiren inmekte ve pulmoner damarlardaki yapısal anormallikler değiştirilememektedir.<sup>169</sup> İnterstiyel akciğer hastalıklarında uzun süreli O<sub>2</sub> tedavisinin PH'nin ilerlemesi üzerindeki rolü daha belirsizdir.

KKB'ler gibi geleneksel vazodilatatörlerle tedavi, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu ortadan kaldırarak gaz değişimine zarar verebileceği<sup>406-408</sup> ve uzun süre kullanıldığında etkili olmadığı için bu hastalara önerilmemektedir.<sup>409,410</sup>

Akciğer hastalarında hedefe yönelik PAH ilaçları kullanılabilmesi için yayımlanmış tedavi deneyimi azdır ve bugüne kadar hiçbir RKÇ, PAH ilaçlarının semptomları ya da hastalığı düzelttiğine ilişkin kanıt bulamamıştır.<sup>411-416</sup>

Özet olarak, akciğer hastalığı ve PH'si bulunan hipoksemik hastalar KOAH için geçerli genel önerilerden uyarlanarak uzun süreli O<sub>2</sub> tedavisi almalıdır. Alttan yatan akciğer hastalığının tedavisi optimize edilmelidir. Akciğer hastalığına bağlı PH'si bulunan olgularda PAH için onaylı ilaçların kullanılması önerilmemektedir. Akciğer hastalıklarına ek olarak PAH'den kuşkulanan hastalar (hafif akciğer parankim anormallikleri, akciğerdeki mekanik bozukluklarla yeterince açıklanamayan semptomlar ve hemodinamik bir 'PAH fenotipi', yani, yüksek PVD ve düşük KD ile birlikte ağır PH ile karakterize), eşlik eden akciğer hastalığının semptomları ve tedavi yanıtı üzerinde yaratacağı olası sonuçlar göz önünde bulundurularak PAH önerilerine göre tedavi edilebilir.

Tablo 33'de akciğer hastalıklarına bağlı PH'ye ilişkin öneriler özetlenmiştir.

**Tablo 33 Akciğer hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyona ilişkin öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
Akciğer hastalarında PH kuşkusunun girişimsel olmayan tanısı değerlendirilmesi için ekokardiyografi önerilmektedir.	I	C	403, 405
Ağır PH ve/veya ağır sağ ventrikül işlev bozukluğuna ilişkin ekokardiyografik bulguları olan hastaların uzmanlaşmış bir merkeze sevk edilmesi önerilmektedir. <sup>d</sup>	I	C	
Akciğer hastalıklarına bağlı PH'si ve kronik hipoksemisi bulunan hastalarda uzun süreli O <sub>2</sub> tedavisi de dahil olmak üzere alttan yatan akciğer hastalığına yönelik optimum tedavinin uygulanması önerilmektedir.	I	C	169
Ağır PH/ağır SğV yetersizliği bulguları bulunan hastaların bireysel temelli tedavi almak üzere PH konusunda uzmanlaşmış bir merkeze sevk edilmeleri önerilmektedir.	IIa	C	
Yapılan tedavinin sonuçlarının beklendiği durumlar (örn. akciğer nakli, PAH ya da KTEPH gibi alternatif tanıları, bir klinik çalışmaya dahil olma olasılığı) dışında akciğer hastalarında PH kuşkusunu için SKK yapılması önerilmemektedir.	III	C	169
Akciğer hastalıklarına bağlı PH'si bulunan hastalarda PAH'de onaylı ilaçların kullanılması önerilmemektedir.	III	C	411-416

KTEPH = kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PH = pulmoner hipertansiyon; SKK = sağ kalp kateterizasyonu; SğV = sağ ventrikül.

<sup>a</sup>Öneri sınıfı.

<sup>b</sup>Kanıt düzeyi.

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

<sup>d</sup>Bu öneri son evre akciğer hastalığı olup akciğer nakli için aday olmayan hastalar için geçerli değildir.

## 10. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (4. grup)

KTEPH, majör damar tromboembolisi sonucunda, PA'nın tıkanması ile oluşan bir yeniden biçimlenme (remodeling) hastalığıdır. KTEPH'nin semptomatik bir PE olayından sonraki ilk 2 yıl içindeki kümülatif insidansının %0,1-9,1 olduğu bildirilmiştir.<sup>417</sup> Hata payının fazla olması, büyük olasılıkla, sevk yanılgıları, erken semptomların az olması ve akut PE ile önceden beri var olan KTEPH kliniğinin ayırt edilmesindeki güçlüklerden kaynaklanmaktadır.<sup>418</sup> KTEPH'nin gerçek prevalansı ve yıllık insidansı tam olarak bilinmese de, bazı veriler bu durumun yıl başına yaklaşık milyonda 5 kişide görülebileceğini ortaya koymaktadır.<sup>419</sup>

KTEPH'nin ayırıcı tanısında aşağıda belirtilen durumlar göz önüne alınmalı ve mevcut olan en iyi bilgilere göre tedavi uygulanmalıdır. Bu durumlar arasında PA sarkomu, tümör hücre embolisi, parazitler (hidatik kist), yabancı cisim embolisi ve doğuştan ya da edinsel PA darlığı (Tablo 4) yer almaktadır.

### 10.1 Tanı

PE sonrasında rutin KTEPH taraması güncel kanıtlarla desteklenmemektedir; önemli sayıda KTEPH olgusu, geçirilmiş akut PE öyküsü olmadığı halde gelişmiştir.

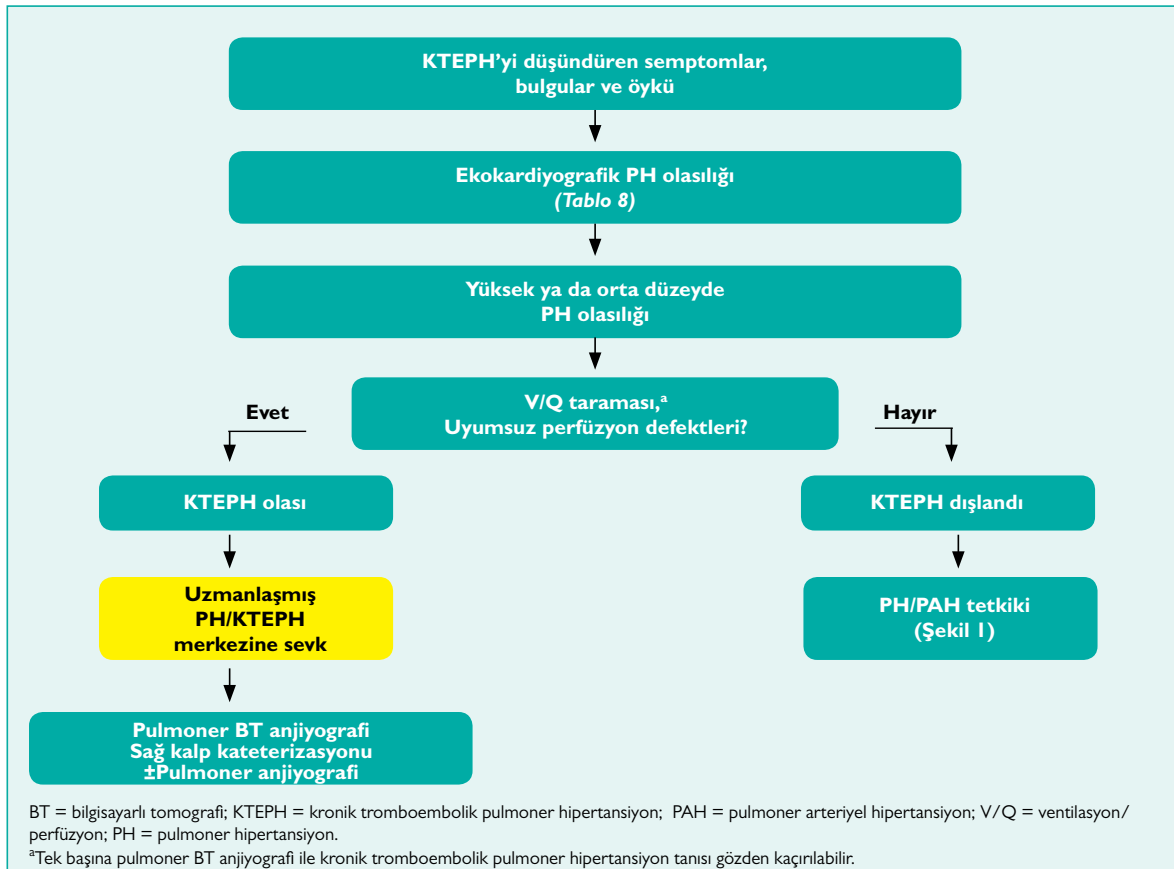
Hastaların tanı sırasındaki medyan yaşı 63'tür ve her iki cins de eşit derecede etkilenmektedir;<sup>25</sup> pediatri olgularına nadiren rastlanmaktadır.<sup>287,420</sup> Klinik semptomlar ve bulgular özgül değildir

ya da KTEPH'in erken döneminde görülmez. Sağ kalp yetersizliği bulguları ancak ilerlemiş hastalıkta belirgin hale gelir. Bu nedenle, KTEPH'de erken tanı zordur; uzmanlaşmış merkezlerde, semptomların başlangıcı ile tanı arasındaki medyan süre 14 aydır.<sup>421</sup> Eğer varsa, KTEPH'nin klinik semptomları, akut PE ya da İPAH'ninkilere benzeyebilir; İPAH açısından bakıldığında, ödem ve hemoptizi KTEPH'de daha sık görülürken, İPAH'de senkop daha yaygındır.<sup>422</sup>

KTEPH tanısı bu hastalığı 'subakut' PE'den ayırt edebilmek için en az 3 aylık etkili antikoagülyasyondan sonra elde edilen bulgulara dayanarak konur. Bu bulgular şunlardır: PAUB  $\leq 15$  mmHg ile ortalama PAB  $\geq 25$  mmHg değeri, akciğer sintigrafisinde uyumsuz perfüzyon defektleri ve çok detektörlü BT anjiyografi, MR görüntüleme ya da klasik pulmoner sineanjiyografi ile görülen halka-benzeri darlıklar, perdeler/bantlar ve kronik tam tıkanıklıklar (kese lezyonlar ya da konik lezyonlar) gibi KTEPH'e özgü tanı koydurucu bulgular.

Bazı hastalar, özellikle tek taraflı tam obstrüksiyonu bulunanlar, semptomatik olmalarına rağmen, dinlenme konumunda pulmoner hemodinami bulguları normal olarak başvurabilir. Bu hastalarda da KTEPH olduğu düşünülerek ona göre tedavi uygulanır. Halen bu kronik tromboembolik pulmoner vasküler hastalık durumunu ifade edecek uygun bir terminoloji bulunmamaktadır.

Şekil 3'de KTEPH tanısı için bir algoritma görülmektedir. Akut PE tanısında seçilecek olan tetkik yöntemi BT pulmoner anjiyografi olsa da, KTEPH tanısı için %96-97 duyarlılık ve %90-



Şekil 3 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona ilişkin tanı algoritması

%95 özgünlükle düzlemsel akciğer V/Q sintigrafisi ilk seçenек görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir.<sup>47</sup> Buna karşın, İPAH ve PVOH'de perfüzyon sintigrafisi tipik olarak non-segmentel defektler sergiler ya da normaldir.<sup>377</sup> Daha yakın tarihli çalışmalar, hem V/Q sintigrafisi hem de modern BT pulmoner anjiyografinin uzman ellerde mükemmel tanılabilirlikle (V/Q'da %100 duyarlılık, %93,7 özgüllük ve %96,5 doğruluk; BT pulmoner anjiyografide ise sırasıyla, %96,1, %95,2 ve %95,6) KTEPH'nin saptanmasında doğru yöntemler olabileceğini aklı getirmektedir.<sup>93,423,424</sup>

Çok detektörlü BT pulmoner anjiyografi, KTEPH'in doğrulanması için kabul görmüş bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir;<sup>93</sup> ancak, tek başına bu inceleme hastalığı dışlamaya yeterli değildir.<sup>47</sup> BT pulmoner anjiyografi, PA genişlemesinin sol ana koroner arterde yaptığı bası ve hemoptiziye neden olabilecek hipertrofik bronşiyal arter kollaterallerinin görüntülenmesi gibi, hastalığın bazı komplikasyonlarının saptanmasını da sağlar.

Yüksek çözünürlüklü bir akciğer BT taraması akciğer parankimini görüntüleyerek, amfizem, bronşiyal hastalık ya da interstisyel akciğer hastalığının yanı sıra enfarktüsler, vasküler ve perikardiyal malformasyonlar ve torasik duvar deformitelerini de saptar. Perfüzyon eşitsizlikleri, mozaik patern denilen perfüzyonu grece olarak azalmış koyu alanlarla karakterize bir parankim

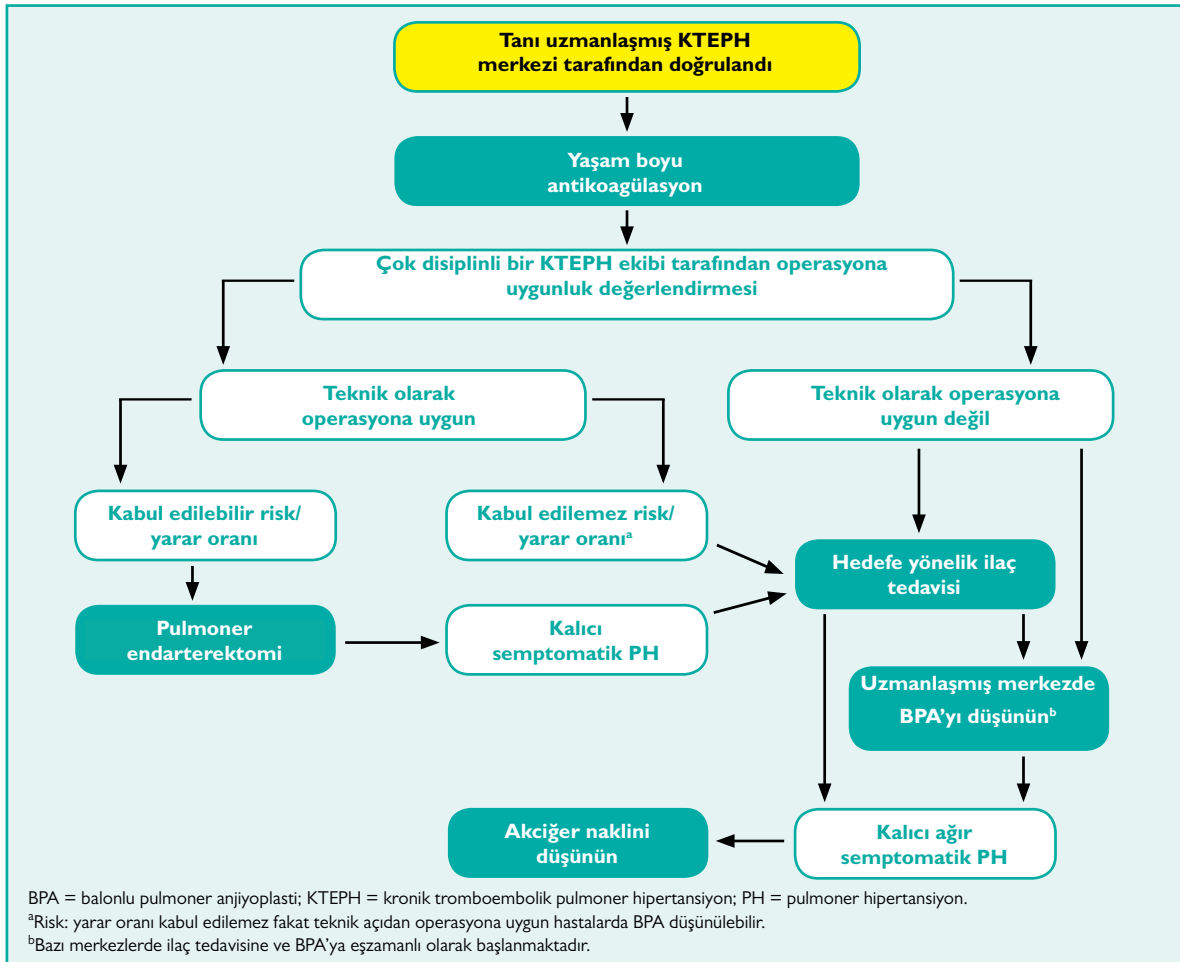
görünümü orataya koyar. Her ne kadar KTEPH'de mozaik görünümüne sık rastlansa da, PAH hastalarında da %12'ye varan oranlarda gözlenebilir.<sup>425</sup> BT'nin hala akciğer damarlarının MR görüntülemesinden üstün olduğu düşünülmektedir;<sup>426</sup> ancak 'cone beam' BT,<sup>427</sup> anjiyoskopi,<sup>428</sup> intravasküler ultrason ya da optik koherens tomografinin yanı sıra MR görüntüleme de tamamlayıcı olabilir ve yerel deneyim ve uygulamalara uygun şekilde kullanılabilir.

SKK temel bir tanı aracıdır. Ameliyat öncesi ve hemen ameliyat sonrası PVD, uzun dönem prognoz belirteçidir.<sup>429</sup> Tanı sürecindeki son adım ise anterior-posterior ve lateral projeksiyonlarda yapılan seçici pulmoner anjiyografidir. Bu yöntem, halka-benzeri darlıkların, bantların ('weberin'), keselerin, duvar düzensizliklerinin, yanı sıra damarların tam tıkanmaları sonucunda gelişen bronşiyal arter koleterallerini gösterir ve operasyona uygunluğun teknik değerlendirmesini destekler.

## 10.2 Tedavi

### 10.2.1 Cerrahi Tedavi

PEA, KTEPH'de tercih edilen tedavi seçeneğidir (Şekil 4). Avrupa'da hastanede ölüm oranı günümüzde %4,7'ye kadar düşmüştür;<sup>430</sup> hatta yüksek kapasiteli özel merkezlerde daha



**Şekil 4** Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona ilişkin tedavi algoritması.

da düşüktür.<sup>431</sup> Hastaların büyük bir çoğunluğunda semptomlarda büyük ölçüde azalma ve hemodinamik değerlerde nerdeyse normalleşme görülmektedir.<sup>430-432</sup> Akut PE'de uygulanan cerrahi embolektominin aksine, KTEPH tedavisinin gereği bilateral yapılan gerçek bir endartektomidir; pulmoner arterin intimasiyla birlikte trombüs çıkarılır. Bu girişim, derin hipotermi ve sirkuluar arrest<sup>431</sup> altında serebral perfüzyon gerektirmeden<sup>433</sup> yapılır.

KTEPH hastalarında operasyona uygunluk standardizasyonu kolay olmayan birden çok faktörle belirlenir; bunlar hastanın uygun olup olmaması, cerrahi ekibin ustalık düzeyi ve mevcut kaynaklara bağlıdır. Genel kriterler arasında ameliyat öncesi DSÖ-FS II–IV'de olmak ve ana, lobar ya da segmentel pulmoner arterlerdeki trombüslere cerrahi olarak erişilebilirlik yer almaktadır. Tek başına ileri yaş cerrahi açısından bir kontrendikasyon oluşturmaz. PEA'ya engel olacağı düşünülebilecek bir PVD eşik değeri ya da SğV işlev bozukluğu ölçütü yoktur.

PEA merkezlerinde ağır olguların standard bakımında ameliyat sonrası EKMO önerilmektedir.<sup>434-436</sup> Ameliyat sonrası erken dönemde reperfüzyon ödemi, veno-arteriyel EKMO gerektirebilir ve ağır persistan PH'de acil akciğer transplantasyonuna kadar geçecek olan sürede veno-venöz EKMO ile geçici destek sağlanabilir.

PEA yapılmayan ya da PEA sonrasında persistan ya da yineleyen PH sorunu (PEA sonrası PH) yaşayan hastaların prognozu kötüdür.

### 10.2.2 İlaç tedavisi

KTEPH'de en uygun ilaç tedavisi antikoagülanlar, diüretikler ve kalp yetersizliği ya da hipoksemi durumunda O<sub>2</sub>'den oluşmaktadır. Yeni oral antikoagülanların etkinliği ve güvenliği konusunda herhangi bir veri bulunmasa da, PEA'dan sonra bile yaşam boyu antikoagülasyon önerilmektedir. Üzerinde fikir birliğine varılmış olmamasına rağmen, mevcut kanıtlar rutin kava filtresi yerleştirilmesini doğrulamamaktadır. KTEPH'de pulmoner mikrovasküler hastalık, PAH için onaylanan ilaçların endikasyon dışı kullanımına gerekçe sağlamıştır.<sup>25</sup> Bazı rastgele yöntemli olmayan çalışmalar, egzersiz kapasitesinde ve hemodinamik durumda düzelmeye dair kanıt sağlamıştır.<sup>437-439</sup> KTEPH'de hedefe yönelik ilaç tedavisi teknik açıdan operasyona uygun olmayan hastalarda, ya da kabul edilemez bir cerrahi risk: yarar oranının varlığında gereçlendirilebilir (Şekil 2). PEA sonrasında persistan ya da yineleyen PH'si bulunan hastalar da hedefe yönelik ilaç tedavisi için aday olabilir. Ciddi hemodinami bozukluğu olan ve operasyona uygun olmayan hastalarda PEA'ya kadar geçici destek olarak hedefe yönelik tedavinin kullanılması henüz bilimsel kanıtlarla desteklenmemiştir.

Çifte endotelin antagonisti bosentan, operasyona uygun olmayan KTEPH ya da PEA sonrasında persistan/yineleyen PH'si bulunan 157 hastada 16 hafta süreyle değerlendirilmiştir. Çalışmada PVD'de azalma ve 6DYM'de artışın bileşimi olan birincil son nokta karşılanmamıştır.<sup>440</sup> Bununla birlikte, operasyona uygun olmayan KTEPH ya da PEA sonrasında persistan/yineleyen PH'si bulunan taramadan geçirilmiş 446 hastanın 261'ine 16 hafta süreyle oral bir sGC uyarıcısı olan riosigat uygulanmış ve bu uygulama 6DYM'de ortalama 39 m'lik bir artışa ( $p < 0,001$ , birincil son nokta) ve PVD'de 246 dyn.cm.s<sup>-5</sup>'lik ortalama farka ( $p < 0,001$ , ikincil son nokta) yol açmış; klinik kötüleşmeye kadar geçen süre değişmemiştir.<sup>441</sup>

Bir RKÇ'de araştırılan etkilerin boyutu fazla olmadığından, operasyon öncesi ilaç tedavisi konusu belirsizdir.<sup>442</sup> Geriye yönelik bir çalışmada sonlanımda farklılık olmadığına, ancak ilaçla tedavi edilen hastalarda cerrahide gecikmeye neden olduğuna dikkat çekilmiştir.<sup>442</sup> Tedaviden yarar görme potansiyeli olan hastalarda örneğin, yüksek bir PVD ve teknik olarak zorlayıcı bir anatomiye sahip olan hastalarda yapılacak ileriye yönelik RKÇ'lere ihtiyaç duyulmaktadır.

PEA sonrasında hastalar KTEPH merkezlerinde izlenmeli, girişimden 6-12 ay sonra en az bir hemodinamik değerlendirme yapılması düşünülmelidir.

### 10.2.3 Girişimsel Tedavi

2001 yılında Feinstein ve ark.<sup>443</sup> pulmoner arterlerinde balon dilatasyonu yapılan, operasyona uygun olmayan KTEPH'li 18 hastalık bir seri yayınlamıştır. oPAB'de anlamlı bir azalmaya rağmen, II hastada reperfüzyon pulmoner ödemi gelişmiş ve 3 hastaya mekanik ventilasyon uygulanması gerekmiştir. Son dönemde, Japon araştırmacılar daha küçük balonlar kullanıp, seans başına balon şişirme sayısını dikkatli bir şekilde bir ya da iki pulmoner vasküler segmentle sınırlayarak ve intravasküler görüntüleme kullanımıyla BPA'yı geliştirmiştir.<sup>444-446</sup> SğV işlevi parametrelerini düzeltmek için hasta başına ortalama 4,8 seans yapılması gerekmektedir.<sup>57</sup> Her bir seansta sadece bir lobu hedefleyen dikkatli bir yaklaşım ve balon boyutunun çok dikkatli bir şekilde seçilmesi, ayrı ayrı merkezlerde reperfüzyon pulmoner ödemi insidansını % 2'ye düşürmüştür.<sup>447</sup> BPA henüz yaygın olarak kullanılmısa da,<sup>448</sup> dünya çapında bu konuya ilgi hızla artmaktadır. BPA sadece deneyimli ve yüksek kapasiteli KTEPH merkezlerinde uygulanmalıdır.

KTEPH'le ilgili öneriler Tablo 34'de özetlenmektedir.

**Tablo 34 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona ilişkin öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
PE sonrasında egzersiz dispnesi olan hastalarda KTEPH düşünülmelidir.	<b>IIa</b>	<b>C</b>	449
Tüm KTEPH hastalarında yaşam boyu antikoagülasyon önerilmektedir.	<b>I</b>	<b>C</b>	91
Tüm KTEPH hastalarında operasyona uygunluğun değerlendirilmesi ve diğer tedavi stratejileriyle ilgili kararların alınmasının uzmanlardan oluşan çok disiplinli bir ekip tarafından gerçekleştirilmesi önerilmektedir.	<b>I</b>	<b>C</b>	91
KTEPH hastalarında derin hipotermik dolaşimsal arrest varsa cerrahi PEA önerilmektedir.	<b>I</b>	<b>C</b>	91
En az bir deneyimli PEA cerrahi bulunan bir KTEPH ekibi tarafından cerrahi tedavi sonrasında kalıcı/tekrarlayan KTEPH'si olan ya da operasyona uygun olmayan KTEPH olarak sınıflanmış semptomatik hastalarda riosigat önerilmektedir.	<b>I</b>	<b>B</b>	441
En az bir deneyimli PEA cerrahi bulunan bir KTEPH ekibi tarafından operasyona uygun olmayan KTEPH olarak sınıflanmış semptomatik hastalarda PAH için onaylanmış ilaçların endikasyon dışı kullanımı düşünülebilir.	<b>IIb</b>	<b>B</b>	437-440

Devamı

**Tablo 34 Devamı**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Kaynak <sup>c</sup>
Teknik açıdan operasyona uygun olmayan ya da PEA açısından elverişsiz bir risk:yarar oranına sahip hastalarda girişimsel BPA düşünülebilir.	IIB	C	57, 444-446, 448
Günümüzde PE geçirmiş olan asemptomatik hastalarda KTEPH taraması yapılması önerilmemektedir.	III	C	417

BPA = balonlu pulmoner anjiyoplasti; KTEPH = kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; PE = pulmoner emboli; PEA = pulmoner endarterektomi.

<sup>a</sup>Öneri Sınıfı

<sup>b</sup>Kanıt Düzyeyi

<sup>c</sup>Önerileri destekleyen kaynak(lar).

Şekil 4'de KTEPH tedavisine yönelik bir algoritma sunulmuştur.

## II. Mekanizması belirsiz ve/veya çok faktörlü olan pulmoner hipertansiyon (5. grup)

Mekanizması belirsiz ve/veya birçok nedene bağlı olan PH grubu (5. grup, Tablo 4) etiopatolojisi çeşitli birçok hastalığı kapsar. Bu hastalıkların ortak bir özelliği PH mekanizmalarının tam olarak anlaşılmasındır. Bu hastalıklara pulmoner vazokonstriksiyon, proliferatif vaskülopati, dışarıdan bası, içeriden tıkanma, yüksek debili kalp yetersizliği, damarların tıkanması ve sol kalp yetersizliği neden olabilir (Web Tablosu VIII).

Bu hastaların tanıları dikkatli konulmalıdır. Tedavi bu tanıya göre biçimlendirilir; PH tedavisi ikincil önem taşır. Temel önerme 'basıncı değil, akciğeri tedavi et' olmalıdır. Beşinci grup hastalıkların tedavisinde onaylı PAH ilaçlarının kullanımına ilişkin hiçbir RKK yoktur.<sup>450</sup> Web Tablosu VII'de açıklanan hastalıkların bazılarında venöz bileşenin (PVOH) olma olasılığı nedeniyle, pulmoner arter vazodilatörlerinin kullanılması durumunda kliniğin daha da kötüleşebileceği ayrıca önemlidir.

## 12. Bir pulmoner arteriyel sevk merkezinin tanımı

PAH nadir görülen bir hastalıktır. Genellikle en iyi sonuçların hasta sayısı fazla olan merkezlerde alınması nedeniyle, uzmanlaşmış sevk merkezlerinin kurulması klinik ve ekonomik açıdan istenmekte ve hasta organizasyonları tarafından desteklenmektedir. Bir sevk merkezinde, yeni sevkler kabul edilmeli, bütün PH nedenleri değerlendirilmeli ve araştırılmalı, rutin olarak uygun hastalara PAH'ye özgül ilaçlar ve KTEPH tedavileri verilmeli, hastalarda en iyi sonuçları alabilmek için diğer sağlık çalışanlarıyla birlikte çalışılmalı, denetlemeler, araştırma ve eğitim yapılmalıdır.

Bir sevk merkezinin bu statüsünü koruması için yeni sevkleri

kabul ediyor olmasının yanı sıra uzun süreli tedavi alan yeterli sayıda hastasının da olması gerekir. Erişkinlere hizmet veren bir merkezde her yıl bakılan ideal hasta sayısının 200'ün altında olmaması önerilmektedir. Bu sayının en az yarısında nihai tanı PAH olmalıdır. Nüfusu >10 milyon olan ülkelerde erişkinlere hizmet veren merkezlerin ideal olarak yıllık >300 hastaya hizmet vermesi gerekir. Bir sevk merkezinde en az 50 PAH ya da KTEPH hastası izlenmeli ve merkeze ayda en az PAH ya da KTEPH olduğu belgelenmiş iki yeni hasta sevk edilmelidir. Pediatrik merkezlerin de yılda 30-50 hasta görmesi önerilmektedir. Bu rakamlar her ülkenin kendine özgü özelliklerine (nüfus dağılımı, coğrafi sınırlamalar, vb.) göre uyarlanabilir.

## 12.1 Bir sevk merkezinde bulunması gereken uzmanlıklar ve olanaklar

1. Sevk merkezlerinde hizmetler farklı disiplinlerden oluşan bir ekip tarafından sunulur ve en azından şunları kapsmalıdır:<sup>451-456</sup>

- PH'de deneyimli ve özel olarak PH ile ilgilenen iki uzman hekim (normalde biri ya da her ikisi de kardiyoloji ve göğüs hastalıkları uzmanı); klinik zamanlarını ayaktan tedavi hastaları, yatan hastalar ve çok disiplinli ekip toplantılarına ayırırlar
- Uzman klinik hemşiresi
- Pulmoner hipertansiyon görüntülemesinde uzmanlaşmış bir radyolog
- Ekokardiyografide uzmanlaşmış bir kardiyolog ya da PH hekimi
- SKK ve vazoreaktivite testlerinde uzmanlaşmış bir kardiyolog ya da PH hekimi
- Psikolojik ve sosyal danışmanlık destek hizmetlerine erişim olanağı
- Telefonla başvuruya yanıtların gereken kapsamda ve yeterlilikte olması

2. Sevk merkezlerinde şu olanakların bulunması önerilmektedir:

- PH konusunda uzmanlaşmış personeli olan bir koğuş
- Gerekli uzmanlığa sahip bir yoğun bakım birimi
- Uzmanlaşmış bir ayaktan tedavi başvuru servisi
- Acil bakım
- Ekokardiyografi, BT görüntülemesi, nükleer sintigrafi, manyetik rezonans görüntülemesi, ultrason, egzersiz testi, solunum fonksiyon testleri ve kardiyak kateterizasyon laboratuvarını içeren tanısal inceleme olanakları
- Ülkede mevcut bütün özgül PAH ve KTEPH ilaç tedavilerine erişim olanağı

3. Sevk merkezlerinde aynı merkezde yer alma koşulu olmaksızın diğer hizmetlerle (örn. sevk ölçütleri, hastada izlenecek yol ve klinik tedavi protokolleri) sağlam bağlantıların olması önerilmektedir.<sup>452</sup>

- Genetik
- BDH
- Aile planlaması
- PEA
- Akciğer transplantasyonu
- Erişkin DKH

4. Sevk merkezlerinde kılavuzlara uyum ve sağkalım analizi de dahil klinik sonuçları kapsayan bir denetim programı uygulanması düşünülmelidir. Birden fazla sevk merkezi bulunan ülkelerde denetimlerde ayrıca ülke içi karşılaştırmalar da yapılmalıdır.
5. Sevk merkezlerinin PAH ve KTEPH alanında faz II ve faz III klinik çalışmaları içeren ortak klinik araştırmalara katılması düşünülmelidir.
6. Sevk merkezleri sevk kriterleri konusunda farkındalık düzeyini artırmayı düşünmeli ve ilgili sağlık çalışanlarına PH konusunda düzenli eğitim vermelidir. Eğitim kıdemli meslektaşların yanı sıra özellikle asistan doktorları da hedeflemelidir.
7. Birden fazla sevk merkezi bulunan ülkelerde, sevk merkezleri ülke çapında bir PH ağı oluşturulması ve yürütülmesine katkıda bulunmayı düşünmelidir.
8. Sevk merkezleri ulusal ve/veya Avrupa çapındaki PH hasta dernekleriyle bağlantı kurmayı düşünmelidir.

Tablo 35'de PH sevk merkezlerine ilişkin öneriler özetlenmiştir.

**Tablo 35 Pulmoner hipertansiyon sevk merkezine ilişkin öneriler**

Öneriler	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>
Sevk merkezlerinde çok disiplinli bir profesyonel ekiple (kardiyoloji ve göğüs hastalıkları uzmanları, uzman klinik hemşiresi, radyolog, psikolojik ve sosyal danışmanlık desteği, telefonla başvuruya yanıtların gereken yeterlilikte olması) hizmet sunulması önerilir.	I	C
Sevk merkezlerinin diğer hizmetlerle (örn. BDH, aile planlaması, PEA, akciğer nakli, erişkin doğuştan kalp hastalığı) doğrudan bağlantısının ve hızlı sevk modellerinin olması önerilmektedir.	I	C
Sevk merkezlerinin en az 50 PAH ya da KTEPH hastasını izliyor olması ve ayda en az 2 belgelenmiş yeni PAH ya da KTEPH hastasını kabul etmesi beklenir.	IIa	C
Bir sevk merkezinde İPAH, KPAH ya da ilaçla ilişkili PAH hastalarına yılda en az 20 vazoreaktivite testi yapılmalıdır.	IIa	C
Sevk merkezlerinin PAH'ye yönelik faz II ve faz III klinik çalışmalara katılıyor olmaları beklenir.	IIa	C

BDH = bağ dokusu hastalığı; KTEPH = kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; KPAH = kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon; İPAH = idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PEA = pulmoner endarterektomi.

<sup>a</sup>Öneri Sınıfı

<sup>b</sup>Kanıt Düzeyi

## 13. Kılavuzun yönlendirme mesajları

Pulmoner hipertansiyon tanısı		
Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH – I.Grup) tanısının doğrulanması ve tedavi kararlarının desteklenmesinde sağ kalp kateterizasyonu önerilmektedir.	I	C
Yüksek dozda kalsiyum kanal blokerleriyle tedavi edilebilecek hastaların saptanması için İPAH, KPAH ve ilaç kaynaklı PAH'si bulunan hastalarda vazoreaktivite testi önerilmektedir.	I	C
Pulmoner arteriyel hipertansiyonun ağırlık derecesi		
PAH hastalarında ağırlık derecesinin klinik değerlendirme, egzersiz testleri, biyokimyasal göstergeler, ekokardiyografik ve hemodinamik ölçümlerden (Tablo 13 ve 14) elde edilen bir veri grubuyla değerlendirilmesi ve stabil hastalarda her 3-6 ayda bir düzenli aralıklarla izleme değerlendirmelerinin yapılması önerilmektedir. (Tablo 14).	I	C
Pulmoner arteriyel hipertansiyonda alınması gereken genel önlemler		
PAH hastalarında gebelikten kaçınılması önerilmektedir.	I	C
Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi		
Sevk merkezlerinde çok disiplinli bir profesyonel ekiple (kardiyoloji ve göğüs hastalıkları uzmanları, uzman klinik hemşiresi, radyolog, psikolojik ve sosyal danışmanlık desteği, telefonla başvuruya yanıtların gereken yeterlilikte olması) hizmet sunulması önerilir.	I	C
Daha önce tedavi görmemiş, düşük ya da orta düzeyde riskli pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda başlangıçta onaylanmış ilaçlarla monoterapi önerilmektedir (Tablo 19).	I	A
Daha önce tedavi görmemiş, düşük ya da orta düzeyde riskli pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda başlangıçta onaylanmış oral ilaçlarla kombinasyon tedavisi önerilmektedir (Tablo 20).	I	B
Başlangıçta monoterapiye ya da başlangıçta ikili kombinasyon tedavisine yetersiz yanıt veren hastalarda ardışık ilaç kombinasyon tedavisi önerilmektedir (Tablo 21).	I	B
Sol kalp hastalığı ve akciğer hastalıklarına ilişkin öneriler		
Sol kalp hastalığı ya da akciğer hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonu bulunan hastalarda PAH'de onaylı tedavilerin kullanılması önerilmektedir.	III	C
Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona ilişkin öneriler		
KTEPH hastalarında derin hipotermik dolaşım arresti altında cerrahi pulmoner endarterektomi önerilmektedir. Operasyona uygunluk ve diğer tedavi stratejilerinin (ilaç tedavisi ya da balonlu pulmoner anjiyoplasti) değerlendirmesinin çok disiplinli bir uzman ekibi tarafından yapılması önerilmektedir.	I	C

## 14. Web eki

Tüm Web şekilleri ve Web Tablolarına <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosisand-Treatment-of> adresinde bulunan Web ekinden ulaşılabilir.

## 15. Ek

**ESC Uygulama Kılavuzu Komitesi (UKK/CPG, Committee for Practice Guidelines):** Jose Luis Zamorano (Başkan) (İspanya), Victor Aboyans (Fransa), Stephan Achenbach (Almanya), Stefan Agewall (Norveç), Lina Badimon (İspanya), Gonzalo Barón-Esquivias (İspanya), Helmut Baumgartner (Almanya), Jeroen J. Bax (Hollanda), Héctor Bueno (İspanya), Scipione Carerj (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Çetin Erol (Türkiye), Donna Fitzsimons (İngiltere), Oliver Gaemperli (İsviçre), Paulus Kirchhof (Almanya/İngiltere), Philippe Kolh (Belçika), Patrizio Lancellotti (Belçika), Gregory Y.H. Lip (İngiltere), Petros Nihoyannopoulos (İngiltere), Massimo F. Piepoli (İtalya), Piotr Ponikowski (Polonya), Marco Roffi (İsviçre), Adam Torbicki (Polonya), Antonio Vaz Carneiro (Portekiz), Stephan Windecker (İsviçre).

2015 ESC/ERS pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzunu gözden geçirme sürecine aktif olarak katılan **ESC Ulusal Kardiyoloji Dernekleri:**

**Arnavutluk:** Arnavutluk Kardiyoloji Derneği, Sokol Myftiu;  
**Avusturya:** Avusturya Kardiyoloji Derneği, Diana Bonderman;  
**Azerbaycan:** Azerbaycan Kardiyoloji Derneği, Ibrahimov Firdovsi;  
**Beyaz Rusya:** Belaruslu Kardiyologlar Bilimsel Derneği, Irina Lazareva;  
**Belçika:** Belçika Kardiyoloji Derneği, Michel De Pauw;  
**Bosna-Hersek:** Bosna ve Hersek Kardiyologlar Birliği: Şekib Sokolović;  
**Bulgaristan:** Bulgaristan Kardiyoloji Derneği, Vasil Velchev;  
**Hırvatistan:** Hırvatistan Kalp Derneği, Maja Čikeš;  
**Kıbrıs:** Kıbrıs Kardiyoloji Derneği, Josef Antoniou Moutiris;

**Çek Cumhuriyeti:** Çek Kardiyoloji Derneği, Pavel Jansa;  
**Danimarka:** Danimarka Kardiyoloji Derneği, Jens Erik Nielsen-Kudsk;  
**Estonya:** Estonya Kardiyoloji Derneği, Ly Anton;  
**Finlandiya:** Finlandiya Kalp Derneği, Pertti Jääskeläinen;  
**Fransa:** Fransız Kardiyoloji Derneği, Fabrice Bauer;  
**Gürcistan:** Gürcistan Kardiyoloji Derneği, Archil Chukhruidze;  
**Almanya:** Alman Kalp Derneği, Christian Opitz;  
**Yunanistan:** Yunan Kardiyoloji Derneği, George Giannakoulas;  
**Macaristan:** Macar Kardiyoloji Derneği, Kristóf Karlócai;  
**İzlanda:** İzlanda Kardiyoloji Derneği, Hjörtur Oddsson;  
**İrlanda:** İrlanda Kalp Vakfı, Sean Gaine;  
**İsrail:** İsrail Kalp Derneği, Doron Menachemi;  
**İtalya:** İtalyan Kardiyoloji federasyonu, Michele Emdin;  
**Kırgızistan:** Kırgız Kardiyoloji Derneği, Talant Sooronbaev;  
**Letonya:** Letonya Kardiyoloji Derneği, Ainars Rudzitis;  
**Litvanya:** Litvanya Kardiyoloji Derneği, Lina Gumbiene;  
**Lüksemburg:** Lüksemburg Kardiyoloji Derneği, Frederic Lebrun;  
**Malta:** Malta Kalp Derneği, Josef Micallef;  
**Moldavya:** Moldavya Kardiyoloji Derneği, Victor Botnaru;  
**Fas:** Fas Kardiyoloji Derneği, Latifa Oukerraj;  
**Norveç:** Norveç Kardiyoloji Derneği, Arne K. Andreassen;  
**Polonya:** Polonya Kalp Derneği, Marcin Kurzyna;  
**Portekiz:** Portekiz Kardiyoloji Derneği, Maria João Ribeiro Leite Baptista;  
**Romanya:** Romanya Kardiyoloji Derneği, Ioan Mircea Coman;  
**Rusya:** Rus Kardiyoloji Derneği, Olga Moiseeva;  
**Sırbistan:** Sırbistan Kardiyoloji Derneği, Branislav S. Stefanović;  
**Slovakya:** Slovak Kardiyoloji Derneği, Iveta Šimková;  
**İsveç:** İsveç Kardiyoloji Derneği, Gerhard Wikström;  
**İsviçre:** İsviçre Kardiyoloji Derneği, Markus Schwerzmann;  
**Makedonya Cumhuriyeti:** Makedonya Cumhuriyeti Kardiyoloji Derneği Elizabeta Srbinovska-Kostovska;  
**Hollanda:** Hollanda Kardiyoloji Derneği, Arie P.J. van Dijk;  
**Tunus:** Tunus Kardiyoloji ve Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği, Abdallah Mahdhaoui;  
**Türkiye:** Türk Kardiyoloji Derneği, Cihangir Kaymaz;  
**İngiltere:** Britanya Kardiyovasküler Derneği, Gerry Coghlan;  
**Ukrayna:** Ukrayna Kardiyoloji Derneği, Yuriy Sirenko.



Bu STE Metni '2015 ESC/ERS pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu' Avrupa Kardiyolojide Akreditasyon Kurulu (EBAC, European Board for Accreditation in Cardiology) tarafından kredilendirilmiştir. EBAC, Avrupa Tıp Uzmanları Birliği'nin (UEMS, European Union of Medical Specialists) bir kuruluşu olan Sürekli Tıp Eğitimi için Avrupa Akreditasyon Konseyi'nin (EACCME, European Accreditation Council for Continuing Medical Education) kalite standartlarına göre çalışmaktadır. EBAC/EACCME Kılavuzuna uygun olarak, bu programa katılan tüm yazarlar makalede bir yanılığa neden olabilecek olası çıkar çatışmalarını açıklamışlardır. Organizasyon Komitesi, program ile ilgili tüm olası çıkar çatışmalarının STE etkinliklerinden önce katılımcılara açıklanmasını güvence altına alma sorumluluğunu taşımaktadır.



Bu makalenin STE sorularına şu adresten ulaşılabilir: European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> ve European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.

## 16. Kaynaklar

1. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(Suppl):D42–D50.
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects A systematic review. *Eur Respir J* 2009;**34**: 888–894.
3. Herve P, Lau E, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, Lador F, Jai's X, Parent F, Gu'ntner S, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;**46**:728–737.
4. Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, Champion HC, Coghlan JG, Cottin V, DeMarco T, Galie' N, Ghio S, Gibbs JS, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Seeger W. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:D100–D108.
5. Simonneau G, Galie' N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**(Suppl 1):S5–S12.
6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:D34–D41.
7. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;**97**:F223–F228.
8. Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol* 2012; **39**:149–164.
9. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, Haworth SG, Raj JU, Rosenzweig EB, Schulze Neick I, Steinhorn RH, Beghetti M. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:D117–D126.
10. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Corder 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.

11. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;**30**:104–109.
12. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Pulido T, Rich S, Rosenkranz S, Suissa S, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**(Suppl):D51–D59.
13. 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**(Suppl):S43–S54.
14. Montani D, Bergot E, Gu'ntner S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, Bouvaist H, Canuet M, Pison C, Macro M, Poubreau P, Girerd B, Natali D, Guignabert C, Perros F, O'Callaghan DS, Jai's X, Tubert-Bitter P, Zalcman G, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;**125**:2128–2137.
15. Savale L, Chamaus MC, Cottin V, Bergot E, Frachon I, Prevot G, Pison C, Dromer C, Poubreau P, Lamblin N, Habib G, Reynaud-Gaubert M, Bourdin A, Sanchez O, Tubert-Bitter P, Jai's X, Montani D, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary hypertension associated with benflurex exposure. *Eur Respir J* 2012;**40**:1164–1172.
16. Savale L, Sattler C, Gunther S, Montani D, Chamaus MC, Perrin S, Jai's X, Seferian A, Jovan R, Bulfon S, Parent F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 2014;**44**:1627–1634.
17. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**(Suppl):S55–S56.
18. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;**28**:233–241.
19. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;**33**:2451–2496.
20. Seeger W, Adir Y, Barbera' JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galie' N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Vachie'ry JL. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(Suppl):D109–D116.
21. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, Hill C, Hamilton N, Armstrong IJ, Billings C, Pollard L, Wild JM, Lawrie A, Lawson R, Sabroe I, Kiely DG. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;**41**:1292–1301.
22. 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 underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;**26**: 586–593.
23. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gomez-Sanchez MA, Barbera JA. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;**40**:596–603.
24. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Liceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;**350**: 2257–2264.
25. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera' JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jai's X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;**124**:1973–1981.
26. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(Suppl):D13–D21.
27. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, Germain M, Tregouet DA, Borczuk A, Rosenzweig EB, Girerd B, Montani D, Humbert M, Loyd JE, Kass RS, Chung WK. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;**369**:351–361.
28. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, Chelghoum N, Coulet F, Bonnet D, Dorfmueller P, Fadel E, Sitbon O, Simonneau G, Tregouet DA, Humbert M, Soubrier F. *EIF2AK4* mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014;**46**:65–69.
29. 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.
30. Bonderman D, Wexberg P, Martischng AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Lang IM. A noninvasive algorithm to exclude precapillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011;**37**:1096–1103.
31. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, Archer SL. QTC prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;**167**:669–676.
32. Sun PY, Jiang X, Gomberg-Maitland M, Zhao QH, He J, Yuan P, Zhang R, Jing ZC. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;**141**:374–380.
33. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;**167**:2300–2305.
34. 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.
35. Milne EN. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics* 2012;**32**:1085–1087.
36. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, Leter EM, Westerhof N, Grunberg K, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013;**42**:1575–1585.
37. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1028–1035.
38. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; **29**:944–950.
39. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;**26**:948–968.
40. Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration* 2008;**76**:160–167.
41. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jai's X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest* 2013;**143**:47–55.
42. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK, Arroliga AC. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;**120**:894–899.
43. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Association of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;**23**:685–713.
44. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**: 233–271.
45. Foale R, Nihoyannopoulos P, McKenna W, Kleinbenne A, Nadazdin A, Rowland E, Smith G. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br Heart J* 1986;**56**:33–44.
46. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Kiet PT, Cleron 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.
47. 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.
48. Meng JJ, Zhang LJ, Wang Q, Fang W, Dai HJ, Yan J, Wang T, Yao ZM, He J, Li M, Mi HZ, Jiao J, Zheng YM. [A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2013;**36**:177–181.
49. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, Hurdman J, Marshall H, Lorenz E, Capener D, Davies C, Hill C, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2013;**68**: 677–678.



50. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, Davies C, Hurdman J, Sabroe I, Wild JM, Kiely DG. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2015;**70**:382–387.
51. Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T, An J, Wang T, Chen L, Wen F. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2014;**93**:e256.
52. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest* 1998;**113**:1250–1256.
53. 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.
54. 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.
55. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2008;**71**:49–54.
56. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;**345**:1465–1472.
57. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, Sanda Y, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H, Nakanishi N. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014;**43**:1394–1402.
58. Castaner E, Alguersuari A, Andreu M, Gallardo X, Spinu C, Mata JM. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;**33**:567–579.
59. Nawaz A, Litt HI, Stavropoulos SW, Charagundla SR, Shlansky-Goldberg RD, Freiman DB, Chittams J, Pyeritz RE, Trerotola SO. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2008;**19**:1582–1588.
60. Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2013;**22**:526–534.
61. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;**14**:40–50.
62. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J, Hill C, Davies C, Sproson TW, Morton AC, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:1036–1047.
63. Ley S, Kauczor HU, Heussel CP, Kramm T, Mayer E, Thelen M, Kreitner KF. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2003;**13**:2365–2371.
64. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;**28**:1250–1257.
65. Peacock AJ, Crawley S, McLure L, Blyth K, Vizza CD, Poscia R, Francone M, Iacucci I, Olschewski H, Kovacs G, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, van de Veerdonk MC, Oosterveer FPT. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;**7**:107–114.
66. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, Boonstra A, Marques KM, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:2511–2519.
67. 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.
68. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;**133**:163–169.
69. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jai's X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2546–2552.
70. Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**190**:252–257.
71. Hoepfer MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfeld JM, Hamm M, Fabel H. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:535–541.
72. Frost AE, Farber HW, Barst RJ, Miller DP, Elliott CG, McGoon MD. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest* 2013;**143**:185–195.
73. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland WW, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**377**:658–666.
74. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, Popovic ZB, Arbab-Zadeh A, Bhella PS, Okazaki K, Fu Q, Berk M, Palmer D, Greenberg NL, Garcia MJ, Thomas JD, Levine BD. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;**3**:617–626.
75. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, Carrick-Ranson G, Levine BD. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013;**127**:55–62.
76. Fox BD, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlesinger R, Eisenberg MJ, Joyal D, Hudson M, Boutet K, Serban A, Masetto A, Baron M. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;**42**:1083–1091.
77. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, Brittain EL, Zhao DX, Piana RN, Fong PP, Newman JH. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2014;**7**:116–122.
78. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;**3**:588–595.
79. Hager WD, Collins I, Tate JP, Azrin M, Foley R, Lakshminarayanan S, Rothfield NF. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin Respir J* 2013;**7**:227–236.
80. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular enddiastolic pressure. *Chest* 2009;**136**:37–43.
81. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;**41**:217–223.
82. Provencher S, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;**32**:393–398.
83. Tedford RJ, Beaty CA, Mathai SC, Kolb TM, Damico R, Hassoun PM, Leary PJ, Kass DA, Shah AS. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014;**33**:289–297.
84. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1992;**327**:76–81.
85. Sitbon O, Humbert M, Jai's 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.
86. Barst R, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski A, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**(Suppl 1):S40–S47.
87. Morgan JM, McCormack DG, Griffiths MJ, Morgan CJ, Barnes PJ, Evans TW. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension [see comments]. *Circulation* 1991;**84**:1145–1149.
88. Nootens M, Schrader B, Kaufmann E, Vestal R, Long W, Rich S. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1995;**107**:54–57.
89. Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, Niedermeyer J, Fabel H, Seeger W. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:176–182.
90. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J* 2003;**24**:356–365.
91. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:D92–D99.
92. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jai's X, Yaici A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;**33**:189–200.

93. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, He ZX. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012;**33**:459–463.
94. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, Cordier JF. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;**35**:105–111.
95. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, Chakinali MM, Palevsky HI, Gallop R. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2009;**84**:586–592.
96. 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.
97. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoepfer MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;**39**:589–596.
98. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* 2013;**144**:160–168.
99. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;**122**:164–172.
100. 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.
101. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, Ammass NM, McCully RB, Miller FA, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;**139**:1299–1309.
102. 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, LongW. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1214–1219.
103. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, Favaloro R. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;**15**:1160–1164.
104. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamara 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.
105. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;**35**:1079–1087.
106. 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.
107. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;**106**:1477–1482.
108. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:711–721.
109. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;**23**:943–953.
110. Smith BC, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:41–51.
111. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlen N, Seyfarth HJ, Bossone E, D'Andrea A, Naeije R, Olschewski H, Ulrich S, Nagel C, Halank M, Fischer C. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2013;**128**:2005–2015.
112. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H, Condliffe R, Capener D, Hill C, Davies C, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2012;**22**:695–702.
113. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, Hurdman J, Thomas S, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;**7**:100–106.
114. 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.
115. Rich JD, Archer SL, Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;**42**:125–133.
116. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:1192–1201.
117. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, Halpern SD. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012;**126**:349–356.
118. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, Gillies H, Kawut SM. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013;**143**:315–323.
119. 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.
120. Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;**27**:114–120.
121. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;**104**:429–435.
122. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, Winkler J, Seyfarth HJ, Glaser S, Blumberg F, Obst A, Dandel M, Hetzer R, Ewert R. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013;**167**:1193–1198.
123. Blumberg FC, Arzt M, Lange T, Schroll S, Pfeifer M, Wensel R. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:771–775.
124. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005;**112**:828–835.
125. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant* 2010;**29**:159–173.
126. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, Voswinkel R, Haredza P, Klepetko W, Aigner C, Fink L, Muyal JP, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Schermuly RT. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J* 2005;**19**:1175–1177.
127. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D, Hoepfer MM. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;**25**:1414–1418.
128. Kielstein JT, Impraib B, Simmel S, Bode-Boger SM, Tsikas D, Frolich JC, Hoepfer MM, Haller H, Fliser D. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation* 2004;**109**:172–177.
129. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Barst RJ. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005;**128**:2355–2362.
130. Kumpers P, Nickel N, Lukasz A, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Jonigk D, Maegel L, Bockmeyer CL, David S, Hoepfer MM. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;**31**:2291–2300.
131. Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, Hoeffken G. Big endothelin-I and endothelin-I plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;**120**:1562–1569.
132. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1211–1218.
133. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, Durand-Gasselin I, Capel F, Bouchet-Delbos L, Portier A, Marfaing-Koka A, Krzysiek R, Rimaniol AC, Simonneau G, Emilie D, Humbert M. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:1419–1425.

134. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselini I, Monti G, Balabanian K, Garcia G, Capron F, Coulomb-Lhermine A, Marfaing-Koka A, Simonneau G, Emilie D, Humbert M. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:534–539.
135. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, Duroux P, Galanaud P, Simonneau G, Emilie D. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**151**:1628–1631.
136. 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.
137. Leuchte HH, El NM, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, Muehling O, Behr J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007;**131**:402–409.
138. Fijalkowska A, Kurzyna 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.
139. Torbicki A, Kurzyna 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.
140. 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.
141. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Yamagishi M, Kunieda T, Miyatake K. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:487–492.
142. Lorenzen JM, Nickel N, Kramer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Haller H, Hoepfer MM. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest* 2011;**139**:1010–1017.
143. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;**32**:503–512.
144. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;**26**:858–863.
145. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, Palazzini M, Park MH, Tapson VF, Sitbon O. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(Suppl):D73–D81.
146. 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.
147. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology* 2011;**120**:157–165.
148. Galie` N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(Suppl):D1–D3.
149. Galie` N, Corris P, Frost A, Giris R, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon M, McLaughlin VV, Preston RJ, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh AM. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(Suppl):D60–D72.
150. Lo`we B, Gra`fe K, Ufer C, Kroenke K, Gru`nig E, Herzog W, Borst MM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004;**66**:831–836.
151. Galie` N, Hoepfer M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Klepetko W, Joendeau G, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2009;**30**:2493–2537.
152. Mereles D, Ehlken N, Kreuzscher S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzapel N, Opitz C, Winkler J, Herth FF, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grunig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;**114**:1482–1489.
153. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJH, Grotjohan HP, Twisk JWR, Bogaard HJ, Boonstra A, Postmus PE, Westerhof N, Van Der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;**34**:669–675.
154. Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J, Opitz CF, Klose H, Wilkens H, Rosenkranz S, Olschewski H, Halank M. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration* 2011;**81**:394–401.
155. Grunig E, Maier F, Ehlken N, Fischer C, Lichtblau M, Blank N, Fiehn C, Stockl F, Prange F, Staehler G, Reichenberger F, Tiede H, Halank M, Seyfarth HJ, Wagner S, Nagel C. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 2012;**14**:R148.
156. Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, Halank M, Fischer C, Seyfarth HJ, Klose H, Meyer A, Sorichter S, Wilkens H, Rosenkranz S, Opitz C, Leuchte H, Karger G, Speich R, Nagel C. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012;**40**:84–92.
157. Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, Gorenflo M, Tiede H, Schranz D, Hager A, Kaemmerer H, Miera O, Ulrich S, Speich R, Uiker S, Grunig E. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013;**168**:375–381.
158. Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, Kennedy M, Nathan SD, Woolstenhulme JG, Connors G, Chan L. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2013;**107**:778–784.
159. Chan L, Chin LM, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, Connors G, Weir NA, Drinkard B, Lambert J, Keyser RE. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;**143**:333–343.
160. Jai's X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, Vizza CD, Macdonald P, Humbert M, Hoepfer MM. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;**40**:881–885.
161. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, deBoisblanc B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;**143**:1330–1336.
162. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ, 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.
163. 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.
164. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Jai's 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.
165. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gomberg-Maitland M, Preston IR, Barbera JA, Hassoun PM, Halank M, Jai's X, Nickel N, Hoepfer MM, Humbert M. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013;**41**:1302–1307.
166. Olofsson C, Bremme K, Forsell G, Ohqvist G. Cesarean section under epidural ropivacaine 0.75% in a parturient with severe pulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;**45**:258–260.
167. Raines DE, Liberthson RR, Murray JR. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth* 1996;**8**:341–347.
168. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfthenius H, Fischer A, Lombardi S, Studer S, Ferrari P. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev* 2013;**22**:535–542.
169. 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.
170. Frydman N, Steffann J, Girerd B, Frydman R, Munnich A, Simonneau G, Humbert M. Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2012;**39**:1534–1535.
171. 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.
172. 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.
173. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;**12**:1446–1449.
174. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-I plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**150**:929–933.
175. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Gru`nig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoepfer MM. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERRA). *Circulation* 2014;**129**:57–65.

176. Galie' N, Delcroix M, Ghofrani A, Jansa P, Minai OA, Perchenet L, Rubin LJ, Sastry BKS, Torbicki A, Simonneau G. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. *Eur Heart J* 2014;**35**:10.
177. Preston RJ, Roberts KE, Miller DP, Hill NS, Farber HW. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**189**:A2464.
178. Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001;**111**:577.
179. 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.
180. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Gentner 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.
181. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, Van Der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;**37**:1386–1391.
182. Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, Van Der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, Howard LS, Vonk-Noordegraaf A, Voskuyl AE. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2014;**53**:285–292.
183. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C, Davidson SJ, Uebing A, Khan AA, Thein S, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:356–365.
184. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:300–309.
185. Van De Bruene A, Delcroix M, Pasquet A, De BJ, De PM, Naeije R, Vachiery JL, Paelinck B, Morissens M, Budts W. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J* 2011;**32**:2790–2799.
186. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, ten Freyhaus H, Rudolph TK, Baldus S, Rosenkranz S. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014;**175**:233–239.
187. Galie' N, Ussia G, Passarelli P, Parlangei R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;**75**:55A–62A.
188. 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.
189. Montani D, Savale L, Natali D, Jai's X, Herve P, Garcia G, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Long-term response to calcium-channel blockers in nonidiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;**31**:1898–1907.
190. 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.
191. 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.
192. Galie' N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;**61**:227–237.
193. 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.
194. 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.
195. McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galie' N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despaigne DJ, Ruhn 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.
196. 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 endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;**358**:1119–1123.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. Galie' N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiassi E, Landzberg M. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;**114**:48–54.
201. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie' N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BKS, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;**369**:809–818.
202. 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.
203. Tanti 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.
204. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas 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.
205. Galie' N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;**353**:2148–2157.
206. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:1149–1153.
207. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;**31**:1124–1131.
208. Singh T, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006;**151**:e1–e5.
209. 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 BD. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008;**149**:521–530.
210. Vachiery JL, Huez S, Gillies H, Layton G, Hayashi N, Gao X, Naeije R. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2011;**71**:289–292.
211. Galie' N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;**119**:2894–2903.
212. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, Pan L, Zhang ZL, Liu XQ, Zhang YS, Jiang X, Galie' N. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**183**:1723–1729.
213. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;**333**:214–221.
214. Ghofrani HA, Galie' N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;**369**:330–340.
215. Galie' N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J* 2015;**45**:1314–1322.
216. 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.
217. Galie' N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;**2**:123–137.

218. 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 beraprostenol sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1496–1502.
219. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins I, Channick R, Badesch BD, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson K, Jeffers R. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2119–2125.
220. 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.
221. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller C, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jo`bsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1996;**334**:296–302.
222. 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, Girgis 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 [see comments]. *Ann Intern Med* 2000;**132**:425–434.
223. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;**99**:1858–1865.
224. 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.
225. 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.
226. Cabrol S, Souza R, Jai`s X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, Dartevelle P, Simonneau G, Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;**26**:357–362.
227. 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.
228. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, Subi`as PE, Galie` N, Pfister T, Lemarie` JC, Simonneau G. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014;**167**:210–217.
229. Olschewski H, Simonneau G, Galie` N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoepfer M, Behr J, Winkler J, Seeger W. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;**347**:322–329.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Banger S, Shapiro L, Pott GB, Vnencak-Jones CL, Arneson C, Wade M, White RJ. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010;**29**:137–149.
235. Tapson VF, Gomberg-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.
236. Sitbon O, Manes A, Jai`s X, Palladini M, Humbert M, Presotto L, Paillette L, Zaccardelli D, Davis G, Jeffers 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.
237. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, Channick R, Vosswinkel R, Tapson V, Robbins I, Olschewski H, Seeger W. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1915–1922.
238. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, Badesch DB, Frost AE, Shapiro SM, Laliberte K, Sigman J, Arneson C, Galie` N. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;**142**:1383–1390.
239. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, Kotlyar E, McSwain CS, Laliberte K, Arneson C. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013;**144**:952–958.
240. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R, Torbicki A, Xu KF, Yehle D, Laliberte K, Arneson C, Rubin LJ. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013;**127**:624–633.
241. Simonneau G, Torbicki A, Hoepfer M, Delcroix M, Karlocai K, Galie` N, Degano B, Bonderman D, Kurzyna M, Efficace M, Giorgino R, Lang IM. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;**40**:874–880.
242. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, Stone GW. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-I study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1092–1100.
243. Galie` N, Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hopes? *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1101–1102.
244. Galie` N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;**31**:2080–2086.
245. Kemp K, Savale L, O`Callaghan DS, Jai`s X, Montani D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant* 2012;**31**:150–158.
246. Sitbon O, Jai`s X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, Bouvaist H, Dauphin C, Picard F, Bulifon S, Montani D, Humbert M, Simonneau G. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014;**43**:1691–1697.
247. Galie` N, Barbera JA, Frost A, Ghofrani A, Hoepfer M, Mc Laughlin VV, Peacock A, Simonneau G, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RG, Vonk-Nordegraaf A, White J, Blair C, Gillies HC, Miller L, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med* 2015;**379**(9):834–844.
248. McLaughlin VV, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Ghofrani A, Hoepfer M, Lang I, Preiss R, Rubin LJ, Simonneau G, Sitbon O, Stefani M, Tapson V, Galie` N. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**(Suppl A):A380.
249. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, Mathier MA, Oudiz R, Shapiro S, Farber HW, McGoon M, Frost A, Allard M, Despain D, Dufton C, Rubin LJ. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther* 2012;**30**:93–99.
250. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jai`s X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;**27**:589–595.
251. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie` JC, Naeije R, Packer M, Souza R, Tapson VF, Tolson J, Al Hit Hi, Meyer G, Hoepfer M.M. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;**46**:405–413.
252. Dardi F, Manes A, Palazzini M, Bachetti C, Mazzanti G, Rinaldi A, Albini A, Gotti E, Monti E, Bacchi Reggiani ML, Galie` N. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J* 2015;**46**:414–421.
253. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martu`nez Guerra ML, Zeballos M, Palomar A, Go`mez 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.

254. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski 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.
255. Althoff TF, Knebel F, Panda A, McArdle J, Gliech 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.
256. Keogh A, Benza RL, Corris P, Darteville P, Frost A, Kim NH, Lang I, Pepke-Zaba J, Sandoval J, Mayer E. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**(Suppl):S67–S77.
257. Sztymf B, Souza R, Bertoletti I, Jai's X, Price LC, Simonneau G, Humbert M. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;**35**:1286–1293.
258. Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, Weinacker AB. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007;**35**:2037–2050.
259. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care* 2010;**14**:R169.
260. Hoepfer MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**184**:1114–1124.
261. Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC, Agerstrand CL, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group I pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J* 2014;**60**:129–133.
262. Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Fuehner T, Fischer S, Warnecke G, Kuhn C, Haverich A, Welte T, Hoepfer MM. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant* 2010;**10**:2173–2178.
263. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoepfer MM, Warnecke G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**185**:763–768.
264. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Cypel M, Pierre A, Waddell TK, Yasufuku K, Hutcheon M, Chaparro C, Singer L, Keshavjee S. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;**30**:997–1002.
265. Strueber M, Hoepfer MM, Fischer S, Cypel M, Warnecke G, Gottlieb J, Pierre A, Welte T, Haverich A, Simon AR, Keshavjee S. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am J Transplant* 2009;**9**:853–857.
266. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Trulock EP, Waltz DA, Keck BM, Hertz MI. 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.
267. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, Nguyen D, Bhama J, Bermudez C, Kormos R, Johnson B, Crespo M, Pilewski J, Teuteberg J, Alvarez R, Mathier M, McNamara D, McCurry K, Zenati M, Hattler B. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg* 2008;**86**:1116–1122.
268. Fadel E, Mercier O, Mussot S, Leroy-Ladurie F, Cerrina J, Chapelier A, Simonneau G, Darteville P. Long-term outcome of double-lung and heart2lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;**38**:277–284.
269. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Pierre AF, Singer LG, Waddell TK, Keshavjee S. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;**143**:910–918.
270. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report—2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;**31**:1073–1086.
271. 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.
272. Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, Mendeloff EN, Haddad FJ, Schuler P, De LaMorena M, Huddleston CB. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;**129**:661–669.
273. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Statistic Med* 2012;**31**:2973–2984.
274. Fleming TR. Surrogate endpoints and FDA accelerated approval process. *Health Affairs* 2005;**24**:67–78.
275. 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.
276. 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.
277. Showkathali R, Tayebjee MH, Grapsa J, Alzetani M, Nihoyannopoulos P, Howard LS, Lefroy DC, Gibbs JS. Right atrial flutter isthmus ablation is feasible and results in acute clinical improvement in patients with persistent atrial flutter and severe pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2011;**149**:279–280.
278. Zylkowska J, Kurzyna M, Pietura R, Fijalkowska A, Florczyk M, Czajka C, Torbicki A. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;**139**:690–693.
279. Zylkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, Burakowska B, Grzegorzczak F, Burakowski J, Wieteska M, Onisz K, Biederman A, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Fijalkowska A, Torbicki A. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012;**142**:1406–1416.
280. Russo V, Zompatori M, Galie' N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. *Heart* 2012;**98**:265–266.
281. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, Karatasakis GT. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Care* 2013;**58**:1246–1254.
282. Lee MS, Oyama J, Bhatia R, Kim YH, Park SJ. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: a contemporary review and argument for percutaneous revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;**76**:543–550.
283. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* 2011;**37**:665–677.
284. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;**125**:113–122.
285. van Loon RL, Roofthoof MTR, Hillege HL, ten Harkel ADJ, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Kapusta L, Strengers JLM, Rammeloo L, Clur SA, Mulder BJM, Berger RMF. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011;**124**:1755–1764.
286. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010;**96**:1401–1406.
287. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I, Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;**379**:537–546.
288. Hansmann G, Hoepfer MM. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;**42**:580–583.
289. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Hari Krishnan S, Haworth SG, Ivy D, Lopes AA, Raj JU, Sandoval J, Stenmark K, Adatia I. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011;**1**:286–298.
290. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, Day RW, Pulido T, Feinstein J, Barst RJ, Humpl T. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;**42**:689–700.
291. Schulze-Neick I, Beghetti M. Issues related to the management and therapy of paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010;**19**:331–339.
292. Adatia I, Haworth SG, Wegner M, Barst RJ, Ivy D, Stenmark KR, Karkowsky A, Rosenzweig E, Aguilar C. Clinical trials in neonates and children: report of the Pulmonary Hypertension Academic Research Consortium Pediatric Advisory Committee. *Pulm Circ* 2013;**3**:252–266.
293. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007;**93**:739–743.
294. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;**99**:1197–1208.
295. Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, Del Cerro MJ, Bajolle F, Bonnet D. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2011;**158**:584–588.
296. 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.
297. 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.

298. 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.
299. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraise A, Ivy DD, Jai's X, Schulze-Neick I, Galie' N, Morganti A, Dingemans J, Kusic-Pajic A, Berger RM. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-I study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;**68**:948–955.
300. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastry BKS, Pulido T, Layton GR, Serdarevic-Pehar M, Wessel DL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;**125**:324–334.
301. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, Ivy DD. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;**129**:1914–1923.
302. Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2012;**33**:683–688.
303. Douwes JM, Roofthoof MT, Van Loon RL, Ploegstra MJ, Bartelds B, Hillege HL, Berger RM. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. *Heart* 2014;**100**:224–230.
304. 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.
305. Boudjemline Y, Patel M, Malekzadeh-Milani S, Szezepanski I, Levy M, Bonnet D. Patent ductus arteriosus stenting (transcatheter Potts shunt) for palliation of suprasystemic pulmonary arterial hypertension: a case series. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;**6**:e18–e20.
306. Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, Laux D, Levy M, Simonneau G, Carotti A, Humbert M, Bonnet D. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;**47**:e105–e110.
307. Esch JJ, Shah PB, Cockrill BA, Farber HW, Landzberg MJ, Mehra MR, Mullen MP, Opatowsky AR, Waxman AB, Lock JE, Marshall AC. Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant* 2013;**32**:381–387.
308. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT, Zijlstra WM, Hillege HL, Berger RM. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014;**44**:1616–1626.
309. Galie' N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Mariucci E, Dotti 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.
310. 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.
311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie' N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J* 2014;**35**:716–724.
315. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 2005;**16**:19–25.
316. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007;**115**:1039–1050.
317. Moller JH, Patton C, Varco RL, Lillehei CW. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *Am J Cardiol* 1991;**68**:1491–1497.
318. van Albada ME, Berger RM. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease—the need for refinement of the Evian-Venice classification. *Cardiol Young* 2008;**18**:10–17.
319. Schulze-Neick I, Beghetti M. Classifying pulmonary hypertension in the setting of the congenitally malformed heart—cleaning up a dog's dinner. *Cardiol Young* 2008;**18**:22–25.
320. Lopes AA, Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. *Cardiol Young* 2009;**19**(Suppl 1):8–12.
321. 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.
322. 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.
323. ZuckermanWA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;**107**:1381–1385.
324. 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.
325. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, Hachulla E, Humbert M, Langleben D, Mathai SC, Saggarr R, Visovatti S, Altorok N, Townsend W, FitzGerald J, McLaughlin VV. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;**65**:3194–3201.
326. Gashouta MA, Humbert M, Hassoun PM. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Presse Med* 2014;**43**:e293–e304.
327. Coghlan JG, Denton CP, Gruenig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, Muller-Ladner U, Pope JE, Vonk MC, Doelberg M, Chadha-Boreham H, Heinzl H, Rosenberg DM, McLaughlin VV, Seibold JR. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:1340–1349.
328. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, Gressin V, Guillemin L, Clerson P, Simonneau G, Hachulla E. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;**63**:3522–3530.
329. Hao YJ, Jiang X, ZhouW, Wang Y, Gao L, Wang Y, Li GT, Hong T, Huo Y, Jing ZC, Zhang ZL. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. *Eur Respir J* 2014;**44**:963–972.
330. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, Launay D, Mouthon L, Jegou P, Cabane J, de Groote P, Chabrol A, Lazareth I, Guillemin L, Clerson P, Humbert M. ItinerAIR-Sclerodermie Study Investigators. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology* 2009;**48**:304–308.
331. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta C, Dieude P, Caramaschi P, Cappelli S, Diot E, Vacca A, Cracowski JL, Sibilia J, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;**37**:2290–2298.
332. Gunther S, Jai's X, Maitre S, Berezné A, Dorfmüller P, Seferian A, Savale L, Mercier O, Fadel E, Sitbon O, Mouthon L, Simonneau G, Humbert M, Montani D. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012;**64**:2995–3005.
333. Coghlan G. Does left heart disease cause most systemic sclerosis associated pulmonary hypertension? *Eur Respir J* 2013;**42**:888–890.
334. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jai's X, Parent F, Savale L, Natali D, Gu'nter S, Chaouat A, Chabot F, Cordier JF, Habib G, Gressin V, Jing ZC, Souza R, Simonneau G. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;**36**:549–555.
335. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Gargis RE, Housten-Harris T, Hummers L, Krishnan JA, Wigley F, Hassoun PM. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:3043–3050.
336. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, Clerson P, Cordier JF, Simonneau G, Humbert M. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:1940–1946.
337. O'Callaghan DS, Dorfmüller P, Jai's X, Mouthon L, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M, Montani D. Pulmonary veno-occlusive disease: the bete noire of pulmonary hypertension in connective tissue diseases? *Presse Med* 2011;**40**:e65–e78.
338. Demling RH, Smith M, Gunther R, Flynn JT, Gee MH. Pulmonary injury and prostaglandin production during endotoxemia in conscious sheep. *Am J Physiol* 1981;**240**:H348–H353.
339. Jai's 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.

340. Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:808–814.
341. Launay D, Savale L, Berezne A, Le PJ, Hachulla E, Mouthon L, Sitbon O, Lambert B, Gaudric M, Jai's X, Stephan F, Hatron PY, Lambin N, Vignaux O, Cottin V, Farge D, Wallaert B, Guillevin L, Simonneau G, Mercier O, Fadel E, Dartevielle P, Humbert M, Mussot S. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary working group. *Presse Med* 2014;**43**:e345–e363.
342. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;**363**:1461–1468.
343. Zopey R, Susanto I, Barjaktarevic I, Wang T. Transition from hepatopulmonary syndrome to portopulmonary hypertension: a case series of 3 patients. *Case Rep Pulmonol* 2013;**2013**:561870.
344. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;**44**:1502–1510.
345. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Brown RS Jr, Fallon MB. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;**48**:196–203.
346. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, Tighiouart H, Knowles JA, Rabinowitz D, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Kawut SM. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**:835–842.
347. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, McGoon MD. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012;**141**:906–915.
348. Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, Jai's X, Yaici A, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:637–643.
349. Provencher S, Herve P, Jai's 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.
350. Hoepfer 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.
351. Halank M, Knudsen L, Seyfarth HJ, Ewert R, Wiedemann B, Kolditz M, Hoffken G, Hoepfer MM. Ambrisentan improves exercise capacity and symptoms in patients with portopulmonary hypertension. *Z Gastroenterol* 2011;**49**:1258–1262.
352. Reichenberger F, Voswinkel 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.
353. 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.
354. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;**8**:2445–2453.
355. Sakai T, Planinsic RM, Mathier MA, de Vera ME, Venkataramanan R. Initial experience using continuous intravenous treprostinil to manage pulmonary arterial hypertension in patients with end-stage liver disease. *Transpl Int* 2009;**22**:554–561.
356. Savale L, Magnier R, Le Pavec J, Jai's X, Montani D, O'Callaghan DS, Humbert M, Dingemans J, Simonneau G, Sitbon O. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;**41**:96–103.
357. 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.
358. Kia L, Shah SJ, Wang E, Sharma D, Selvaraj S, Medina C, Cahan J, Mahon H, Levitsky J. Role of pretransplant echocardiographic evaluation in predicting outcomes following liver transplantation. *Am J Transplant* 2013;**13**:2395–2401.
359. 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 Transplant* 2000;**6**:443–450.
360. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, Ramsay M, Davis GL. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;**7**:1258–1264.
361. Raevens S, De Pauw M, Reyntjens K, Geerts A, Verhelst X, Berrevoet F, Rogiers X, Troisi RI, Van Vlierberghhe H, Colle I. Oral vasodilator therapy in patients with moderate to severe portopulmonary hypertension as a bridge to liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;**25**:495–502.
362. Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ, Gaine S, Howell CD, Laurin J, Njoku MJ, Lim JW, Johnson LB. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1998;**65**:457–459.
363. Austin MJ, McDougall NI, Wendon JA, Sizer E, Knisely AS, Rela M, Wilson C, Callender ME, O'Grady JG, Heneghan MA. Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Liver Transplant* 2008;**14**:287–291.
364. Grannas G, Neipp M, Hoepfer 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.
365. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991;**17**:492–498.
366. 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.
367. Degano B. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010;**24**:67–75.
368. Opravil M, Peche're M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EV, Hirschel B, Luthy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**:990–995.
369. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:108–113.
370. 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.
371. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tcherakian C, Rabiller A, Haque R, Sitbon O, Jai's X, Dartevielle P, Maitre S, Capron F, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)* 2008;**87**:220–233.
372. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;**30**:850–857.
373. Humbert M, Maitre 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.
374. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:1964–1973.
375. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP, Wang NS, Fitch N, Schlesinger RD, Guerraty A, Rouleau JL. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1988;**109**:106–109 [published erratum appears in *Ann Intern Med* 1988;109:439].
376. Best DH, Sumner KL, Austin ED, Chung WK, Brown LM, Borczuk AC, Rosenzweig EB, Bayrak-Toydemir P, Mao R, Cahill BC, Tazelaar HD, Leslie KO, Hemnes AR, Robbins IM, Elliott CG. *EIF2AK4* mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 2014;**145**:231–236.
377. Seferian A, Helal B, Jai's X, Girerd B, Price LC, Gunther S, Savale L, Dorfmueller P, Parent F, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Montani D. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;**40**:75–83.
378. Rabiller A, Jai's 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.
379. Montani D, Jai's X, Price LC, Achouh L, Degano B, Mercier O, Mussot S, Fadel E, Dartevielle P, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;**34**:1348–1356.
380. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, Gomberg-Maitland M, Murali S, Frantz RP, McGlothlin D, Horn EM, Benza RL. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;**31**:913–933.
381. 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.



382. Thenappan T, Shah SJ, Gombert-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, Rich S. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;**4**:257–265.
383. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, Zhao DX, Byrne DW. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009;**136**:31–36.
384. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, Jiang R, Roger VL. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:222–231.
385. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, Maurer G, Lang IM. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest* 2013;**143**:758–766.
386. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;**102**:1718–1723.
387. Rapp AH, Lange RA, Cigarroa JE, Keeley EC, Hillis LD. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001;**88**:823–824.
388. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;**1**:290–299.
389. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, De Marco T, Cappola TP, Felker GM, Russell SD, Kasper EK, Tedford RJ. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail* 2015;**3**:9–16.
390. Pellegrini P, Rossi A, Pasotti M, Raineri C, Ciccoira M, Bonapace S, Dini FL, Temporelli PL, Vassanelli C, Vanderpool R, Naeije R, Ghio S. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure. *Chest* 2014;**145**:1064–1070.
391. Chatterjee NA, Lewis GD. Characterization of pulmonary hypertension in heart failure using the diastolic pressure gradient: limitations of a solitary measurement. *JACC Heart Fail* 2015;**3**:17–21.
392. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;**33**:1787–1847.
393. Khush KK, Tasissa G, Butler J, McGlothlin D, De MT. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. *Am Heart J* 2009;**157**:1026–1034.
394. Patel ND, Weiss ES, Schaffer J, Ullrich SL, Rivard DC, Shah AS, Russell SD, Conte JV. Right heart dysfunction after left ventricular assist device implantation: a comparison of the pulsatile HeartMate I and axial-flow HeartMate II devices. *Ann Thorac Surg* 2008;**86**:832–840.
395. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, Youker KA, Bruckner B, Estep JD, Tierney M, Noon GP. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010;**29**:195–200.
396. Barnett CF, DeMarco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin* 2012;**8**:447–459.
397. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, Oudiz RJ, Boateng F, Scalise AV, Roessig L, Semigran MJ, Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013;**128**:502–511.
398. Oswald-Mammoser 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.
399. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducloune A, Ehrhart M, Oswald-Mammoser M. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:219–224.
400. 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.
401. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy 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.
402. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducloune 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.
403. 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.
404. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Hosten-Harris T, Champion HC, Gergis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**:615–621.
405. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggari R, Belperio JA, Ross DJ, Ahmad S, Saggari R, Libre E, Lynch JP III, Zisman DA. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008;**102**:1305–1310.
406. 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.
407. 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.
408. Simonneau G, Escourrou P, Duroux P, Lockhart A. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nitroglycerine. *N Engl J Med* 1981;**304**:1582–1585.
409. 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.
410. Saadjan A, Philip-Joet F, Paganelli F, Arnaud A, Levy S. Long-term effects of cicletanine on secondary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;**31**:364–371.
411. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, Tamm M. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;**32**:619–628.
412. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R, Roca J, Barbera JA. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:270–278.
413. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;**363**:620–628.
414. Blanco I, Santos S, Gea J, Guell R, Torres F, Gimeno-Santos E, Rodriguez DA, Vilaro J, Gomez B, Roca J, Barbera JA. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013;**42**:982–992.
415. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, Brogan F, Jellen P, Thomashow BM, Kawut SM. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012;**9**:268–275.
416. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;**2**:293–300.
417. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013;**41**:462–468.
418. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guegan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;**112**:598–605.
419. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;**41**:985–990.
420. Madani MM, Wittine LM, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Kim NH, Test VJ, Kriett JM, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**141**:624–630.
421. Pepke-Zaba J, Hoepfer MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J* 2013;**41**:8–9.
422. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, Torbicki A, Mellemkjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013;**110**:83–91.
423. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Klepetko W, Maurer G. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:1287–1295.
424. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;**113**:2011–2020.
425. Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *Am J Roentgenol* 1997;**169**:79–82.

426. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Duber C, Kreitner KF. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012;**22**: 607–616.
427. Sugiyama M, Fukuda T, Sanda Y, Morita Y, Higashi M, Ogo T, Tsuji A, Demachi J, Nakanishi N, Naito H. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2014;**32**:375–382.
428. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angioscopy: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med* 1985;**103**:844–850.
429. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, Hlavin G, Nierlich P, Taghavi S, Sadushi-Kolici R, Klepetko W, Lang IM. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax* 2014;**69**: 116–122.
430. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Dartevielle P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**141**:702–710.
431. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**:97–103.
432. Jenkins D, Mayer E, Screaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012;**21**:32–39.
433. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**378**:1379–1387.
434. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, Hartley M, Auger WR, Jamieson SW. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2006;**82**:2139–2145.
435. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, Snell A, Colah S, Latimer R, Hall R, Arrowsmith JE, Kneeshaw J, Klein AA, Jenkins DP. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;**86**:1261–1267.
436. Mydin M, Berman M, Klein A, Tsui S, Dunning J, Valchanov K, Vuylsteke A, Jenkins DP. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2011;**92**:e101–e103.
437. Hughes RJ, Jai's X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, Simonneau G, Pepke-Zaba J. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006;**28**:138–143.
438. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, Kneussl MP, Lang IM. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2007;**5**:483–489.
439. 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.
440. Jai's X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoepfer 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.
441. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;**369**:319–329.
442. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, Bresser P. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;**139**:85–91.
443. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Fernandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;**103**:10–13.
444. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;**5**:756–762.
445. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;**5**:748–755.
446. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012;**76**:485–488.
447. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;**6**:725–736.
448. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013;**99**:1415–1420.
449. Rubin LJ, Hoepfer 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.
450. Peacock A. Pulmonary hypertension due to chronic hypoxia. *BMJ* 1990;**300**:763.
451. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001;**86**(Suppl 1):ii–113.
452. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008;**63**(Suppl 2):ii1–ii41.
453. Barbera JA, Escribano P, Morales P, Gomez MA, Oribe M, Martinez A, Roman A, Segovia J, Santos F, Subirana MT. [Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC)]. *Rev Esp Cardiol* 2008;**61**:170–184.
454. Armstrong I, Rochnia N, Harries C, Bundock S, Yorke J. The trajectory to diagnosis with pulmonary arterial hypertension: a qualitative study. *BMJ Open* 2012;**2**:e000806.
455. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, Held M, Hoepfer MM, Kahler CM, Kaemmerer H, Klose H, Kollner V, Kopp B, Mebus S, Meyer A, Miera O, Pittrow D, Riemekasten G, Rosenkranz S, Schranz D, Voswinckel R, Olschewski H. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011;**154**(Suppl 1):S20–S33.
456. Vachiery JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012;**21**:313–320.